

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Amoxil a souvisejících názvů (viz příloha I)

Přípravek Amoxil obsahuje amoxicilin (ve formě amoxicilinu sodné soli nebo amoxicilin trihydrátu), bakteriolytické β -laktamové antibiotikum se středně širokým spektrem používané k léčbě bakteriálních infekcí způsobených citlivými mikroorganismy. Amoxicilin působí prostřednictvím inhibice transpeptidázových proteinů vázících penicilin, přičemž narušuje zesíťování peptidoglykanů při syntéze buněčné stěny jak u gramnegativních, tak u grampozitivních mikroorganismů. Peptidoglykany jsou nedílnou strukturální složkou buněčné stěny bakterií a slouží k udržování tvaru a neporušenosti buněk. Inhibice syntézy peptidoglykanů vede k oslabení struktury, obvykle následovanému lýzou buňky a odumřením bakterie.

Přípravek Amoxil je indikován jak u dospělých, tak u dětí k perorální i parenterální léčbě mnoha běžných infekcí, včetně infekcí kostí/klooubů, kůže / měkkých tkání a infekcí močových cest, dýchacích cest, gastrointestinálního traktu i pohlavního ústrojí.

První přípravek obsahující amoxicilin byl registrován v roce 1972 a přípravek Amoxil byl od té doby v EU registrován prostřednictvím vnitrostátních postupů. V současnosti je registrován ve 12 členských státech Evropské unie. Přípravek Amoxil je registrován v Evropě v 17 různých lékových formách: dvě síly tobolek (250 mg a 500 mg), dvě síly dispergovatelných tablet (750 mg a 1 g), čtyři síly prášku pro perorální suspenzi (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), čtyři síly prášku pro perorální suspenzi v sáčcích (250 mg, 500 mg, 1 g a 3 g) a čtyři síly prášku 125 mg/1,25 ml pro přípravu injekčního nebo infuzního roztoku pro podání intravenózní či intramuskulární cestou nebo oběma cestami (250 mg (intravenózní nebo intramuskulární cestou), 500 mg (intravenózní/intramuskulární cestou), 1 g (intravenózní/intramuskulární cestou a intramuskulární cestou) a 2 g (intravenózní cestou).

Vzhledem k tomu, že členské státy vydaly rozdílná rozhodnutí o registraci výše uvedených přípravků (a souvisejících názvů), uvědomila Evropská komise Evropskou agenturu pro léčivé přípravky o oficiálním předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly mezi informacemi o přípravku schválenými jednotlivými státy a různé informace o přípravku tak v rámci EU sjednotit.

Na žádost držitele rozhodnutí o registraci bylo do tohoto postupu zahrnuto i sjednocení dokumentace týkající se kvality (modul 3).

Aspekty kvality

Byla předložena sjednocená dokumentace pro léčivou látku (amoxicilin sodnou sůl a amoxicilin trihydrát) a pro různé lékové formy konečného přípravku obsahujícího tuto látku. Výsledkem tohoto postupu sjednocení byla rozsáhlá aktualizace a revize modulu 3 s cílem zahrnout údaje, které byly zpřístupněny od doby prvního rozhodnutí o registraci. Výroba a kontrola jak léčivé látky, tak konečného přípravku vyhovuje pokynům výboru CHMP i pokynům Mezinárodní konference o harmonizaci (ICH). Kvalita přípravku je považována za přijatelnou.

Klinické aspekty

Držitel rozhodnutí o registraci předložil na podporu navrhovaných sjednocených informací o přípravku malé klinické studie provedené v rámci výchozího klinického vývoje perorálního a parenterálního amoxicilinu, řadu klinických studií provedených od té doby většinou nezávislými výzkumnými skupinami a jednotlivci a studie publikované v literatuře v odborných časopisech. Držitel rozhodnutí o registraci vzal v úvahu také současný soubor údajů, doporučení nejnovějších evropských nebo vnitrostátních klinických pokynů pro předepisování přípravku, které vycházejí z důkazů a vzájemné shody, podporující použití amoxicilinu u požadovaných indikací a také pokyny výboru CHMP ohledně hodnocení léčivých přípravků

indikovaných k léčbě bakteriálních infekcí a jejich přílohu (CPMP/EWP/558/95 rev. 2 a EMA/CHMP/351889/2013). Držitel rozhodnutí o registraci také zohlednil pokyny pro souhrny údajů o přípravku a implementoval současnou šablonu pracovní skupiny QRD. Výbor CHMP přezkoumal veškeré údaje a konzultoval navrhované sjednocené znění informací o přípravku s pracovní skupinou pro infekční onemocnění. Dále jsou shrnuty hlavní body probírané při sjednocování různých bodů souhrnu údajů o přípravku.

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl sjednocenou skupinu indikací obsahující různé indikace schválené v členských státech, přičemž ale nebyly brány v úvahu případně schválené samostatné široké indikace (např. infekce způsobené organismy citlivými na amoxicilin). V časně fázi postupu držitel rozhodnutí o registraci navrhl odstranění některých indikací, u kterých již není amoxicilin považován za vhodný, a tato zpráva tedy o těchto indikacích nepojednává. Patří sem bronchitida, akutní onemocnění plic, uretritida, gonokoková infekce, infekce mužského pohlavního ústrojí, kapavka, enteritida s bakteriemií a intraabdominální infekce, například peritonitida, cholecystitida a akutní cholangitida, závažné infekce způsobené bakterií *Haemophilus influenzae*. V souladu s pokyny výboru CHMP by měly indikace popisovat specifické typy klinických infekcí, u kterých je poměr přínosů a rizik považován za příznivý. Indikace, jako jsou infekce horních nebo dolních cest dýchacích, již proto nejsou považovány za přijatelné a držitel rozhodnutí o registraci je podrobněji specifikoval. Na podporu zodpovědného používání antibakteriálních přípravků a pro nasměrování předepisujících lékařů, aby zohlednili veškeré stávající vnitrostátní či místní pokyny a stanoviska ohledně způsobů použití antibakteriálních přípravků, by u všech indikací v tomto bodě měla být zařazena tato věta: „*Je nutné věnovat pozornost oficiálním pokynům ohledně správného používání antibakteriálních přípravků.*“ Navíc je na začátku tohoto bodu zařazen křížový odkaz na body 4.2, 4.4 a 5.1, zejména aby bylo zdůrazněno, že „*amoxicilin není k léčbě určitých typů infekce vhodný, pokud není patogen již zdokumentován a není o něm známo, že je citlivý, nebo pokud u patogenu není vysoce pravděpodobné, že léčba amoxicilinem bude vhodná.*“

Infekce horních cest dýchacích

Indikace „*infekce horních cest dýchacích*“ je schválena ve všech zemích, ve kterých je přípravek Amoxil registrován, taková obecná indikace již není nicméně přijatelná a výbor CHMP přijal návrh držitele rozhodnutí o registraci na její nahrazení konkrétními pojmy, které jsou podrobně popsány níže.

Akutní bakteriální sinusitida – perorální lékové formy

Držitel rozhodnutí o registraci předložil řadu klinických studií, které byly provedeny u dospělých a dětí v letech 1986 až 1999 a porovnávají amoxicilin s placebem nebo jinými antibiotiky, i doporučení skupin pro vydávání pokynů a metaanalýzu, která podporují použití amoxicilinu u dospělých i dětí trpících sinusitidou. Léčba amoxicilinem obecně navozuje vysokou míru klinické a bakteriologické reakce (okolo 90 %) s účinností podobnou srovnávacím antibiotikům. Výbor CHMP byl toho názoru, že amoxicilin zůstává v případě akutní bakteriální sinusitidy účinnou léčbou.

Akutní zánět středního ucha – perorální lékové formy

Držitel rozhodnutí o registraci předložil klinické studie u pediatrické populace provedené v letech 1986 až 2005 včetně srovnávacích studií s makrolidy a cefalosporiny, jakož i doporučení různých skupin z USA a EU, jež se specializují na vydávání pokynů k léčbě, která podporují použití amoxicilinu u „*akutního zánětu středního ucha*“. Při použití různých režimů dávkování v rozsahu od 40 mg/kg/den po 90 mg/kg/den se míra účinnosti ve většině studií pohybovala okolo 90 %. Ačkoli u dospělých pacientů s akutním zánětem středního ucha existuje jen málo klinických studií, vzhledem k podobné bakteriální etiologii a patogenезi sinusitidy a akutního zánětu středního ucha u dospělých výbor usoudil, že klinické údaje, jež prokazují, že amoxicilin je u akutní bakteriální sinusitidy účinnou léčbou, mohou být extrapolovány na podporu účinnosti amoxicilinu v léčbě akutního zánětu středního ucha u dospělých.

Výbor CHMP byl toho názoru, že amoxicilin je vhodnou léčebnou možností u akutního zánětu středního ucha jak u dospělých, tak u dětí.

Akutní streptokoková tonzilitida a faryngitida – perorální lékové formy

Držitel rozhodnutí o registraci předložil klinické studie provedené u dospělých i dětí v letech 1993 až 2008, jakož i doporučení různých skupin pro vydávání pokynů k léčbě, která podporují použití amoxicilinu u tonzilitidy i faryngitidy, zejména v případě infekcí způsobených beta-hemolytickými streptokoky skupiny A (GABHS). Při použití různých režimů dávkování se míra účinnosti pohybuje ve většině studií okolo 90 %, přičemž účinnost je podobná jako u srovnávacích přípravků. Několik vnitrostátních pokynů a mezinárodních společností včetně Světové zdravotnické organizace doporučuje u streptokokové faryngitidy amoxicilin buď jako první, nebo jako druhou linii léčby. Výbor CHMP byl proto toho názoru, že amoxicilin zůstává v této indikaci platnou terapeutickou možností.

Závažné infekce uší, nosu a hrdla (např. mastoiditida, peritonzilární infekce, epiglottitida a sinusitida, je-li doprovázena závažnými systémovými příznaky a symptomy) – parenterální léková forma

Narůstající rezistence vůči amoxicilinu u *H. influenzae* a *M. catarrhalis* (prostřednictvím tvorby β -laktamázy) a *S. pneumoniae* a *H. influenzae* (kvůli změnám vazebného místa pro proteiny) zvýšila riziko selhání léčby, u těchto infekcí by se proto amoxicilin neměl používat jako empirická léčba. Výbor CHMP byl toho názoru, že před zahájením léčby amoxicilinem by laboratorní výsledky měly potvrdit citlivost mikroorganismu vůči amoxicilinu, a požádal, aby do bodu 4.4 bylo zařazeno odpovídající upozornění (a křížový odkaz na bod 4.1). Výbor CHMP usoudil, že u závažnějších infekcí uší, nosu a hrdla je vhodná parenterální cesta.

Infekce dolních cest dýchacích

Indikace „*infekce dolních cest dýchacích*“ je schválena ve všech zemích, ve kterých je přípravek Amoxil registrován, taková obecná indikace již není nicméně přijatelná a výbor CHMP přijal návrh držitele rozhodnutí o registraci na její nahrazení konkrétními pojmy, které jsou podrobně popsány níže.

Akutní exacerpace chronické bronchitidy – všechny lékové formy

Držitel rozhodnutí o registraci předložil sedm klinických studií provedených v letech 1989 až 2001 i doporučení různých skupin pro vydávání pokynů k léčbě, která podporují použití amoxicilinu u akutních exacerbací chronické bronchitidy. V klinických studiích měl amoxicilin podávaný buď v dávce 1 000 mg dvakrát denně, nebo v dávce 500 mg dvakrát nebo třikrát denně podobnou míru reakce jako srovnávací přípravky (úspěšné klinické a mikrobiologické výsledky u ≥ 81 %, respektive ≥ 85 % pacientů). Mnoho vnitrostátních i evropských pokynů doporučuje amoxicilin jako jednu z několika léčebných možností u akutních exacerbací chronické bronchitidy u dospělých pacientů s narůstající dušností, rostoucím objemem sputa a hnisavým sputem nebo v případě exacerbací u pacientů se závažnou chronickou obstrukční plicní nemocí. Proto výbor CHMP usoudil, že tato indikace je vhodná.

Komunitní pneumonie – všechny lékové formy

Držitel rozhodnutí o registraci předložil klinické studie u dospělých i dětí provedené v letech 1992 až 2008, jakož i doporučení různých skupin pro vydávání pokynů k léčbě, která podporují použití amoxicilinu u komunitní pneumonie. Léčba perorálním amoxicilinem v dávce 1 000 mg třikrát denně nebo 500 mg třikrát denně po dobu 7 až 10 dní vedla k podobným výsledkům jako léčba jinými antibiotiky. Míra klinické reakce se pohybovala od 86 do 90 % a míra bakteriologické reakce od 82 do 92 %. V předložených studiích u dětí vykazoval amoxicilin podobnou účinnost jako srovnávací přípravky a srovnatelné míry reakcí jako u dospělých, přičemž u vyšších dávek byla pozorována vyšší účinnost. Při použití parenterální lékové formy byly zaznamenány podobné výsledky jako u perorální lékové formy. Použití amoxicilinu při léčbě respiračních infekcí je dále uvedeno v řadě vnitrostátních i evropských pokynů, které doporučují empirickou léčbu amoxicilinem u komunitní pneumonie u dospělých a dětí.

Výbor CHMP usoudil, že tyto studie prokazují, že amoxicilin je i nadále účinnou léčbou komunitní pneumonie.

Infekce genitourinárního traktu

Indikace „*infekce genitourinárního traktu*“ je schválena ve všech zemích, ve kterých je přípravek Amoxil registrován, tuto obecnou indikaci nicméně použilo pouze 7 zemí. Výbor CHMP akceptoval návrh držitele rozhodnutí o registraci, ve kterém bylo dostatečně specifikováno místo infekce, jak je dále podrobně uvedeno pro perorální i parenterální lékové formy.

Akutní cystitida, asymptomatická bakteriurie v těhotenství a akutní pyelonefritida – všechny lékové formy

Držitel rozhodnutí o registraci předložil klinické studie u dětí i dospělých včetně těhotných žen, provedené v letech 1973 až 1993 s perorálním i parenterálním amoxicilinem, jakož i doporučení různých skupin pro vydávání pokynů k léčbě, která podporují použití amoxicilinu u těchto indikací. Míra vyléčení byla obecně nižší než u jiných indikací, s vysokou incidencí relapsu a rekurence. Při delší době trvání léčby (7–10 dní) a tam, kde byly příčinné organismy citlivé na amoxicilin, byla nicméně pozorována vyšší míra vyléčení. I když všechny klinické studie provedené u této indikace nepocházejí z poslední doby, použití amoxicilinu v indikaci infekce močových cest doporučuje i řada současných klinických pokynů. Výbor CHMP byl proto toho názoru, že tato indikace je u amoxicilinu přijatelná, ale vzhledem k narůstající míře rezistence požadoval křížový odkaz na další informace v bodě 4.4 uvádějící, že před zahájením léčby musí být známo nebo důvodně předpokládáno, že patogen je citlivý na amoxicilin.

Infekce ženského pohlavního ústrojí – parenterální léková forma

Infekce ženského pohlavního ústrojí jsou etiologicky i klinicky rozmanité. Držitel rozhodnutí o registraci předložil šest klinických studií provedených v letech 1975 až 1986 i novější přehled antibiotik u poporodních infekcí. Poskytnuté důkazy sice nepocházejí z poslední doby, prokazují ale, že amoxicilin se používá u žen k léčbě řady infekcí pohlavního ústrojí s různými výsledky. Vzhledem k různým místům infekce však údaje nejsou na podporu těchto potenciálních indikací dostatečné. Současné pokyny navíc nepodporují použití amoxicilinu u infekcí pohlavního ústrojí, například u zánětlivého onemocnění pánve či vaginózy, u kterých se doporučují jiná antibiotika. Výbor CHMP byl proto toho názoru, že tato indikace již není u amoxicilinu relevantní a měla by být ve všech členských státech z informací o přípravku odstraněna.

Gastrointestinální infekce

Tyfová a paratyfová horečka – perorální lékové formy

Držitel rozhodnutí o registraci předložil 4 klinické studie porovnávající účinnost perorálního amoxicilinu s chloramfenikolem nebo ampicilinem u dospělých i dětí. Držitel rozhodnutí o registraci navíc předložil otevřenou studii, která zahrnovala 30 dospělých, porovnávající amoxicilin (1 g amoxicilinu čtyřikrát denně) s chloramfenikolem (1 g třikrát denně do poklesu teploty, poté 500 mg čtyřikrát denně po dobu jednoho týdne), studii porovnávající účinnost 3 g perorálního amoxicilinu denně s 2 g perorálního amoxicilinu podávaného s 1 g probenecidu u 8 pacientů a dvě otevřené nekomparativní studie, do nichž bylo zařazeno 12 a 7 pacientů a které dále podporují použití amoxicilinu v této indikaci. Výbor CHMP usoudil, že i když za optimální léčbu tyfové horečky u dospělých jsou obecně považovány fluorochinolony, v oblastech s vysokou mírou rezistence vůči fluorochinolonom zůstává amoxicilin v léčbě tyfové horečky vhodnou léčebnou alternativou. Ačkoli držitel rozhodnutí o registraci předložil omezené množství studií, tyto studie prokazují účinnost amoxicilinu tam, kde je známa citlivost bakterie. Amoxicilin je navíc doporučován jako léčebná možnost v několika současných klinických pokynech. I když by se tedy amoxicilin neměl v této indikaci používat jako empirická léčba, výbor CHMP dospěl k závěru, že tato indikace by měla být zachována s křížovým odkazem na bod 4.4.

Infekce kůže a měkkých tkání

(Závažné) dentální abscesy s šířící se celulitidou – všechny lékové formy

Držitel rozhodnutí o registraci předložil pět randomizovaných dvojité zaslepených studií provedených v letech 1981 až 1989, porovnávajících účinnost amoxicilinu s jinými antibiotiky, jednu otevřenou studii, 9 nekomparativních studií a přehled u pacientů s různými akutními infekcemi kůže. Držitel rozhodnutí o registraci navíc předložil 4 klinické studie provedené v letech 1990 až 2005 u pacientů s dentoalveolárními abscesy různé závažnosti a audit výsledků zaměřený na vliv léčby různými antibiotiky na výsledky léčby akutní dentoalveolární infekce. Léčba akutních infekcí kůže byla v závislosti na studii účinná u přibližně 60–90 % pacientů. V těchto indikacích by amoxicilin mohl být určitou možností, jelikož byla ovšem většina případů způsobena stafylokoky nebo streptokoky, byly by nicméně nutné přípravky se širším spektrem aktivity. Nedávné pokyny (pokyny organizace *Public Health England* z roku 2015, pokyny společnosti *Infectious Diseases Society of America* z roku 2014 a pokyny společnosti *Surgical Society Infections* z roku 2011) doporučují k léčbě většiny infekcí kůže a měkkých tkání jiná antibiotika než amoxicilin. Výbor CHMP tedy tuto indikaci u amoxicilinu již nepovažoval za vhodnou. V několika studiích provedených v letech 1990 až 2005 bylo nicméně zjištěno, že samotný amoxicilin či amoxicilin v kombinaci s metronidazolem je v léčbě závažných dentálních infekcí účinný. V několika pokynech je navíc u těchto infekcí použití amoxicilinu doporučeno jako první volba. Indikace „*dentální absces s šířící se celulitidou*“ pro perorální lékovou formu a „*závažný dentální absces s šířící se celulitidou*“ pro parenterální lékovou formu proto výbor CHMP považoval za přijatelné.

Jiné infekce

Infekce protetických kloubů – všechny lékové formy

Existuje pouze několik dobře navržených randomizovaných kontrolovaných studií u pacientů porovnávajících účinnost různých antibiotik. Držitel rozhodnutí o registraci předložil dvě malé klinické studie a pět retrospektivních případových studií, jakož i přehledy a pokyny. Držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje naznačující, že průnik amoxicilinu do kosti je dostatečný, dokonce i když je tkáň infikována, a farmakokinetické/farmakodynamické údaje podporující použití amoxicilinu u těchto onemocnění, klinické důkazy jsou nicméně velmi omezené. Předložené studie, kterých nebylo mnoho, zahrnují různá onemocnění, což dále snižuje množství důkazů na podporu jednotlivých onemocnění. V některých studiích byl navíc amoxicilin používán pouze jako další léčivo v rámci léčby navazující na intravenózní použití jiných antibiotik. Několik retrospektivních studií nicméně ukazuje u léčby infekcí protetických kloubů na dobrou účinnost amoxicilinu. U tohoto typu infekce sice není vydáno mnoho pokynů, několik odborných společností však amoxicilin doporučuje jako léčbu první linie. Proto výbor CHMP usoudil, že tato konkrétní indikace je přijatelná.

Léčba a profylaxe endokarditidy – všechny lékové formy

Existuje velmi málo randomizovaných studií, ve kterých je hodnocena účinnost antibiotické profylaxe u infekční endokarditidy. Držitel rozhodnutí o registraci předložil řadu neklinických studií, které byly provedeny v letech 1983 až 2007 a hodnotily účinnost amoxicilinu v prevenci a léčbě endokarditidy na zvířecích modelech. Držitel rozhodnutí o registraci navíc předložil tři studie účinnosti amoxicilinu v rámci prevence bakteriémie po extrakcích zubů, otevřenou studii a dvě případové studie amoxicilinu týkající se léčby endokarditidy. Tyto klinické údaje jsou sice omezené, podporují však účinnost amoxicilinu v prevenci bakteriémie i v léčbě infekční endokarditidy. Držitel rozhodnutí o registraci navíc předložil na podporu profylaktické i léčebné indikace i údaje z uznávaných zvířecích modelů. Nedávno aktualizované mezinárodní pokyny podporují použití amoxicilinu v profylaxi infekční endokarditidy u pacientů s vysokým rizikem. Několik vnitrostátních pokynů podporuje použití amoxicilinu včetně jeho použití jako léčiva první volby v léčbě a profylaxi endokarditidy. Výbor CHMP byl proto toho názoru, že profylaktická indikace je i nadále u všech lékových forem vhodná. Výbor CHMP nicméně usoudil, že vzhledem k závažnosti

onemocnění a v souladu s pokyny organizací *European Society of Cardiology* (ESC), *American Heart Association* (AHA), *British Society of Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC) a *British Cardiac Society* (BCS) je v léčbě endokarditidy užitečná pouze parenterální léková forma, a požadoval, aby u perorální lékové formy byla tato indikace odstraněna.

Eradikace bakterie *Helicobacter pylori* – perorální lékové formy

Držitel rozhodnutí o registraci předložil řadu kontrolovaných klinických studií u dospělých a dětí s amoxicilinem obecně v rámci léčby třemi přípravky v první linii (9 studií včetně jedné specificky u dětí a metaanalýzy 22 studií), druhé linii (4 studie) a v menším rozsahu v třetí linii (1 studie), dále podporované nekontrolovanými studiemi. Amoxicilin v rámci léčby třemi přípravky v různých předložených studiích dosahuje míry eradikace přibližně 80–85 %. Amoxicilin je navíc doporučován v několika pokynech (např. organizací *American College of Gastroenterology*, *National Institute for Health and Care Excellence*) v kombinaci s inhibitorem protonové pumpy a klarithromycinem. Výbor CHMP považoval účinnost amoxicilinu při léčbě třemi přípravky za účelem eradikace bakterie *Helicobacter pylori* u dospělých i dětí za dostatečně prokázanou v rámci první linie léčby nebo záchranné léčby.

Lymeská borrelióza – všechny lékové formy

Držitel rozhodnutí o registraci předložil výsledky šesti randomizovaných kontrolovaných studií porovnávajících samotný amoxicilin nebo amoxicilin v kombinaci s probenecidem 500 mg třikrát denně nebo jinými antibiotiky a placebem i observační kohortovou studii provedenou u dětí a dospělých v letech 1989 až 2008 s amoxicilinem, přičemž všechny tyto studie se zabývaly léčbou lymeské borreliózy typu I (*erythema migrans*). I když existuje pouze málo klinických studií, které hodnotí léčbu antibiotiky u pozdních stadií lymeské borreliózy, držitel rozhodnutí o registraci předložil tři studie zkoumající účinnost amoxicilinu v léčbě lymeské borreliózy stadia II/III. Míra účinnosti amoxicilinu byla okolo 80 %, což je srovnatelné s různými srovnávacími přípravky použitými v předložených studiích. Léčba amoxicilinem je dále zmíněna v několika evropských vnitrostátních a panevropských pokynech, které vycházejí ze vzájemné shody a z důkazů, pro lymeskou borreliózu, včetně diseminované lymeské borreliózy a lymeské artritidy. Výbor CHMP usoudil, že tato indikace je podložena vhodnými údaji.

Bakteriální meningitida – parenterální léková forma

Držitel rozhodnutí o registraci předložil farmakodynamické a farmakokinetické údaje ze zvířecích modelů (studii u potkanů a jinou studii u králíků), od dětí (pět studií) a dospělých (dvě studie), které prokazují dobrý průnik amoxicilinu do mozkomíšního moku. Držitel rozhodnutí o registraci navíc předložil výsledky několika malých klinických studií u dětí a dospělých i případových studií, které podporují účinnost amoxicilinu v léčbě bakteriální meningitidy. Předložené údaje ukazují, že amoxicilin může při zánětu dobře pronikat mozkovými plenami jak u dětí, tak u dospělých. Bylo konstatováno, že existuje pouze málo kvalitních klinických studií, několik kontrolovaných i nekontrolovaných studií nicméně prokazuje účinnost amoxicilinu v léčbě bakteriální meningitidy, zejména tam, kde je známo, že patogen je na amoxicilin citlivý. Vzhledem k tomu, že meningitida je relativně vzácná infekce a že několik pokynů použití amoxicilinu u meningitidy doporučuje, výbor CHMP usoudil, že celkově vzato údaje použití amoxicilinu v této indikaci podporují.

Bakteriemie, která se objevuje v souvislosti s jakoukoli výše uvedenou infekcí či u níž existuje podezření, že by s takovou infekcí mohla souviset – parenterální léková forma

Držitel rozhodnutí o registraci předložil údaje prokazující, že amoxicilin dosahuje dobrého průniku do tkání a že se používá v léčbě bakteriemie spojené s řadou schválených indikací. V mnoha přehledech a doporučeních z literatury i v mnoha léčebných pokynech, které vycházejí ze vzájemné shody a z důkazů, je navíc amoxicilin považován za významnou terapeutickou možnost v léčbě bakteriální meningitidy u dospělých i u pediatrické populace. Vzhledem k tomu, že amoxicilin se používá mnoho let a je indikován u širokého spektra infekcí, a v souladu s přílohou pokynů ohledně hodnocení léčivých

přípravků indikovaných k léčbě bakteriálních infekcí (EMA/CHMP/351889/2013) byl výbor CHMP toho názoru, že na základě dostupných údajů je navrhovaná indikace dostatečně odůvodněná.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Držitel rozhodnutí o registraci předložil sjednocené doporučení pro dávkování, která jsou založena na dávkách zkoumaných v klinických studiích, podložena farmakodynamickými a farmakokinetickými údaji a jsou v souladu s mezinárodními, evropskými i vnitrostátními pokyny. Tato doporučení odrážejí variabilitu napříč členskými státy spojenou s převažující výchozí úrovní rezistence. Dávky doporučené v různých vnitrostátních souhrnech údajů o přípravku u dospělých i dětí nad 40 kg se pohybují od 250 mg do 1 g třikrát denně, jsou vyjádřeny různými způsoby a jsou obsaženy v navrhovaném sjednoceném dávkování. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl sjednocení doporučeného dávkování v pediatrické populaci s použitím nejčastěji schválené dávky v mg/kg (40–90 mg/kg/den v dílčích dávkách).

V mnoha klinických studiích bylo prokázáno, že amoxicilin je při rozdělení celkové denní dávky do dvou dávek stejně účinný a dobře snášený jako při rozdělení do tří dávek. Na základě farmakokinetiky amoxicilinu je celkové denní doporučené množství obvykle podáváno ve třech dílčích dávkách. U některých skupin pacientů (zejména u kojenců a dětí) může nicméně podávání každých 8 hodin vést k určitým problémům s dodržováním léčebného režimu. Aby mohl předepisující lékař uzpůsobit režim dávkování potřebám pacienta a aby se zlepšilo dodržování léčby pacientem, jsou uvedeny oba tyto možné režimy.

V souladu s pokyny ohledně hodnocení léčivých přípravků indikovaných k léčbě bakteriálních infekcí (CPMP/EWP/558/95 rev. 2) byl držitel rozhodnutí o registraci požádán, aby předložil režim dávkování i dobu trvání léčby uspořádané v tabulkách podle indikací. Těmto tabulkám předchází obecná doporučení ohledně faktorů, které je nutné vzít při volbě dávky a doby trvání léčby v úvahu, s křížovým odkazem na bod 4.4, a následují po nich odkazy na pokyny k léčbě, které mají být při volbě dávkování zváženy.

Jsou předložena samostatná doporučení ohledně dávkování pro perorální, parenterální i intramuskulární lékové formy u dospělých i dětí nad 40 kg, dětí pod 40 kg, pacientů s poruchou funkce ledvin včetně pacientů na hemodialýze. Pro parenterální a intramuskulární lékové formy jsou dále uvedena doporučení ohledně dávkování pro novorozence nad 4 kg do 3 měsíců věku a pro předčasně narozené novorozence s hmotností nižší než 4 kg.

Bod 4.3 – Kontraindikace

Sjednoceny jsou pouze kontraindikace týkající se hypersenzitivity na léčivou látku (nebo kterýkoli z penicilinů a beta-laktamových antibiotik) a na pomocné látky. V několika členských státech platily další kontraindikace, u pacientů s infekční mononukleózou, v kombinaci s methotrexátem a u pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií. Výbor CHMP dospěl k závěru, že rizika spojená s těmito situacemi jsou považována za dostatečně zohledněná ve znění jiných bodů informací o přípravku, a tyto kontraindikace byly z tohoto bodu odstraněny.

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ve všech členských státech (kromě jednoho) platilo několik upozornění s mírně se lišícím zněním (reakce z přecitlivělosti, porucha funkce ledvin, krystalurie, kožní reakce (včetně reakcí u pacientů s infekční mononukleózou, antikoagulanciem), přerůstání jiných než citlivých mikroorganismů, prodloužená doba léčby) a sjednocený návrh držitele rozhodnutí o registraci byl považován za přijatelný. Bylo také navrženo, aby ve všech členských státech bylo zavedeno sjednocené znění upozornění na možné interference s diagnostickými testy, které již bylo součástí informací o přípravku v 5 členských státech. Tento návrh byl přijat. Bylo také sjednoceno několik tvrzení ohledně důležitých informací o pomocných

látkách (sodík, aspartam, natrium-benzoát, laktóza a sorbitol), které byly součástí informací o přípravku v některých členských státech. Výbor CHMP požadoval, aby bylo zachováno upozornění na možný výskyt záchvatů u pacientů léčených vysokými dávkami nebo s nedostatečností ledvin či se záchvaty v anamnéze, u léčené epilepsie či poškození mozkových plen, které již bylo součástí informací o přípravku v jednom členském státě, protože u beta-laktamových antibiotik byly hlášeny podobné nežádoucí účinky, např. myoklonická aktivita a záchvaty. Do sjednocených informací o přípravku bylo také zařazeno riziko Jarisch-Herxheimerovy reakce při použití amoxicilinu k léčbě lymeské borreliózy. Ohledně míry resistance specifických mikroorganismů byl navíc vznesen požadavek na zařazení obecného upozornění varujícího před použitím amoxicilinu v léčbě některých typů infekce, pokud není patogen již zdokumentován a není o něm známo, že je citlivý nebo s velkou pravděpodobností citlivý na amoxicilin, spolu se zařazením křížového odkazu na bod 5.1 s podrobnějšími informacemi ohledně konkrétních patogenů.

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Většina stávajících tvrzení ohledně interakcí v členských státech byla považována za podloženou (probenecid, alopurinol, tetracykliny, perorální antikoagulantia, methotrexát) a výbor CHMP sjednocené znění navrhované držitelem rozhodnutí o registraci přijal. Možná interakce s perorálními antikoncepčními přípravky prostřednictvím účinku na střevní flóru byla odstraněna v souladu se současným doporučením koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) tuto interakci z informací o přípravku u řady antibiotik včetně amoxicilinu odstranit (CMDh/326/2015, rev. 0). Plazmatická koncentrace sulfasalazinu může být u aminopenicilinů snížena, studie nicméně u amoxicilinu tento účinek nepotvrzují a v bezpečnostní databázi držitele rozhodnutí o registraci nebyly zjištěny žádná relevantní hlášení. Výbor proto považoval za přijatelné toto tvrzení odstranit. Interakce s výsledky testů byla v souladu s pokyny pro souhrny údajů o přípravku přesunuta do bodu 4.4.

Bod 4.6 – Fertilita, těhotenství a kojení

Obsah tohoto bodu byl ve všech členských státech stejný, použité znění se však v jednotlivých státech mírně liší. Dostupné údaje u zvířat i člověka nenaznačují reprodukční toxicitu. Znění navrhované držitelem rozhodnutí o registraci bylo s drobnými vysvětleními přijato a výbor požádal, aby byly zahrnuty i dostupné informace o účinku na fertilitu.

Bod 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Informace v tomto bodě konzistentně ve všech členských státech odrážejí skutečnost, že amoxicilin nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V souladu s pokyny pro souhrny údajů o přípravku je však v tomto bodě uveden seznam nežádoucích účinků, které se mohou objevit a mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, což výbor CHMP přijal.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

V souladu s pokyny pro souhrny údajů o přípravku a šablonou pracovní skupiny QRD držitel rozhodnutí o registraci uvedl nežádoucí účinky u amoxicilinu odvozené z klinických studií i z dozoru po uvedení přípravku na trh, seřazené podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA.

Bod 4.9 – Předávkování

Výbor CHMP přijal návrh držitele rozhodnutí o registraci na sjednocené znění včetně informací o možných gastrointestinálních symptomech, krystalurii, s přidáním možného rizika záchvatů. Bylo také zařazeno riziko precipitace v močovém katétu u parenterální lékové formy.

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Bylo sjednoceno znění týkající se farmakoterapeutické skupiny, mechanismu účinku a ATC kódu. Byl aktualizován seznam mikroorganismů citlivých na amoxicilin. Byla aktualizována tabulka hraničních hodnot podle tabulek výboru EUCAST (verze 4) ze dne 1. ledna 2014. Byl sjednocen také mechanismus rezistence.

Bod 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Držitel rozhodnutí o registraci aktualizoval tento bod v souladu s pokyny pro souhrny údajů o přípravku, což výbor CHMP přijal.

Bod 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Protože tento bod nebyl do vnitrostátních souhrnů údajů o přípravku zařazen, výbor CHMP návrh držitele rozhodnutí o registraci na obecné znění týkající se souhrnů údajů o přípravku pro přípravky s fixní kombinací amoxicilinu / kyseliny klavulanové (EMA/H/A-30/979) s drobnými úpravami přijal.

Další body souhrnu údajů o přípravku

Další body souhrnu údajů o přípravku byly aktualizovány v souladu s příslušnou sjednocenou dokumentací týkající se kvality uvedenou v modulu 3 a v souladu s aktuální šablonou pracovní skupiny QRD. Body 1, 6.3 a 6.4 byly sjednoceny pouze částečně, protože výbor usoudil, že by měly být upraveny na vnitrostátní úrovni.

Označení na obalu

Změny provedené v souhrnu údajů o přípravku byly konzistentně zohledněny v části týkající se označení na obalu, většina bodů byla nicméně ponechána k dokončení na vnitrostátní úrovni.

Příbalová informace

Příbalová informace byla upravena v souladu se změnami provedenými v souhrnu údajů o přípravku. Pro lepší srozumitelnost bylo navíc uskutečněno několik drobných redakčních úprav. Pro příbalovou informaci u různých lékových forem byl poskytnut uživatelský test a překlenovací zprávy či odůvodnění jejich neprovedení a výbor CHMP je považoval za přijatelné.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil zjištěné rozdíly u přípravku Amoxil a souvisejících názvů týkající se indikací, dávkování, kontraindikací, zvláštních upozornění a opatření pro použití i zbývajících bodů souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu i příbalové informace,
- výbor přezkoumal údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhovaného sjednocení informací o přípravku, včetně klinických studií, otevřených studií, studií z literatury a přehledů i pokynů, které vycházejí z důkazů a vzájemné shody. Výbor vzal navíc v úvahu doporučení pracovní skupiny pro infekční onemocnění,

- výbor navíc přezkoumal dokumentaci předloženou držitelem rozhodnutí o registraci na podporu navrhované sjednocené dokumentace týkající se kvality (modul 3),
- výbor schválil sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace i dokumentace týkající se kvality v modulu 3 navržené držitelem rozhodnutí o registraci,

výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci přípravku Amoxil a souvisejících názvů (viz příloha I), přičemž souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

Výbor CHMP následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Amoxil a souvisejících názvů zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku.