

II. MELLÉKLET

**AZ EMEA ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ
MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

AZ AUGMENTIN ÉS EGYÉB JÁRULÉKOS ELNEVEZÉSEK (LÁSD I. MELLÉKLET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

Az Augmentin egy megalapozottan és széles körben alkalmazott antibakteriális kombinációs készítmény, amely egy félszintetikus antibiotikumból, az amoxicillinből (amoxicillin-trihidrát formájában) és a β -laktamázt gátló klavulánsavból áll (káliumsó formájában). Az amoxicillin/klavulánsav kombinációt eredetileg azért fejlesztették ki, mert szükség volt egy olyan orális, széles spektrumú antibiotikumra, amely lefedi a β -laktamázt termelő kórokozókat. Az Augmentin orális készítményei világszerte elérhetők 1981 óta, az intravénás készítmény pedig 1984 óta. Az évek során módosították az amoxicillin és a klavulánsav arányát, hogy tükrözzék a gyógyszerfelírási igényeket, javuljon az adagolási mód kényelmessége, és reagáljanak a súlyosabb, vagy rezisztens kórokozók által okozott fertőzések kezelésére vonatkozó ajánlásokra. Az amoxicillin úgy fejt ki hatását, hogy a baktérium sejtfalában gátolja a peptidoglikán keresztkötődéséért felelős transzpeptidáz enzimet, meggyengítve ezzel a sejtfalat, amelynek következtében a sejt megduzzad és szétreped. Mivel a β -laktamáz könnyedén lebontja az amoxicillint, az Augmentin tartalmazza a β -laktamázt gátló klavulánsavat is, amely gátolja az amoxicillin lebontását, és antibakteriális spektrumát sok olyan baktériumra is kiterjeszti, amelyek normál esetben rezisztensek a penicillinekre és cefalosporinokra.

Az Augmentin számos, különböző készítményét engedélyezték, növekvő amoxicillin:klavulánsav aránnyal, felnőttek és gyermekek esetében történő orális (2:1, 4:1, 7:1, 8:1, 14:1 és 16:1) és parenterális (5:1 és 10:1) alkalmazásra. Mindegyik EU-s engedélyezés nemzeti törzskönyvezés útján történik; ez számos eltérést eredményezett a betegájékoztatókban (PI), különösen annak „Javallatok” és „Adagolás” pontjaiban, ezért betérjesztésre került sor annak érdekében, hogy feloldják a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírások (SPC) közötti eltéréseket, és így az EU egész területén harmonizálják az alkalmazási előírásokat. A forgalomba hozatali engedély jogosultja számos javallatot megvitattott és értékelt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának globális adatlapjai (GDS), a közölt adatok, a szakirodalom, az idevágó vizsgálatok és a jelenlegi klinikai gyakorlat fényében. A különböző tagállamokban engedélyezett számos készítményre vonatkozóan elvégezték a haszon/kockázat arány értékelését, figyelembe véve a jelenlegi rezisztenciajellemzőket azokban a tagállamokban, ahol a készítményt forgalmazzák. Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által elvégzett haszon/kockázat értékelés nem foglalkozott a készítmények más, olyan piacokon történő használatával, ahol eltérő rezisztenciajellemzők lehetnek érvényesek.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a különböző, az amoxicillin/klavulánsav arány szerint és az egyes, adott arányokat képviselő csoportban a hatáserőségekre és a gyógyszerformákra való tekintet nélkül csoportosított készítményekre vonatkozó indokolásokat. Az alkalmazási előírás (SPC) 4.1. és 4.2. pontjai vonatkozásában sorban megvitatták az amoxicillint és klavulánsavat ugyanilyen arányban tartalmazó készítményekhez javasolt megfogalmazást, a legkisebb, 2:1 aránnyal kezdve, a legnagyobb, 16:1 orális arányon át a 10:1, intravénás (iv.) arányig. Az alkalmazási előírás és a betegájékoztató (PL) egyéb szakaszaiban a javasolt szöveg az összes készítményre alkalmazható, függetlenül az összetételi aránytól, kivéve, ha erre egyértelmű figyelmeztetés történt. Az értékelés során olyan megoldatlan kérdéseket azonosítottak, amelyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultjának kell kezelnie.

2.1 Kritikus értékelés

4.1. pont – Terápiás javallatok

A harmonizáció előtt, az eljárás elején a különböző arányokra vonatkozó javallatokat a következőképpen csoportosították:

- kisebb arányú orális készítmények (2:1, 4:1 és 7:1), amelyeket széles körben engedélyeztek ugyanazokkal a javallatokkal,

- két intravénás arány (5:1 és 10:1), amelyeket ugyanazokkal a javallatokkal engedélyeztek,
- az Augmentin ES (különösen erős) és elnyújtottan felszabaduló (SR) készítmények, amelyeket azért fejlesztettek ki, hogy kielégítsék a rezisztens kórokozók megjelenésével kapcsolatos klinikai igényeket, a javallatoknak ez a csoportja eltér a kisebb arányú készítmények javallataitól,
- a 8:1 arányú készítményeket – általános alkalmazásra a normális vesefunkciójú betegcsoportban – csak Franciaországban engedélyezték, saját javallatcsoporttal.

KÖZÖS TERÁPIÁS JAVALLATOK SZÁMOS AUGMENTINARÁNY ESETÉN:

Tonsillitis

A forgalomba hozatali engedély jogosultja elismerte, hogy az Augmentin nem az első választandó gyógyszer az akut streptococcalis tonsillitis kezelésére, azonban lehetséges alternatívaként ajánlott azon betegek kezelésére, akiknél többször kiújuló streptococcalis tonsillitis fordul elő, mert kimutatták, hogy az Augmentin nagy arányban képes eradikálni a streptococcusokat az orrgaratból. Ezért a forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy vélte, hogy az Augmentin hatásos kezelés kiújuló tonsillitis esetén, mivel általánosságban hatásos, és széles körben alkalmazzák a felső légúti fertőzésekben, valamint hatásos a Gram-pozitív és Gram-negatív cocciakkal és anaerob kórokozókval szemben. Továbbá a klavulánsav megvédi az amoxicillint az inaktiválódástól azokban az esetekben, amelyekben a fertőzést több mikroba okozhatja, vagy amelyekben β -laktamázt termelő, nem patogén baktériumok is jelen lehetnek. A CHMP megjegyezte, hogy a tonsillitis/pharyngitis és a szövődménymentes sinusitis gyakran vírusos eredetű, és amennyiben baktériumok okozzák, a leggyakoribb kórokozó a *S. pyogenes*, amely mindig érzékeny penicillinre és amelyet egymagában amoxicillinnel vagy penicillinnel kell kezelni. A kiújuló tonsillitis Augmentinnel történő kezelésének alapja az a feltevés, hogy a szájüregekben lévő egyéb baktériumok béta-laktamázai a béta-laktamázt kiválasztják a környezetükbe, és így inaktíválják a nem védett penicillineket. A CHMP egyetértett abban, hogy az ehhez a javallathoz rendelkezésre álló bizonyítékok nem elégségesek – kivéve, ha azokat klinikai adatok támasztanak alá – és az összes készítmény esetében törölte ezt a javallatot.

Septikaemia

A CHMP általánosságban kérte a septikaemia javallat visszavonását, mivel a septikaemiát kiváltó gócot kell kielégítően kezelni, és ezért ez a javallat nem elfogadható. A forgalomba hozatali engedély jogosultja beleegyezett abba, hogy törli a septikaemia javallatot az összes orális és parenterális készítmény alkalmazási előírásából.

A 2:1, 4:1, 7:1 ÉS 8:1 ARÁNYÚ (ORÁLIS) AUGMENTIN KÖZÖS TERÁPIÁS JAVALLATAI

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azonos javallatokat javasolt a 2:1, 4:1, 7:1 és 8:1 arányok esetén, és ezeket együtt vitatták meg. A különböző adagolási rendek egyenértékűségét több, közösségben szerzett fertőzésre vonatkozó, randomizált klinikai vizsgálatok igazolták felnőttek és gyermekek esetében.

Húgyivarszervi fertőzések

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy ez az általános javallat nem elfogadható, mert jelenleg sem az amoxicillin/klavulánsav, sem az amoxicillin nem javallt a *N. gonorrhoeae* által okozott betegségek kezelésére. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által adott válaszok értékelése után a CHMP egyetértett abban, hogy az Augmentin alkalmas gyógyszer az engedélyezett kivánt, cystitis és pyelonephritis javallatokban. Bár a húgyúti fertőzések több jelentős kórokozója >10% arányú rezisztenciát mutat az Augmentinnel szemben, mégis megfelelő alternatívának tartják, mivel ebben a javallatban az összes antimikrobiális hatóanyagnál ugyanez a probléma, és a hatóanyag megválasztása a beteg és az epidemiológiai helyzet megítélése alapján történik. A CHMP elfogadta a „Cystitis” és a „Pyelonephritis” javallatokat.

Intraabdominális sepsis

Az amoxicillin/klavulánsav nem ajánlott intraabdominális sepsis esetében. Az empirikus antibakteriális kezelésnek széles spektrumú lefedettséget kell biztosítania mind az aerob, mind az anaerob kórokozókkal szemben. Az Augmentinnek megfelelő a farmakokinetikája és a farmakodinámiája (PK/PD), amely arra utal, hogy klinikailag hatásos lehet a Gram-pozitív és sok Gram-negatív kórokozó – beleértve anaerob kórokozókat is – ellen, és jól penetrál a peritoneumba. E tulajdonságai miatt megfelelő antibiotikum az intraabdominális fertőzések esetén. A CHMP jóváhagyta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának adatait és érvelését, különösen azt, hogy az abdominális fertőzések polimikrobás természete, illetve az Augmentin jelenlegi, kontrollált klinikai vizsgálatokban történő alkalmazása alátámasztja az Augmentin alkalmazását mind bevezető, empirikus iv. kezelésként, mind az iv. kezelés átváltása után folytatólagos orális kezelésként. Ezt számos iránymutató dokumentum is alátámasztja, és a CHMP ezt a javallatot fogadta el: „*Intraabdominális fertőzések*” az iv. Augmentin készítményekre.

Felső légúti fertőzések

A CHMP tudomásul vette a klinikai vizsgálatokat, amelyek az amoxicillin/klavulánsav különböző adagolási rendjeit hasonlították össze kiújuló tonsillitis vonatkozásában és azt, hogy számos nemzeti iránymutatás első vonalbeli kezelésként ajánlja az Augmentint vagy penicillint + béta-laktamáz-gátlót akut otitis media (AOM) esetében, amely rendszerint bakteriális felülfertőződés, gennyes vagy minimálisan gennyes középfülvádékkal jár. Felnőtteknél ritka az akut otitis media, de az érintett baktériumok ugyanazok, mint a gyermekeknél és a terápiás lehetőségek sem mások. Ajánlott terápia az amoxicillin/klavulánsav, különösen akkor, ha nem áll rendelkezésre bakteriológiai adat. Az akut otitis mediától eltérő fertőzéseknél rendszerint nem ajánlott a kezdeti antibiotikus kezelés. Összességében a javallat megalapozott, és a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a javallatot az „*akut otitis media*”-ra kell korlátozni.

Alsó légúti fertőzések és akut bronchitis

Az iránymutatások szerint a következő helyzetekben kell mérlegelni az antibiotikus kezelést az alsó légúti fertőzésben (LRTI) szenvedő betegeknél: gyanított vagy igazolt pneumónia, krónikus obstruktív tüdőbetegség egyes exacerbációi, 75 évesnél idősebb betegek és láz, szívelégtelenség, cukorbetegség vagy súlyos idegrendszeri betegség fennállása esetén. Ezeket a javallatokat az EU összes országában engedélyezték, és az Augmentint számos nemzeti iránymutatásban hatásos kezelésként fogadták el. Gyermekek akut bronchitise esetében az iránymutatások kimondják, hogy az alapellátásban átlagos beteg és szövődménymentes, tüdőgyulladásra nem gyanús alsó légúti fertőzés esetében az antibiotikus kezelés nem bizonyult előnyösebbnek, mint a placebo. Egy Cochrane-áttekintés arra a következtetésre jutott, hogy az akut bronchitisben szenvedő betegek antibiotikus kezelésének mérsékelt előnyei nem haladják meg a kezelés mellékhatásait. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a legtöbb akut bronchitis vírusos eredetű és ezért kérdéses az antibiotikus kezelés rendszeres szükségessége. A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett az akut bronchitis javallatának visszavonásával, mivel a „*Krónikus bronchitis akut exacerbációi (megfelelően diagnosztizálva)*” megfogalmazás pontosabban tükrözi a javallatot.

A bőr- és lágyszövetfertőzések

A CHMP tudomásul vette, hogy az amoxicillin/klavulánsavat szövődménymentes bőr- és lágyszövet-fertőzésekben vizsgálták, beleértve olyan állapotokat is, mint a sebfertőzés, a tályog, a cellulitis, a furunculosis és az impetigo. Különböző összehasonlító és nem összehasonlító vizsgálatokat végeztek a bőr- és lágyszövet-fertőzésekkel kapcsolatban felnőttek és gyermekek bevonásával. A cellulitis vonatkozásában a CHMP úgy ítélte meg, hogy a típusos erysipelas vagy cellulitis kezelésében alkalmazni kell egy streptococcusok ellen hatásos antibiotikumot, és ezért úgy vélte, hogy az amoxicillin/klavulánsav alternatívát jelenthet a szövődménymentes bőr- és lágyszövet-fertőzések kezelésére. Állati harapás esetén az orális vagy parenterális antibiotikus kezelés függ a seb mélységétől, súlyosságától és az időtartamtól, amely a harapástól eltelt. A CHMP egyetért azzal, hogy az amoxicillin/klavulánsavat széles körben alkalmazzák első vonalbeli terápiaként az állati harapások kezelésére, és ebből következően az alábbi megfogalmazást fogadta el: „*Bőr- és lágyszövet-fertőzések, különösen a cellulitis, állattól elszenvedett harapás, súlyos fogtályog kiterjedt cellulitisszel*”.

Csont- és ízületi fertőzések

A csontfertőzések diagnosztikai és terápiás kihívást jelentenek, mivel a csont-/ízületi fertőzés kialakulásához számos exogén és endogén tényező járul hozzá. A forgalomba hozatali engedély jogosultja nem nyújtott be semmilyen adatot ennek a javallatnak az alátámasztására, de javasolta a javallat újbóli besorolását osteomyelitisként, kiterjedt indokolás benyújtásával, valamint a farmakokinetika és farmakodinámia tárgyalásával. Az osteomyelitis kezelésének alátámasztására benyújtott néhány száz betegre vonatkozó adatokat, és a klinikai adatok összegzését is. A biztonságossági adatok szerint tartós alkalmazása nem növeli a mellékhatások előfordulását és súlyosságát a rövidebb terápiás időtartamokhoz képest. Nincs egyetértés a megfelelő kezelési időtartamról, mivel más tényezők, mint például a fertőzés kiterjedtsége, a kórokozó típusa, a klinikai válasz és eleve meglévő kockázati tényezők is fontos szempontok, de a jelenlegi alkalmazási előírások csak azt kötik ki, hogy hosszas, 14 napnál tovább tartó kezelés esetén a betegeket alaposan ellenőrizni kell. A forgalomba hozatali engedély jogosultja arra a következtetésre jutott, hogy osteomyelitis esetén az Augmentint kezdetben parenterálisan kell alkalmazni, majd ezt követően orális kezelésre kell váltani. Az Augmentint alkalmasnak tartják az osteomyelitis kezelésére, mert megfelelő farmakokinetikai és farmakodinámiai tulajdonságokkal rendelkezik, hatásos az MSSA, Gram-negatív (érzékeny) izolatumok ellen és anaerob lefedettséget is biztosít a polimikrobás fertőzésekben. Az iv. és orális készítmények megkönnyítik a kezelés átváltását vagy folytatását a kezdeti intravenás kezeléstől egy további orális kezeléssel. A CHMP elfogadta az érveket és egyetértett azzal, hogy az Augmentin megfelelő ebben a javallatban. A CHMP a következő javallatot fogadta el:

„Csont- és ízületi fertőzések, különösen osteomyelitis.”

A javallat megvitatása a kezelés időtartamára is kitért, és a CHMP egyetértett az alkalmazási előírás 4.2 pontjának módosításával. A CHMP a következő megfogalmazást fogadta el:

„A kezelés időtartamát a beteg válasza alapján kell meghatározni. Egyes fertőzések (például osteomyelitis) esetén hosszabb időtartamú kezelésre van szükség. Felülvizsgálat nélkül a kezelés nem végezhető 14 napnál tovább. Lásd még a hosszan tartó terápiára vonatkozó, 4.4 pontot.”

TERÁPIÁS JAVALLATOK AZ AUGMENTIN 2:1 ARÁNYÁRA (ORÁLIS)

A 2:1 arány sok országban vált bevett adagolási renddé, és számos klinikai vizsgálat tárgya volt, amelyek közül sok független kutatócsoportok és személyek részvételével történt. Az adatok javarészt a széles körű, nyilvánosságra hozott szakirodalomból származnak, és tartalmaznak más antibakteriális szerekkel kapott összehasonlító adatokat is olyan fertőzésekre vonatkozóan, amelyekben javallt az Augmentin. A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtott egy a jelenleg engedélyezett javallatokat tartalmazó áttekintést, és a javallatok minden egyes csoportját tárgyalta, hivatkozva a klinikai fejlesztésekre, vizsgálatokra és iránymutatásokra. A 2:1 arányú Augmentin fő, tárgyalt indikációi tartalmazták a húgyivarszervi fertőzéseket, a légúti fertőzéseket (RTI) és a bőr- és légyszövet-fertőzéseket (SSTI). A forgalomba hozatali engedély jogosultja tárgyalta a 2:1 arány farmakokinetikáját és farmakodinámiáját, és azt állította, hogy a minimális gátló koncentráción túli idő (T>MIC) a β -laktám antibakteriális szerek hatásosságának meghatározó tényezője.

A CHMP mérlegelte a 2:1 arány javallatait, figyelembe véve a kórokozók növekvő rezisztenciaspektrumát, a nagyobb MIC értékeket mutató baktériumok elleni kezelés során az aluladagolás kockázatát és a rezisztencia kialakulását. A penicillinre nem érzékeny törzsek kialakulási jellemzői és a jelenlegi rezisztenciaarányok Európa-szerte eltérőek, és a rezisztenciaarányok az idők során is változnak. Továbbá figyelembe kell venni a penicillinre mérsékelt érzékeny törzsek számát, ezek miatt ugyanis az amoxicillin nagy koncentrációira van szükség. Ezzel szemben néhány országban a penicillinrezisztens *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) mennyisége nem változott az idők során, míg a közösségben szerzett légúti fertőzésekben és a bacteraemiás esetekben nyert *S. pneumoniae*-nél az érzékenység hiányára utaló tendenciák nem mutattak arra utaló jelet, hogy az idő múlásával növekedne az érzékenység hiánya. Ez arra utal, hogy megfelelőek az amoxicillin kisebb dózisaival – ahogy ezt néhány jelenleg engedélyezett alkalmazási rendben alkalmazzák. A forgalomba hozatali

engedély jogosultja azt a következtetést vonta le, hogy a farmakokinetikai és farmakodinámiás adatok alátámasztják a 2:1 orális készítmény folyamatos használatát és azt, hogy ez továbbra is hatásos sok kórokozóval szemben.

A 2:1 és 4:1 arányok alkalmazásával kezelhető számos harmonizált javallat betérjesztésekor a forgalomba hozatali engedély jogosultja figyelembe vett klinikai adatokat, $T > MIC$ értékeket, helyi és nemzeti iránymutatásokat és szakértők által értékelt folyóiratokban megjelent közleményeket. A különböző arányok választási lehetőséget biztosítanak a gyógyszerrel felíró orvosnak a fertőzések kezelésekor a fertőzés természete, a beteg lényeges jellemzői, valamint a feltételezett kórokozók helyi és regionális érzékenysége alapján. A minimális gátló koncentráción túli idő ($T > MIC$) a β -laktám antibakteriális szerek hatásosságának egyik fő meghatározója. Ezt kimutatták *in vitro* vizsgálatokban, *in vivo* számos állatkísérletes modellben, és igazolták a klinikai vizsgálati adatok is. Számos tagállamban jelenleg csekély a *S. pneumoniae* amoxicillinrezisztenciája, többségükben a MIC értékei $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. A farmakokinetikai és a farmakodinámiás elemzések arra utalnak, hogy a 2:1 orális Augmentin készítmény (250/125mg) napi háromszori (TID) adásával maximális eradikáció érhető el olyan *S. pneumoniae* törzsek esetén, amelyeknél az amoxicillin vagy az amoxicillin/klavulánsav MIC értéke $\leq 1 \mu\text{g/ml}$, míg a 4:1 arány (500/125mg) napi háromszor adva a $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ MIC értékeket mutató törzsek ellen lehet hatásos. Ebből következően az amoxicillin közölt farmakokinetikai és farmakodinámiás adatai alátámasztják, hogy a naponta háromszor adott 250/125mg (2:1) és a naponta háromszor adott 500/125mg (4:1) orális Augmentin készítmények megtartották hatásosságukat számos kórokozóval szemben.

Továbbá, az ilyen izolátumok amoxicillinnel szembeni érzékenységének visszaállításához a klavulánsavnak csak nagyon kis koncentrációjára (0,12mg/l) van szükség. A 2:1 és a 4:1 készítményekben a klavulánsav egységnyi dózisa (125mg) ugyanaz, mint az Augmentin egyéb orális készítményeiben – ez a koncentráció elégséges a megcélzott β -laktamázok gátlásához. Ebből következően a klavulánsav napi dózisa az alkalmazás gyakoriságától függ, nem a készítménytől. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt a következtetést vonta le, hogy az összes rendelkezésre álló tudományos bizonyíték, klinikai adat, $T > MIC$ érték, iránymutatás és közlemény azt igazolja, hogy a 2:1 és 4:1 Augmentin-arányok a javallatok széles körében hatásosak és megfelelő klinikai lefedettséget biztosítanak az ezekben a fertőzésekben szerepet játszó fő kórokozók ellen. A 2:1 arány elérhetősége továbbra is értékes, felnőtteknél és gyermekeknél előforduló sokféle bakteriális fertőzés kezelésére alkalmas, széles spektrumú antibiotikumot biztosít a kezelőorvosok számára, különösen azokon a területeken, ahol kicsi a rezisztencia és ahol a megcélzott kórokozók érzékenyek maradnak erre az arányra. Hasonlóképpen a 4:1 arány is bevált kezelési rend, amely értékes lehetőség az enyhétől közepesig terjedő, valamint a súlyosabb fertőzések kezelésére azokon a területeken, ahol a baktériumok rezisztenciája nem képez jelentős aggályt.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a klavulánsav ismert mellékhatásai és a β -laktamáz-gátló farmakokinetikai és farmakodinámiás profilja miatt nem szabad túllépni a napi háromszori, 125mg-os dózist. Így tehát a 2:1 arány esetén az amoxicillin maximális bevitt napi dózisa 750 mg. Az adatok szerint ez a napi dózis csak az $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ MIC₉₀ értéket mutató kórokozók kezelésére megfelelő, vagyis olyan patogének esetén, amelyeknél a minimális gátló koncentráción túli idő $\geq 40\%$. Ebből következően a 2:1 arány azokon a területeken megfelelő, ahol jelenleg nem jelentenek nagyobb problémát a penicillinre nem érzékeny pneumococcusok. A CHMP aggályát fejezte ki a jövőbeni decentralizált eljárások és kölcsönös elismerési eljárások (DCP/MRP) lehetősége miatt, amelyek során azokat a tagállamokat is felkérhetik, hogy engedélyezzék ezeket, amelyek nem rendelkeznek a 2:1 arányú készítménnyel, és ahol problémát jelentenek a penicillinre nem érzékeny pneumococcusok. E helyzet előzetes megakadályozása érdekében a CHMP kijelentette:

„Az Augmentin nem minden lehetséges készítménye felel meg az összes EU-tagállamban történő alkalmazásra.” A bármelyik EU-tagállamban alkalmazott készítmények megválasztását bizonyos típusú bakteriális rezisztenciák prevalenciájához kell igazítani, amely jelentősen eltér az EU-országok között és az idők során elkerülhetetlenül változni fog. Ebből következően az Augmentin készítményekre vonatkozó bármilyen jövőbeni forgalomba hozatali kérelmet alá kell támasztani egy arról folytatott vitával, hogy az adott konkrét készítmények megfelelőek-e az érintett tagállamokra vonatkozóan.

Különösen fontos az érintett tagállamok (CMS) körében a penicillinre nem érzékeny pneumococcusok prevalenciájának és az ezen kórokozók kezelésére szánt készítményekben az amoxicillindózis megfelelőségének megvitatása. Például a 250/125 mg tabletták nem megfelelőek egyik olyan EU-tagállamban sem, ahol gyakran előfordul penicillinre nem érzékeny vagy penicillinre rezisztens Streptococcus pneumoniae. Ennek az az oka, hogy az ebben a készítményben bejuttatott amoxicillin napi adagja (750mg) nem elég e baktériumok kezelésére. Továbbá nem ajánlott az amoxicillin napi dózisának növelése a 250/125 mg-os tabletták számának megduplázásával, mivel ez a klavulánsav szükségtelenül nagy dózisának alkalmazását eredményezné. Ezért az Augmentinnek egy másik készítményét kell választani.”

A CHMP mérlegelte a 2:1, 4:1, 7:1 és 8:1 arányokra közösen vonatkozó javallatokról folytatott vitát is, és a harmonizált alkalmazási előírásokhoz a következő harmonizált szövegezést fogadta el:

- *Akut bakteriális sinusitis (megfelelően diagnosztizálva)*
- *Cystitis*
- *Pyelonephritis*
- *Cellulitis*
- *Állattól elszenvedett harapás*
- *Súlyos fogtályog kiterjedt cellulitisszel.*

TERÁPIÁS JAVALLATOK AZ AUGMENTIN 4:1 ARÁNYÁRA (ORÁLIS)

Mostanáig a 4:1 arányt széles körben engedélyezték Európában, és a napi háromszori adagolás 1984-es engedélyezését gyermek és felnőtt betegekkel végzett klinikai vizsgálatok támasztották alá. A forgalomba hozatali engedély jogosultja ismertette a jelenleg engedélyezett javallatokat, és különösen megvitatva a javallatokat a húgyivarszervek fertőzései, az abdominális fertőzések, a légúti fertőzések és a bőr- és lágszövet-fertőzések (SSTI) esetében, idézve számos klinikai vizsgálatot és iránymutatást, amelyek a 4:1 arány alkalmazását javasolják. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt a következtetést vontta le, hogy a kért javallatokra az Augmentin 4:1 aránnyal végzett kezelést ezek alátámasztják, és ez értékes kezelési lehetőséget nyújt a betegek és a gyógyszerrel felíró orvosok számára az enyhétől közepesig terjedő, valamint a súlyosabb fertőzések kezelésére azokon a területeken, ahol a baktériumok rezisztenciája nem képez jelentős aggályt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja tárgyalta a 2:1 arány mellett felhozott érveket, figyelembe véve, hogy a 4:1 arányú orális készítmények sok kórokozóval szemben hatásosak és az arány alkalmazása indokolt.

A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultja által levont fő következtetéssel, ugyanakkor újabb vizsgálatok – amelyek a 4:1 és a 8:1 arány hatásosságát hasonlították össze – egyértelműen kimutatták, hogy a 4:1 arány kevésbé hatásos, ha a kórokozók nagyobb MIC értékekkel rendelkező baktériumok voltak. A 2:1 aránynál már megvitatott javallatok esetén az egyetlen különbség az amoxicillin megnövelt, napi háromszori, 0,5g-os dózisa (felnőttek esetén). Az amoxicillin dózisának e növelése világossá teszi, hogy ez az arány megfelelőbb, mint a 2:1 arány, és megfelelő lehet egyes javallatok esetén, legalább néhány területen. A legnagyobb problémát az óriási regionális, sőt helyi eltérések jelentik Európa-szerte és az országokon belül. A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtott egy közös anyagot az Augmentin 2:1 és 4:1 alkalmazásának indokolásáról. A 4:1 arányról a CHMP további vitát folytatott, megjegyezve, hogy az amoxicillin maximálisan bejuttatott napi dózisa 1500mg. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok alapján ez a napi dózis csak a $MIC_{90} \leq 2 \mu\text{g/ml}$ -t mutató kórokozókra megfelelő, vagyis csak ezekben a kórokozókban a szükséges, minimális gátló koncentráción túli idő $\geq 40\%$. Így a 4:1 arányt hatástalannak tartja a penicillinrezisztens *S. pneumoniae*-vel szemben.

A CHMP mérlegelte a 2:1, 4:1, 7:1 és 8:1 arányokra közösen vonatkozó javallatokról folytatott vitát is, és a harmonizált alkalmazási előírásokhoz a következő harmonizált szövegezésben állapodott meg és azt elfogadta:

- *Akut bakteriális sinusitis (megfelelően diagnosztizálva)*

- *Akut otitis media*
- *Krónikus bronchitis akut exacerbációi (megfelelően diagnosztizálva)*
- *Közösségben szerzett pneumónia*
- *Cystitis*
- *Pyelonephritis*
- *Bőr- és lágszövet-fertőzések, különösen a cellulitis, állattól elszenvedett harapás, súlyos fogtályog kiterjedt cellulitisszel.*
- *Csont- és ízületi fertőzések, különösen osteomyelitis.*

TERÁPIÁS JAVALLATOK AZ AUGMENTIN 7:1 ARÁNYÁRA (ORÁLIS)

A 7:1 arányt napi kétszeri (BID) adagolásra fejlesztették ki, hogy ezzel fokozzák a kényelmet és megfelelőségét az eredeti, kisebb arányú, napi háromszori adagolási rendeknek, mivel a déli dózis kényelmetlenséget okozott, és azért is, mert a napi kétszeri dózis sokkal inkább szabványos rend lett, mint a napi háromszori dózis. Ezt az arányt az 1990-es években engedélyezték. Mind a felnőtt, mind a gyermekgyógyászati szuszpenzióban a klavulánsav egységnyi dózisa változatlan maradt, de jelenleg naponta kétszer adják a napi háromszori helyett; ez is elégséges ahhoz, hogy megvédje az amoxicillint a béta-laktamázok hatásától. A forgalomba hozatali engedély jogosultja felsorolta a jelenleg engedélyezett javallatokat, kiemelten megvitatta alkalmazását bőr- és lágszövet-fertőzésekben (SSTI) és kiújuló tonsillitisben, otitis mediában, sinusitisben, alsó légúti fertőzésekben (LRTI) és húgyúti fertőzésekben (UTI), valamint felső légúti fertőzésekben (URTI) és húgyivarszervi fertőzésekben, és tárgyalta a farmakokinetikát és farmakodinámiát, amelyek igazolják a napi kétszer és napi háromszor alkalmazandó készítmények bakteriológiai egyenértékűségét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a 7:1 arányt megalapozottnak tartja a klinikai gyakorlatban, és felsorolta az Augmentint ajánló iránymutatásokat, azt a következtetést vonva le, hogy a 7:1 arány értékes, sokféle – felnőtteknél és gyermekeknél előforduló – bakteriális fertőzés kezelésére megfelelő, széles spektrumú antibiotikumot biztosít a kezelőorvosok számára. A javallatokat klinikai adatokkal, minimális gátló koncentráción túli idő (T>MIC) értékekkel és szakértők által értékelt folyóiratokban megjelent közleményekkel támasztotta alá.

A CHMP mérlegelte a 2:1, 4:1, 7:1 és 8:1 arányokra közösen vonatkozó javallatokról folytatott vitát is, és a harmonizált alkalmazási előírásokhoz a következő harmonizált szövegezésben állapodott meg és azt elfogadta:

- Akut bakteriális sinusitis (megfelelően diagnosztizálva)
- Akut otitis media
- Krónikus bronchitis akut exacerbációi (megfelelően diagnosztizálva)
- Közösségben szerzett pneumónia
- Cystitis
- Pyelonephritis
- Bőr- és lágszövet-fertőzések, különösen a cellulitis, állattól elszenvedett harapás, súlyos fogtályog kiterjedt cellulitisszel.
- Csont- és ízületi fertőzések, különösen osteomyelitis.

TERÁPIÁS JAVALLAT AZ AUGMENTIN 8:1 ARÁNYÁRA (ORÁLIS)

A 8:1 arányú Augmentint 1990-ben engedélyezték, és azért fejlesztették ki, mert aggályok merültek fel Franciaországban a rezisztens *S. pneumoniae* törzsek növekvő prevalenciája miatt, különösen az akut otitis mediában szenvedő kisgyermek körében. Abban az időben az Augmentin 4:1 arányú készítményt széles körben alkalmazták a gyermekek fertőzéseinek kezelésére. Az amoxicillin kisebb adagját a 4:1 arányú készítményben elégtelennek ítélték ahhoz, hogy elérje az amoxicillin szükséges MIC-szintjeit a csökkent penicillinérzékenységű *S. pneumoniae* törzsek eradikációjához. A forgalomba hozatali engedély jogosultja felsorolta a jelenleg engedélyezett javallatokat, és tárgyalta az otitis media és a húgyúti fertőzések (UTI) gyermekeknél és felnőtteknél végzett kezelésére vonatkozó klinikai vizsgálatokból nyert adatokat, amelyek igazolták a 8:1 felnőtt adagolási rend és a 8:1

gyermekgyógyászati adagolási rend biológiai egyenértékűségét és felnőttek esetében a 8:1 arány napi kétszeri dózisának hatásosságát. Ennek következtében ez az adagolási rend mára bevett lett Franciaországban a felnőttek légúti fertőzéseinek kezelésére, beleértve a közösségben szerzett pneumóniát (CAP), a krónikus bronchitis akut exacerbációját (AECEB), az akut bronchitist, az akut otitis mediát (AOM) és a sinusitist. A forgalomba hozatali engedély jogosultja felsorolt számos közölt tanulmányt is és tárgyalta az egyéb javallatokat, mint a bőr- és lágyyszövet-fertőzéseket (SSTI), a csont- és ízületi fertőzéseket, az abdominális fertőzéseket, a kismencedei gyulladással járó betegséget, a húgyúti fertőzést (UTI) és a fogászati fertőzéseket. Végül a forgalomba hozatali engedély jogosultja tárgyalta a 8:1 arány farmakokinetikáját és farmakodinámiáját, és azt állította, hogy az állandósult átlagos, minimális gátló koncentráción túli idő ($T > MIC$) értékek arra utalnak, hogy ez a készítmény, naponta háromszor adva, maximális eradikációt ér el azokkal a *S. pneumoniae* törzsekkel szemben, amelyeknél az amoxicillin vagy amoxicillin/klavulánsav MIC értékei $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, és hogy bizonyos mértékben hatásosnak bizonyul a $4 \mu\text{g/ml}$ MIC értékeket mutató törzsekkel szemben is. Súlyos fertőzések és nagyobb MIC értékeket mutató kórokozók esetén a 8:1 arány sok megcélzott kórokozó ellen hatásos. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt a következtetést vonta le, hogy a 8:1 arány bizonyos fertőzések kezelésére megfelelőbb lehet, mint a 4:1 arány, és az in vivo eredmények alátámasztják azt a farmakokinetikai és farmakodinámiás előrejelzést, amely szerint az Augmentin 8:1 hatásos lesz a nagy amoxicillin MIC értékeket ($2-4 \mu\text{g/ml}$) mutató *S. pneumoniae* által okozott fertőzésekben.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a hatásossági és biztonságossági adatok vonatkozásában a 8:1 arány hasonló a 7:1 arányhoz. A CHMP mérlegelte a 2:1, 4:1, 7:1 és 8:1 arányokra közösen vonatkozó javallatokról folytatott vitát is, és a harmonizált alkalmazási előírásokhoz a következő harmonizált szövegezésben állapodott meg és azt elfogadta:

- *Akut bakteriális sinusitis (megfelelően diagnosztizálva)*
- *Akut otitis media*
- *Krónikus bronchitis akut exacerbációi (megfelelően diagnosztizálva)*
- *Közösségben szerzett pneumónia*
- *Cystitis*
- *Pyelonephritis*
- *Bőr- és lágyyszövet-fertőzések, különösen a cellulitis, állattól elszenvedett harapás, súlyos fogtályog kiterjedt cellulitisszel.*
- *Csont- és ízületi fertőzések, különösen osteomyelitis.*

TERÁPIÁS JAVALLATOK AZ AUGMENTIN 14:1 ARÁNYÁRA (ORÁLIS - ES)

Az Augmentin ES-t (extra erősségű) gyermekgyógyászati szuszpenziót az akut otitis media (AOM) klinikai vizsgálatai és az állatkísérleti modellek farmakokinetikai és farmakodinámiás adatai használatával fejlesztették ki, hogy biztosítsák a $4 \mu\text{g/ml}$ -ig terjedő MIC értéket mutató penicillinrezisztens *S. pneumoniae* (PRSP) fokozott eradikációját. Ez az arány egy kezelési iránymutatásokban megállapított orvosi igényt elégített ki, amely iránymutatások a légúti fertőzések kezelésére az amoxicillin nagyobb dózisát ajánlják, különösen azokon a területeken, ahol nagyarányú a rezisztens *S. pneumoniae*, különösen a PRSP prevalenciája. A forgalomba hozatali engedély jogosultja ismertette a jelenleg engedélyezett javallatokat és tárgyalta a légúti fertőzéseket (RTI), az akut otitis mediát (AOM), a közösségben szerzett pneumóniát (CAP), a tonsillopharyngitist és sinusitist, a bőr- és lágyyszövet-fertőzéseket (SSTI) és a húgyúti fertőzéseket (UTI). A forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy visszavonja a javallatot a bőr- és lágyyszövet-fertőzésekre és a tonsillopharyngitisre, valamint a kezdetben javasolt, húgyúti fertőzésre vonatkozó javallatot.

Az Augmentin ES (14:1) kifejlesztése farmakokinetikai és farmakodinámiás adatokra, valamint klinikai hatásossági és biztonságossági vizsgálatokra épült, napi kétszeri, növelt dózisú amoxicillint biztosít, miközben megmarad ugyanaz a klavulánsavdózis, mint amely a 7:1 arányú Augmentinben található. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a javallatokat a klinikai, farmakokinetikai és

farmakodinámiás adatok és a közlemények alapján alátámasztottnak ítélte, és így megfelelőnek találta ennél az aránynál. A CHMP megjegyezte, hogy az Augmentin ES készítményt gyermekgyógyászati alkalmazásban tartósan fennálló vagy kiújuló akut otitis media esetében vizsgálták, ahol kockázati tényező a béta-laktamáz termelő törzsek vagy a csökkent penicillin-érzékenységű *S. pneumoniae* jelenléte. Az ilyen gyógyszerrezisztens kórokozók miatt ez a nagy dózisu készítmény elfogadható lehet a közösségben szerzett pneumónia (CAP) kezelésére. *Ugyanakkor mivel nem nyújtottak be az akut otitis media és a közösségben szerzett pneumónia mellett más javallatokat alátámasztó dokumentációt, a többi javallatot törölni kell.* A forgalomba hozatali engedély jogosultja elismerte, hogy a III. fázisú program csak az akut otitis mediát vizsgálta, és hogy az egyéb javallatokat – beleértve a közösségben szerzett pneumóniát, az akut bakteriális sinusitist és a bőr- és légyszövet-fertőzéseket – a farmakokinetikai és farmakodinámiás alapelvek alapján extrapolálták, mivel az akut otitis mediával foglalkozó vizsgálatok azt mutatták, hogy a farmakokinetikai és farmakodinámiás elv előrevetíti a klinikai kimenetelt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja kiterjesztett indokolásokat nyújtott be annak érdekében, hogy megmaradjon az akut bakteriális sinusitisre (ABS) vonatkozó javallat.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a hatásossági adatok hiánya miatt a hatásosság áthidalása az akut otitis media és akut bakteriális sinusitis között nincs alátámasztva. A közösségben szerzett pneumónia esetén a 14:1 arányt megfelelőnek tartják a PRSP lefedésére. Mivel gyermekekről a közösségben szerzett pneumónia esetén nincsenek klinikai adatok a hatásosságról, lehetségesnek tartották a felnőtteknél szerzett tapasztalatok extrapolálását. Azt is mérlegelték, hogy az Augmentin használatát azokra a javallatokra kell korlátozni, ahol mindkét alkotórészre szükség van. Mivel az Augmentin ES-t penicillinrezisztens *S. pneumoniae* kezelésénél vizsgálták, *megtartottak egy figyelmeztetést, amely tájékoztatja a gyógyszert felíró orvosokat, hogy ez az arány olyan fertőzések kezelésére megfelelő, amelyeket ténylegesen vagy gyanítottan penicillinrezisztens S. pneumoniae okozott.* Összefoglalva, a CHMP a következő harmonizált megfogalmazásban értett egyet és fogadta azt el a harmonizált alkalmazási előírásokhoz:

„Az Augmentin a legalább 3 éves és 40 kg-nál kisebb súlyú gyermekek következő, penicillinrezisztens Streptococcus pneumoniae által okozott, vagy valószínűleg általa okozott fertőzések kezelésére javallt (lásd a 4.2., 4.4. és 5.1. pontokat):

- *Akut otitis media*
- *Közösségben szerzett pneumónia.*

TERÁPIÁS JAVALLATOK AZ AUGMENTIN 16:1 ARÁNYÁRA (ORÁLIS – SR)

Az Augmentin napi háromszori és napi kétszeri adagolási rendjének bevezetését követően általánosságban jelentősen megnőtt a légúti kórokozók penicillinrezisztenciája. Ezért például a közösségben szerzett pneumónia és az akut bakteriális rhinosinusitis (ABRS) javallataira sok iránymutatás nagyobb dózisu amoxicillint javasolt, hogy ezzel biztosítsák, hogy a rezisztens kórokozók által okozott fertőzések eradikációja továbbra is megtörténjen, és terjedésük lehetősége csökkenjen. Az Augmentin SR-t (elnyújtottan felszabaduló) az ilyen új orvosi igények kielégítésére fejlesztették ki. Az Augmentin SR egy farmakokinetikailag javított készítmény, amelyet úgy fejlesztettek ki, hogy maximalizálja a farmakokinetikát és farmakodinámiát és hatásosabb terápiát biztosítson az amoxicillinre és penicillinre csökkent érzékenységű kórokozók, különösen a *S. pneumoniae* ellen. A tablettában egy azonnal felszabaduló amoxicillintrihidrát- (562,5mg) és klavulánsavréteg (62,5mg) és egy lassan felszabaduló nátriumamoxicillin-réteg (437,5mg) van. A klavulánsav-összetevők farmakokinetikája ugyanaz, mint a hagyományos Augmentin-készítményeké. A forgalomba hozatali engedély jogosultja felsorolta az Augmentin SR jelenleg engedélyezett javallatait és részletesen tárgyalt számos javallatot, valamint a farmakokinetikát és farmakodinámiát, azt állítva, hogy az *in vivo* adatok alátámasztják az Augmentin SR hatásosságát az amoxicillinre nagy MIC értékeket (4-8µg/ml) mutató *S. pneumoniae* által okozott fertőzésekben. A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy vélte, hogy a III. fázis eredményei igazolják az Augmentin SR megjósolt

hatásosságát klinikai körülmények között és idézett számos iránymutatást, amelyek elfogadták az Augmentin SR-t a klinikai gyakorlatban.

A CHMP megjegyezte, hogy ennek az aránynak a kifejlesztéséhez farmakokinetikai és farmakodinámiás alapelveket alkalmaztak, de a klinikai adatbázisban nem végeztek valódi farmakokinetikai és farmakodinámiás elemzést. A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre azt válaszolta, hogy az Augmentin SR-t arra fejlesztették ki, hogy megoldatlan orvosi igényt elégítsen ki (légúti fertőzésekben a penicillinre MIC ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ értéket mutató, penicillinrezisztens *S. pneumoniae* eradikációja), és hogy a klinikai fejlesztési program magában foglalta a javított farmakodinámiás tulajdonságok értékelésére vonatkozó farmakokinetikai vizsgálatokat. Az áttekintett adatok igazolják az SR készítmény klinikai hasznosságát, ezzel tudományos alapot képezve az Augmentin SR jelenlegi nemzeti engedélyeinek elfogadásához. A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a legfontosabb értékelt vizsgálatok átfogó összegzését és további indokolásokat és adatokat, amelyek alátámasztják a közösségben szerzett pneumónia, az akut bakteriális sinusitis és a krónikus bronchitis akut exacerbációi (AECB) javallatokat. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt a következtetést vont le, hogy empirikus használat esetén beigazolódtott az Augmentin SR bakteriológiai és klinikai hatásossága az érzékeny és rezisztens fő légúti kórokozók ellen. A gyógyszer kiemelkedően hasznosnak bizonyult azokon a területeken, ahol nagy volt az amoxicillinre vagy több gyógyszerre rezisztens *S. pneumoniae* előfordulása, valamint bizonyos betegekben (vagyis a *S. pneumoniae* izolátumok amoxicillin +/- klavulánsav MIC értéke $4\mu\text{g/ml}$ vagy annál kisebb).

A CHMP elfogadta az ennek a készítménynek a kifejlesztése mögött álló tudományos érvelést és az elméleti farmakokinetikai és farmakodinámiás megfontolásokat és azt, hogy ez kizárólag a PRSP által okozott fertőzések kezelésére szolgál. A közösségben szerzett pneumónia javallatát támogatja, azonban az akut bakteriális sinusitis és a krónikus bronchitis akut exacerbációja javallat további egyeztetést igényel. Megjegyezte, hogy a 16:1 arány ajánlott adagolása napi 4g amoxicillin és 250mg klavulánsav, amely hatásos szérumkoncentrációt biztosít még a PRSP ellen is. Így a 16:1 aránynak hatásosnak kell lennie minden olyan javallatban, ahol más készítmények hatásossága is bebizonyosodott. Ugyanakkor, mivel a klinikai vizsgálati adatok javarészt olyan betegekől származnak, akiknél a közösségben szerzett pneumónia mellett egyéb társbetegségek is fennálltak, a CHMP a javallatot a közösségben szerzett pneumóniára korlátozta. Továbbá az Augmentin használatát azokra a javallatokra kell korlátozni, ahol mindkét alkotórészre szükség van. Mivel az Augmentin SR-t a PRSP kezelésére fejlesztették ki, vizsgálták klinikailag és engedélyezték, *megtartottak egy figyelmeztetést, amely tájékoztatja a gyógyszert felíró orvosokat, hogy ezek a készítmények olyan fertőzések kezelésére alkalmasak, amelyeket ténylegesen vagy gyanítottnan penicillinrezisztens S. pneumoniae okozott.* Összefoglalva, a CHMP a következő harmonizált szövegezésben értett egyet a harmonizált alkalmazási előírásokba történő beillesztésre és azt elfogadta:

„Az Augmentin a felnőttek vagy legalább 16 éves serdülők olyan, közösségben szerzett pneumóniájának kezelésére javallt, amelyet penicillinrezisztens Streptococcus pneumoniae okozott, vagy feltehetően ez okozta (lásd 5.1. pont).

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő használatára vonatkozó hivatalos iránymutatást.”

TERÁPIÁS JAVALLATOK AZ INTRAVÉNÁS AUGMENTIN 5:1 ÉS 10:1 ARÁNYÚ KÉSZÍTMÉNYEIRE

Az intravénás Augmentin olyan fertőzések kezelésére javallt, amelyekről úgy gondolják, hogy parenterális kezelést igényel a fertőzés súlyossága miatt, vagy a beteg nem tolerálja az orális kezelést. Két intravénás arányt fejlesztettek ki: az 5:1 és a 10:1 készítményt. Ez a két arány biztosítja az amoxicillin rugalmas adagolását, és közben megfelelő egységnyi dózisú klavulánsavat juttatnak be. A forgalomba hozatali engedély jogosultja összehasonlító és nem összehasonlító klinikai vizsgálatokat nyújtott be, amelyek igazolják ezen arányok biztonságosságát és hatásosságát, és felsorolta a vizsgált javallatokat. A vizsgálatok arra utaltak, hogy az 1,2g-os adag (1000/200mg; 5:1 arány) napi kétszer adva általánosságban megfelelő volt a kezelésre és hogy sok esetben az iv. kezelést orális terápia

követte. A forgalomba hozatali engedély jogosultja az iv. Augmentin használatának alátámasztására nagy mennyiségű adatot nyújtott be, beleértve vizsgálatokat és áttekintő közleményeket, amelyek igazolják mind az iv., mind az egymást követő iv./orális Augmentin-kezelés hatásosságát alsó légúti fertőzésekben.

A CHMP általánosságban egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjának következtetéseivel, de folytatta a vitát az alsó légúti fertőzések (LRTI), felső légúti fertőzések (URTI), húgyúti fertőzések (UTI), nőgyógyászati fertőzések, bőr- és lágszövet-fertőzések (SSTI), csont- és ízületi fertőzések és a sebészeti fertőzések profilaxisának javallatairól, és a következő harmonizált szövegezésben értett egyet a harmonizált alkalmazási előírásokhoz és azt elfogadta:

- *Súlyos fertőzések a fülben, az orrban és a torokban (mint például mastoiditis, peritonsillaris fertőzések, epiglottitis és sinusitis, ha súlyos szisztémás tünetek és jelek kísérik)*
- *Krónikus bronchitis akut exacerbációi (megfelelően diagnosztizálva)*
- *Közösségben szerzett pneumónia*
- *Cystitis*
- *Pyelonephritis*
- *Bőr- és lágszövet-fertőzések, különösen a cellulitis, állattól elszenvedett harapás, súlyos fogsúlyog kiterjedt cellulitisszel*
- *Csont- és ízületi fertőzések, különösen osteomyelitis*
- *Intraabdominális fertőzések*
- *Nők genitális fertőzései.*

Nagyobb sebészeti eljárások esetén a fertőzések megelőzése felnőtteknél, amelyek például a következőket érintik:

- *Gasztrointesztinális rendszer*
- *Medenceüreg*
- *Fej- és nyaksebészet*
- *Epeúti műtét.*

4.2. pont - Adagolás és alkalmazás

A számos Augmentin-készítmény megléte – amelyek az amoxicillin:klavulánsav arányban térnek el egymástól – lehetővé teszi a gyógyszer felíró orvosnak, hogy egymástól függetlenül változtathassa az összetevők dózisékat és azt a kényelmet, hogy kombinált tablettát vagy injekciót alkalmazhasson. Az okfejtés szerint minden Augmentin-dózisnál rögzítve lenne a klavulánsav dózisa, miközben az amoxicillin mennyisége változna a fertőzés súlyossága, a fertőzés helye (és így a valószínű kórokozók csoportja) és a valószínű kórokozók amoxicillinre/klavulánsavra vonatkozó, helyi érzékenységi jellemzői alapján. Ahhoz, hogy minden ország számára harmonizált adagolási javaslatot biztosítsanak, minden készítmény esetén javasolnak egy standard, illetve egy nagyobb adagolást, mind a felnőttek, mind a gyermekek esetében. A nagyobb adagolási rend megfelelő lehet bizonyos javallatok esetén és olyan régiókban, ahol gyakoribb a rezisztens kórokozók előfordulása, még akkor is, ha a fertőzést nem minősítették „súlyosnak”. Ennélfogva ha figyelembe vesszük a különböző súlyosságú fertőzések esetében az amoxicillin megfelelő napi összdózisát, van némi átfedés az ajánlásokban, ami lehetővé teszi a gyógyszer felíró orvosnak, hogy az adott beteg szükségletei alapján (beleértve az életkort, a testsúlyt és a vesefunkciót) a legmegfelelőbb adagolási rendet válassza. A gyermekgyógyászati ajánlásokat a testsúlyhatárok, és nem az életkor alapján harmonizálták; ez alól az egyetlen kivétel a nagyon fiatal betegek esetében az alsó korhatár megadása. Egyszerűsítették és harmonizálták a csökkent vesefunkciójú és májfunkciójú betegek számára szóló adagolási ajánlásokat is.

A dózisonként 125mg klavulánsavat tartalmazó készítményeknél hozzáfűztek egy figyelmeztetést, amely szerint ha az amoxicillinből nagyobb napi dózis szükséges, ajánlott egy másik arányú Augmentin-készítmény alkalmazása, hogy elkerüljék a szükségtelenül nagy mennyiségű klavulánsav bejuttatását. Az egyes Augmentin-arányokra vonatkozó összes vitát az alábbiakban ismertetjük.

AZ AUGMENTIN 2:1 ARÁNY (ORÁLIS) ADAGOLÁSA ÉS ALKALMAZÁSA

Ez az arány nem ajánlott 6 évesnél fiatalabb gyermekek számára. Felnőttek esetében a nagyobb adagolás súlyos fertőzések – köztük krónikus és kiújuló húgyúti fertőzések és alsó légúti fertőzések – esetén ajánlott. Gyermekeknél a nagyobb dózis például otitis media, sinusitis, alsó légúti fertőzések és húgyúti fertőzések esetén ajánlott. A CHMP egyetértett a gyermekgyógyászati csoportban a testsúlyhatárok alapján javasolt adagolással, valamint a különböző adagolási rendek javaslatával, figyelembe véve azt az érvet, hogy „az adagolási rend megválasztását a rezisztencia elterjedt alapszintje és egyéb tényezők, például a fertőzés súlyossága határozzák meg”. A legújabb vizsgálatok eredményeit figyelembe véve ugyanakkor a CHMP beillesztett egy arra vonatkozó figyelmeztetést, hogy a kisebb adagolási rendek (2:1 és 4:1) nem megfelelőek akkor, ha nagy a kockázata, hogy a feltételezett kórokozónak csökkent a béta-laktám gyógyszerekkel szembeni érzékenysége vagy rezisztensek azokra és ennek az oka nem a klavulánsav általi gátlásra érzékeny béta-laktamázok jelenléte. Felülvizsgálták a napi adagolásra vonatkozó pontot és javították az olvashatóságát. Felülvizsgálták az adagolásra vonatkozó szöveget, és adagolási útmutatást adtak az Augmentin szuszpenzió használatához a 6 évesnél idősebb és 40 kg-nál kisebb súlyú gyermekek számára. A CHMP különbséget tett még a 2:1 tabletták (és gyorsan oldódó tabletták) és az orális szuszpenzióhoz adott por között. A tablettáknál a minimális dózis (250/125 mg, naponta háromszor) alapján az alsó határ 40 testsúlykilogramm, míg az alsó életkorhatárt 6 évben szabták meg, a jelenleg engedélyezett 2:1 készítmények alapján.

AZ AUGMENTIN 4:1 ARÁNY (ORÁLIS) ADAGOLÁSA ÉS ALKALMAZÁSA

A 40/10 mg/kg/nap-nál nagyobb dózisokról 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Felnőttek esetében a nagyobb adagolás súlyos fertőzések – köztük krónikus és kiújuló húgyúti fertőzések és alsó légúti fertőzések – esetén ajánlott. Gyermekeknél a nagyobb dózis például otitis media, sinusitis, alsó légúti fertőzések és húgyúti fertőzések esetén ajánlott. Összességében a CHMP egyetértett a gyermekgyógyászati csoportban a testsúlyhatárok alapján javasolt adagolással, valamint a különböző adagolási rendek javaslatával, figyelembe véve azt az érvet, hogy „az adagolási rend megválasztását a rezisztencia elterjedt alapszintje és (egy-egy tagállamokban) egyéb tényezők, például a fertőzés súlyossága határozzák meg”. A legújabb vizsgálatok eredményeit figyelembe véve ugyanakkor a CHMP beillesztett egy arra vonatkozó figyelmeztetést, hogy a kisebb adagolási rendek (2:1 és 4:1) nem megfelelőek akkor, ha nagy a kockázata annak, hogy a feltételezett kórokozónak csökkent a béta-laktám gyógyszerekkel szembeni érzékenysége vagy rezisztensek azokra és ennek az oka nem a klavulánsav általi gátlásra érzékeny béta-laktamázok jelenléte. Felülvizsgálták a napi adagolásra vonatkozó pontot és javították az olvashatóságát.

AZ AUGMENTIN 7:1 ARÁNY (ORÁLIS) ADAGOLÁSA ÉS ALKALMAZÁSA

A 45/6,4 mg/kg/nap-nál nagyobb dózisokról 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, ezért ebben a betegcsoportban nem adható meg adagolási ajánlás. Felnőttek esetében a nagyobb adagolás súlyos fertőzések – köztük krónikus és kiújuló húgyúti fertőzések és alsó légúti fertőzések – esetén ajánlott. Gyermekeknél a nagyobb dózis például otitis media, sinusitis, alsó légúti fertőzések és húgyúti fertőzések esetén ajánlott. Összességében a CHMP ezzel egyetértett és hozzáfűzött egy figyelmeztetést, amely a javasolt adagolási rendet tükrözi a farmakokinetikai és farmakodinámiai magyarázat és a rezisztencia európai prevalenciája tekintetében.

Felülvizsgálták a napi adagolásra vonatkozó szöveget és javították az olvashatóságát. Utaltak a napi kétszeri és napi háromszori adagolási rendet alátámasztó, rendelkezésre álló adatokra, és standard adagolásnak a napi kétszeri adagolást nyilvánították, míg a napi háromszori adagolást említették nagyobb dózisként, *különösen olyan fertőzések esetén, mint az otitis media, sinusitis, alsó légúti fertőzések és húgyúti fertőzések*, ami lehetővé teszi a gyógyszert felíró orvosnak, hogy rugalmasan választhassa meg a legmegfelelőbb adagolási rendet a klinikai és helyi/regionális tényezők alapján.

AZ AUGMENTIN 8:1 ARÁNY (ORÁLIS) ADAGOLÁSA ÉS ALKALMAZÁSA

1 hónaposnál fiatalabb gyermekekről nincsenek klinikai adatok. Ebből következően ennél a betegcsoportnál nem adható adagolási javallat. Felnőttek esetében a nagyobb adagolás súlyos fertőzések – köztük krónikus és kiújuló húgyúti fertőzések és alsó légúti fertőzések – esetén ajánlott. Egy hónapos vagy annál idősebb gyermekek esetén a nagyobb adagolás súlyosabb fertőzések esetén javallt. A CHMP a 2:1 és 4:1 arány megduplázására vonatkozó javaslat visszavonását és inkább egy nagyobb arányú amoxicillin:klavulánsavat tartalmazó készítmény alkalmazását javasolta, például a 7:1 vagy a 8:1 készítményét.

Hiányoznak az adatok, amelyek alátámasztanák a klavulánsav elfogadható napi maximális dózisének pontos megemlítését. Mivel a napi 375 mg dózist elégségesnek tartják az érzékeny béta-laktamázok gátlásához, a javasolt figyelmeztetést a maximális napi adag feltüntetésénél megfelelőbbnek tartották arra, hogy ezt a helyzetet tükrözze. A CHMP egyetértett, mivel ez minden készítmény esetén standard napi dózisu klavulánsavat eredményez, dózisonként 125mg klavulánsavval. Ezt a standard napi dózist nem szabad túllépni, és ez ténylegesen egy maximális napi dózis, amely hozzájárul az Augmentin biztonságos használatához. A standard dózis a napi háromszori adagolás, és a CHMP a kisebb adagot a bőr- és légyszövet-fertőzésekre és a nem súlyos sinusitisre korlátozta.

AZ AUGMENTIN 14:1 ARÁNY (ORÁLIS - ES) ADAGOLÁSA ÉS ALKALMAZÁSA

A 14:1 arányú Augmentint kifejezetten (40 kg-nál kisebb súlyú) gyermekek számára fejlesztették ki, ahol nagyobb amoxicillinkoncentrációkra van szükség, de ugyanazzal az egységnyi dózisu klavulánsavval. Az Augmentin ES adagolási javallatait klinikai biztonságossági és hatásossági adatok támasztják alá akut otitis media esetén. Az Augmentin ES szuszpenzió ajánlott adagolása 90/6,4 mg/kg/nap, két egyenlő részre osztva, 12 óránként, 10 napig. 3 hónaposnál fiatalabb gyermekek esetén nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az amoxicillin/klavulánsavról.

AZ AUGMENTIN 16:1 ARÁNY (ORÁLIS - SR) ADAGOLÁSA ÉS ALKALMAZÁSA

A 16:1 arányú Augmentint felnőttek és 16 éves vagy annál idősebb serdülők esetében olyan konkrét javallatokra fejlesztették ki és vizsgálták, ahol nagyobb amoxicillin:klavulánsav koncentrációra van szükség. Az Augmentin SR adagolási javaslatait kiterjedt klinikai biztonságossági és hatásossági adatok támasztják alá. Az Augmentin SR fontos szerepet játszik a fertőzések kezelésében, különösen azokban az országokban és helyi területeken, ahol nagy arányban fordul elő rezisztencia *S. pneumoniae* ellen. A forgalomba hozatali engedély jogosultja megvitatta az adagolási rendet és megállapította, hogy a klavulánsav más mechanizmussal gátolja a bakteriális béta-laktamázokat, mint az amoxicillin: míg az amoxicillin erősen baktericid szer, amely egy vagy több olyan penicillinkötő fehérjéhez (PBP) kapcsolódik, amelyek részt vesznek a sejtfal szintézisében, a klavulánsav bizonyos intracelluláris bakteriális β -laktamázok kompetitív, irreverzibilis gátlója és így megakadályozza, hogy ezek az enzimek inaktiválják az amoxicillint. Így a β -laktamázt termelő organizmusok amoxicillin/klavulánsavval történő sikeres eradikációja a β -laktamáz klavulánsav általi hatásos kezdeti gátlásán alapul. Ezen túlmenően egy poszt- β -laktamáz-gátló hatás (PLIE) még jobban alátámasztja azt a következtetést, hogy a klavulánsav gátló hatása a β -laktamázokkal szemben akkor is jelentős mértékben fennáll, amikor a klavulánsav már eltűnt a szérumból. A közösségben szerzett tüdőgyulladás és a krónikus bronchitis akut exacerbációjának klinikai vizsgálatai igazolják az Augmentin SR hatásosságát a béta-laktamázt termelő *H. influenzae* és *M. catarrhalis* által okozott fertőzésekben. A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy ítélte meg, hogy a rendelkezésre álló adatok megerősítik, hogy az Augmentin SR adagolási rendje elegendő klavulánsavat tartalmaz ahhoz, hogy teljes védelmet biztosítson a *H. influenzae* és *M. catarrhalis* béta-laktamázával szemben. A CHMP egyetértett azzal, hogy a napi kétszeri, 125mg klavulánsav megfelelő a *H. influenzae* és *M. catarrhalis* béta-laktamázának gátlására.

AZ AUGMENTIN 5:1 ARÁNY (INTRAVÉNÁS) ADAGOLÁSA ÉS ALKALMAZÁSA

Az iv. Augmentinnel végzett műtéti profilaxis célja a beteg védelme a fertőzési kockázat időtartama alatt. A műtét közben észlelt egyértelmű fertőzések jelei miatt a műtét után normál intravénás vagy orális terápiát kell végezni. A CHMP egyetértett azzal, hogy ki kell venni az 5:1 aránynál az amoxicillinnel történő kiegészítés említését, mert a 10:1 készítmények megfelelő alternatívát biztosítanak. A forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta, hogy a napi háromszori (8 óránként) adagnál nagyobb alkalmazási gyakoriság egyes tagállamokban megfelelő a fertőzés típusától és a sebészi eljárástól függően. A CHMP ezzel nem értett egyet, mert a napi háromszori adagra vonatkozó korlátozást a klavulánsav maximális adagjára alapozták, és ezt egyértelmű tudományos bizonyítékok hiányában nem szabad túllépni.

Felülvizsgálták az 5:1 arány 12 órás adagolását a fertőzések kezelésében, a klinikai vizsgálatok többsége napi háromszori adagolási rendet értékelt. Továbbá az 5:1 arány napi kétszeri adagolása felnőtteknél (≥ 40 kg) nem biztosítana megfelelő farmakokinetikát és farmakodinámiát, és az 1,2g intravénás dózis farmakokinetikáját nem határozták meg. Ugyanakkor napi háromszor, intravénásan adott 1,1g amoxicillin/klavulánsav esetén az adagolási időközök 40%-ában megvolt a minimális gátló koncentráción túli idő ($T > MIC$) a maximum 4 $\mu\text{g/ml}$ MIC-et mutató kórokozók esetén. Ezért a napi kétszeri adagolás feltehetően nem éri el a kívánt farmakokinetikai és farmakodinámiás célt, amely a nagyobb MIC értékeket mutató kórokozók eradikálásához szükséges. A súlyosabb fertőzésekben szenvedő betegeknek gyakoribb a nagyobb MIC értékeket mutató kórokozók prevalenciája, és a napi kétszeri iv. adagolás valószínűleg rosszabb kimeneteket eredményezne. Végül felülvizsgálták az 5:1 arány gyermekgyógyászati adagolását, mivel a klavulánsav 5 mg/kg-nál nagyobb iv. dózisa nem ajánlott és a 4.2. pont már tartalmaz szövegrészeket, amelyek felhívják a figyelmet a más erősebb szer használatára, ha nagyobb dózisú amoxicillinre van szükség.

AZ AUGMENTIN 10:1 ARÁNY (INTRAVÉNÁS) ADAGOLÁSA ÉS ALKALMAZÁSA

Az iv. Augmentinnel végzett műtéti profilaxis célja a beteg védelme a fertőzési kockázat időtartama alatt. A műtét közben észlelt egyértelmű fertőzések jelei miatt a műtét után normál intravénás vagy orális terápiát kell végezni. Azon érvelés alapján, miszerint az 5:1 aránynál ki kell venni az amoxicillin önmagában történő hozzáadását, új információt fűztek hozzá a klavulánsav adagjának növeléséről. Felülvizsgálták az adagolási gyakoriságot, mivel az nem lehet több, mint napi háromszori (8 óránként) a klavulánsav maximális adagja alapján, amelyet egyértelmű tudományos bizonyítékok hiányában nem szabad túllépni. Összhangban a 12 órás adagolást érintő előző vitával a CHMP ennek megfelelően módosította a 10:1 iv. készítmény adagolását.

ÁTVÁLTÁS ORÁLIS KEZELÉSRE

A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatával, hogy számos Augmentin-készítmény alkalmazási előírását egészítsék ki az iv. kezeléssel orális kezelésre történő átváltás lehetőségével számos javallat esetén, de azon a véleményen volt, hogy az iv.-ről orális kezelésre történő átváltás nem korlátozódik adott javallatokra, és ezt minden javallatnál lehetőségnek kell tekinteni. Továbbá az iv.-ről orálissá átváltó kezelést az Augmentin 14:1 (ES) és 16:1 (SR) esetében értékes lehetőségnek tartják arra, hogy átváltsanak az iv. kezeléssel olyan fertőzéseknek, ahol a kiváltó vagy feltételezett kiváltó kórokozó PRSP és ahol szükség van az Augmentin-kezelés orális folytatására. Ezért a CHMP a következő szövegezést fogadta el minden iv. Augmentin-készítmény esetén:

„Az Augmentinnel történő kezelés elindítható egy intravénás készítmény alkalmazásával és befejezhető a megfelelő orális készítménnyel, ahogyan az adott beteg számára megfelelőnek tartják.”

ADAGOLÁS KÜLÖNLEGES BETEGCSOPORTOKBAN

Vesefunkció-károsodás esetén az amoxicillin és klavulánsav farmakokinetikájára vonatkozó közölt szakirodalom szerint a károsodott vesefunkciójú betegeknek adva mindkét szer vesén át történő kiválasztása csökken és a vesefunkció csökkenése nagyobb hatást gyakorol az amoxicillin ürülésére, mint a klavulánsavéra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy véli, hogy a 7:1 és 8:1 arányok és a 10:1 intravénás arányok kezelési rendjéről nem áll rendelkezésre elégséges adat, amelyekre alapozni lehetne a súlyos vesekárosodásban (<30 ml/min) szenvedő beteg számára az adagolási javaslatot. Ehelyett a gyógyszer felíró orvosokat arra utasítják, hogy a 4:1 arányú készítményt alkalmazzák, amelynél ilyen esetben a szakirodalom részletesen beszámol a klavulánsav terápiás szintjeiről. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt is megerősítette, hogy Európa-szerte széles körben ajánlott a 4:1 arányú készítmény adagolása a károsodott vesefunkciójú betegeknek. Májkárosodás esetén nem áll rendelkezésre elégséges adat az adagolási javaslatokhoz; a gyógyszer felíró orvosoknak azt tanácsolják, hogy óvatosan adagolják a szert és rendszeres időközönként ellenőrzik a májfunkciót. Minden készítménynél a 4.4. ponthoz hozzáfűztek egy szöveget, amely hangsúlyozza, hogy az Augmentint csak óvatosan szabad használni májkárosodott betegeknél.

4.3. pont - Ellenjavallatok

Az alkalmazási előírás ellenjavallatokról szóló pontja meghatározza azokat a helyzeteket, amelyekben biztonsági okokból nem szabad adni a szert a betegnek. A megvitatott ellenjavallatok az összes Augmentin-készítményre vonatkoznak. Különösen a mononucleosisra, a súlyos májkárosodásra vagy májelégtelenségre, az orális szuszpenzióban lévő aszpartámra, valamint az amoxicillinre, klavulánsavra vagy bármely segédanyagra fennálló túlérzékenységre vonatkozó ellenjavallatokat vitatták meg. A CHMP úgy vélte, hogy az összes béta-laktámra vonatkozó ellenjavallat nem megfelelő és szükségtelenül korlátozó, mert potenciálisan kizárja számos béta-laktám alkalmazását olyan betegeknél, akik biztonsággal szedhetnék ezeket. A kérdés megoldására a következő figyelmeztetéseket fogadták el a harmonizált alkalmazási előíráshoz.

„Túlérzékenység a hatóanyagokkal, bármely penicillinnel vagy bármely segédanyaggal szemben.

Súlyos, azonnali túlérzékenységi reakció (például anaphylaxia) a kórelőzményben más béta-laktám szerrel szemben (például cefalosporin, karbapenem vagy monobaktám).

Amoxicillin/klavulánsav által kiváltott sárgaság/májkárosodás a kórelőzményben (lásd a 4.8. pontot).”

4.4. pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Ez a rész részletes tájékoztatást tartalmaz azokról az állapotokról és különleges betegcsoportokról, amelyek esetében az Augmentint csak óvatosan szabad alkalmazni. Az Augmentin minden készítményére ugyanazok a figyelmeztetések és óvintézkedések érvényesek – néhány készítményspecifikus figyelmeztetés kivételével –, mint például az iv. adagolásra vonatkozó figyelmeztetések, amelyek az Augmentin nátrium- és káliumtartalmára vonatkoznak. Különösen a vesekárosodásra, krisztalluriára, a gombás fertőzések szétterjedésére és az akut generalizált exanthemás pustulosisra vonatkozó adatokat vizsgálták felül, és javaslatokat tettek a harmonizált megszövegezésre. A forgalomba hozatali engedély jogosultja felülvizsgálta az egyes tagállamok alkalmazási előírásaiban szereplő kiegészítő figyelmeztetéseket is. A legtöbb figyelmeztetést már lefedte a javasolt harmonizált szöveg, vagy hiányoztak az azokat alátámasztó bizonyítékok. Megvitatották az amoxicillin lehetséges – a kezelés során fellépő – hatását a cukorvizsgálatokra, a glükóz-galaktóz-felszívódási zavarra és a Platelia *Aspergillus* antigénvizsgálatban kapott álopozitív vizsgálati eredményre, valamint az idős (>60 éves) betegek kezelésére vonatkozó figyelmeztetéseket. Összefoglalva, megállapodtak egy harmonizált szöveg beillesztéséről a harmonizált alkalmazási előírásokba és ezt a CHMP elfogadta.

4.5. pont - Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

A kölcsönhatások az összes Augmentin-készítményre vonatkoznak. Az amoxicillin, mint más béta-laktám antibiotikumok, nagymértékben a vesék útján választódik ki, és nem bontják le a CYP450 enzimek; a klavulánsav részben a májban bomlik, és többsége változatlanul ürül ki a vizelettel. Ennek megfelelően nem valószínű, hogy a bármely összetevő szintjét befolyásoló metabolikus gyógyszer-kölcsönhatások klinikailag jelentősek lennének. A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által elvégzett részletes szakirodalmi kutatást és a rendelkezésre álló adatok elemzéseit, és egyetértett az orális antikoagulánsokra vonatkozó szöveggel, de felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy illesszen be egy figyelmeztetést a metotrexáttal fennálló kölcsönhatásra. A CHMP egyetértett egy olyan szövegezéssel, amely egyértelműen figyelmeztet arra, hogy a probenecid és az Augmentin együttes alkalmazása nem ajánlott. Értékelték egy, az orális fogamzásgátlókkal kapcsolatos kölcsönhatásra vonatkozó figyelmeztetés beillesztésének tudományos alapját, és úgy találták, hogy nincs arra bizonyíték, hogy az Augmentin és az orális fogamzásgátlók között kölcsönhatás állna fenn.

4.6. pont - Terhesség és szoptatás

Az ebben a pontban szereplő tájékoztatás az összes Augmentin-készítményre érvényes. A CHMP tudomásul vette az engedélyezett szövegek részletes elemzéseit és az összefoglalóban javasolt szövegezést. A CHMP úgy vélte, hogy az Augmentin alkalmazása a terhesség során kerülendő, kivéve, ha a kezelőorvos ezt elengedhetetlennek tartja, és úgy vélte, hogy az amoxicillin/klavulánsav csak akkor alkalmazható a szoptatás idején, ha a felelős kezelőorvos elvégezte a haszon/kockázat értékelését. A CHMP egyetértett azzal, hogy egy harmonizált szöveget illesszenek be a harmonizált alkalmazási előírásokba.

4.7. pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az összes Augmentin-arányra vonatkozóan a CHMP úgy vélte, hogy nemkívánatos hatások léphetnek fel és ajánlásokat illesztett a harmonizált alkalmazási előírásba.

4.8. pont - Nemkívánatos hatások

Az utóbbi években a forgalomba hozatali engedély jogosultja kidolgozott egy proaktív folyamatot a biztonsági jelzések azonosítására, amely magában foglalja a lényeges egyedi esetek folyamatos felülvizsgálatát, a mellékhatásokra vonatkozó összesített adatok felülvizsgálatát az aránytalan elemzések alkalmazásával és a közölt orvosi szakirodalom áttekintésével. *A CHMP azt kérte, hogy a gyakorisági adatokat az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatás ajánlásaival összhangban alkalmazzák, és javasolta, hogy alkalmazzanak egy bevezetést, amely ismerteti a gyakoriságokat. A gyakoriságokra vonatkozó szóbeli figyelmeztetéseknek összhangban kell állniuk a frissített minőség-ellenőrzési sablonokkal, és a gyakoriságokat egy táblázatban kell felsorolni. A CHMP elfogadott egy harmonizált szöveget ennek a pontnak a vonatkozásában.*

4.9. pont - Túladagolás

A CHMP a következők beillesztését javasolta a harmonizált alkalmazási előírásba:

„Túladagolás jelei és tünetei

Nyilvánvaló gasztrointesztinális tünetek és a folyadék- elektrolit-egyensúly zavarai fordulhatnak elő. Megfigyeltek amoxicillin-krisztallúriát, amely egyes esetekben veseelégtelenséghez vezethet (lásd 4.4. pont).

Károsodott vesefunkciójú betegeknél, valamint nagy dózisok alkalmazása esetén görcsrohamok alakulhatnak ki.

Beszámoltak arról, hogy az amoxicillin kicsapódik a hólyagkatétekben, elsősorban nagy dózisok intravénás alkalmazása esetén. Átjárhatóságukat rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.4. pont).

Intoxikáció kezelése

A gasztrointesztinális tünetek tünetileg kezelhetők, de figyelni kell a víz-elektrolit-egyensúlyra.

Az amoxicillin/klavulánsav hemodialízissel eltávolítható a keringésből.”

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1. pont – Farmakodinámiás tulajdonságok

Ez a pont különleges jelentőséggel bír az antibakteriális szerek tekintetében. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a CHMP-nek az antibakteriális szerek kidolgozására vonatkozó iránymutatásával összhangban frissítette az Augmentin alkalmazási előírásait. Minden alpontra vonatkozóan születtek javaslatok („Hatásmechanizmus” és „Rezisztenciamechanizmusok”, „A farmakokinetika és farmakodinámia kapcsolata” és „Határértékek”). Az antimikrobiális fogékonyság tesztelése európai bizottságának (EUCAST) határértékeit pontosan úgy kell használni, ahogy azt az EUCAST leírta, és minden készítmény esetén a kórokozók listáját is leszűkítették azokra a kórokozókra, amelyek lényegesek a harmonizált javallatok vonatkozásában. A CHMP a következő mondatot fogadta el annak megállapítására, hogy az Augmentin ES (14:1) és SR (16:1) arányok alkalmazhatók az engedélyezett javallatokban a penicillinre csökkent érzékenységgű *S. pneumoniae* kezelésére:

„Ez az amoxicillin/klavulánsav-készítmény a penicillinrezisztens Streptococcus pneumoniae kezelésére csak az engedélyezett javallatokban megfelelő (lásd 4.1. pont).”

5.2. pont – Farmakokinetikai tulajdonságok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja megvitatta az összes létező Augmentin-készítmény farmakokinetikai adatait, azokat a vonatkozó arányok szerint csoportosítva. Ezek az adatok képezik a javasolt harmonizált alkalmazási előírások megfelelő pontjainak alapját. Szintén összegezte az amoxicillin és a klavulánsav felszívódási, eloszlási, lebomlási és kiválasztási (ADME) tulajdonságait, önmagukban vagy kombinációban. A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatával. Összefoglalva, megállapodtak egy harmonizált szöveg beillesztéséről a harmonizált alkalmazási előírásokba és ezt a CHMP elfogadta.

5.3. pont – Preklinikai biztonságossági adatok

A CHMP tudomásul vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának jelentését és az ebben a pontban szereplő, különböző rendelkezésre álló adatok összegzését, egyetértett és elfogadott egy harmonizált szöveget.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

Az 1., 2. és 3. pontokat nemzeti szinten kell kitölteni. A 6.1. 6.2., 6.3., 6.4. és 6.5. pontokat hasonlóképpen nemzeti szinten kell kitölteni. A 6.6. pont esetében „Nincs speciális követelmény” a többletanyagok ártalmatlanítására vonatkozóan.

BETEGTÁJÉKOZTATÓ ÉS FELHASZNÁLÓI TESZTELÉS

Az alkalmazási előíráshoz megjelölt, javasolt módosítások megfelelően tükröződnek a betegtájékoztatókban is, amennyiben azok lényegesek a beteg szempontjából. Elvégeztek egy teljes PIQ-felülvizsgálatot is, és a betegtájékoztatót ennek megfelelően átdolgozták. Felmérték az Augmentin SR tabletták – a lenyelés megkönnyítését célzó – eltörésének lehetőségét, és megegyezésre

jutottak róla. Elvégezték a betegtájékoztató teljes és átfogó felhasználói vizsgálatát, és a CHMP úgy ítélte meg, hogy a benyújtott két, olvashatósági vizsgálatról szóló jelentés az áthidaló jelentésekkel együtt elfogadható.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKOLÁSA

Mivel:

- a beterberjesztés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizálása volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és betegtájékoztatót a benyújtott dokumentáció és a bizottság keretében folytatott tudományos egyeztetés alapján értékelték,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedélyek módosítását, amelyek tekintetében az Augmentinre és egyéb járulékos elnevezésekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.