

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung  
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Amoxil und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Amoxil enthält Amoxicillin (als Amoxicillin-Natrium oder Amoxicillin-Trihydrat), ein bakteriolytisches  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum mit mittlerem Wirkungsspektrum, das zur Behandlung von durch empfindliche Mikroorganismen verursachten bakteriellen Infektionen angewendet wird. Amoxicillin wirkt durch Hemmung von Penicillin bindenden Transpeptidase-Proteinen, indem es sowohl bei gramnegativen als auch grampositiven Organismen die Quervernetzung des Peptidoglycans bei der Zellwandsynthese verhindert. Peptidoglycan ist ein wesentlicher struktureller Bestandteil der bakteriellen Zellwand und dient zur Aufrechterhaltung der Form und Integrität der Zelle. Durch die Hemmung der Peptidoglycansynthese wird die Struktur geschwächt, was im Normalfall zur Zelllyse und zum Absterben der Bakterien führt.

Amoxil wird sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern für die orale und parenterale Behandlung von vielen häufig auftretenden Infektionen angewendet, darunter Infektionen der Knochen/Gelenke, der Haut/des Weichgewebes sowie Infektionen der Harnwege, der Atemwege sowie des Gastrointestinal- und des Genitaltrakts.

Die ersten Amoxicillin enthaltenden Arzneimittel wurden im Jahr 1972 zugelassen, und Amoxil wird seitdem in der EU durch nationale Verfahren zugelassen. Es ist derzeit in 12 Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) zugelassen. Amoxil ist in Europa in 17 verschiedenen Formulierungen zum Inverkehrbringen zugelassen: zwei Stärken von Kapseln (250 mg und 500 mg), zwei Stärken von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (750 mg und 1 g), vier Stärken von Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), vier Stärken von Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Beuteln (250 mg, 500 mg, 1 g und 3 g) und vier Stärken von 125 mg/1,25 ml Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung zur intravenösen (IV) oder intramuskulären (IM) Anwendung oder für beide Anwendungsarten (IV/IM) (250 mg [IV/IM], 500 mg [IV/IM], 1 g [IV/IM und IM] und 2 g [IV]).

Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten bezüglich der Zulassung der oben genannten Arzneimittel (und ihrer zugehörigen Bezeichnungen) setzte die Europäische Kommission die Europäische Arzneimittel-Agentur von einem offiziellen Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG in Kenntnis, um Abweichungen zwischen den national genehmigten Produktinformationen zu beseitigen und so die voneinander abweichenden Produktinformationen in der gesamten EU zu harmonisieren.

Die Harmonisierung der Qualitätsdokumentation (Modul 3) wurde auf Ersuchen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) ebenfalls in dieses Verfahren eingeschlossen.

### Qualitätsaspekte

Das harmonisierte Dossier wurde für den Wirkstoff (Amoxicillin-Natrium und Amoxicillin-Trihydrat) sowie für die verschiedenen Formulierungen des diesen Wirkstoff enthaltenden Endprodukts vorgelegt. Aufgrund dieses Harmonisierungsverfahrens wurde Modul 3 umfassend aktualisiert und überarbeitet, um Daten, die in den Jahren seit der ersten Marktzulassung verfügbar geworden sind, aufzunehmen. Die Herstellung und die Kontrolle des Wirkstoffs und des Endprodukts stimmen mit Leitlinien des Ausschusses für Humanarzneimittels (CHMP) und der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung (ICH) überein. Die Qualität dieses Produktes wird als zufriedenstellend erachtet.

## Klinische Aspekte

Der MAH hat zur Stützung der vorgeschlagenen harmonisierten Produktinformationen kleinere im Rahmen der ursprünglichen klinischen Entwicklung von oralem und parenteralem Amoxicillin durchgeführte Studien, zahlreiche seitdem durchgeführte Studien, die hauptsächlich von unabhängigen Forschungsgruppen und Personen durchgeführt wurden, sowie Studien, die in der Literatur in durch Fachkollegen bewerteten Fachzeitschriften veröffentlicht wurden, vorgelegt. Der MAH hat den aktuellen Datensatz, Empfehlungen basierend auf kürzlich veröffentlichten evidenz- und konsensbasierten europäischen bzw. nationalen Leitlinien zur Verschreibung zur Stützung der Anwendung von Amoxicillin in den beanspruchten Anwendungsgebieten sowie die CHMP-Leitlinien zur Beurteilung von Arzneimitteln, die zur Behandlung bakterieller Infektionen angewendet werden, und deren Nachtrag (CPMP/EWP/558/95 Rev. 2 und EMA/CHMP/351889/2013) berücksichtigt. Der MAH berücksichtigte darüber hinaus die Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und implementierte die aktuelle ORD-Vorlage. Der CHMP überprüfte die Gesamtheit der Daten und konsultierte seine Arbeitsgruppe für Infektionskrankheiten hinsichtlich der vorgeschlagenen harmonisierten Produktinformationen. Im Folgenden sind die Hauptpunkte, die zum Zwecke der Harmonisierung der verschiedenen Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels erörtert wurden, zusammengefasst.

### Abschnitt 4.1 – Anwendungsgebiete

Der MAH schlug einen Katalog harmonisierter Indikationen basierend auf den verschiedenen in den Mitgliedstaaten zugelassenen Indikationen vor; bei der Zulassung einzelner breiter Indikationen (z. B. durch gegen Amoxicillin empfindliche Organismen verursachte Indikationen) wurden diese jedoch nicht berücksichtigt. In einer frühen Phase des Verfahrens schlug der MAH vor, einige Indikationen, für die Amoxicillin nicht mehr als geeignet erachtet wird und die daher im Bericht nicht thematisiert werden, zu entfernen. Dies waren unter anderem Bronchitis, akute Lungenerkrankungen, Urethritis, Gonokokkeninfektionen, Infektionen der männlichen Genitalien, Gonorrhoe, Enteritis mit Bakteriämie und intraabdominale Infektionen, wie z. B. Peritonitis, Cholezystitis und akute Cholangitis sowie schwerwiegende durch *Haemophilus influenzae* verursachte Infektionen. Gemäß den CHMP-Leitlinien sollten die Indikationen die spezifischen Arten von klinischen Infektionen beschreiben, für die das Nutzen-Risiko-Verhältnis als günstig eingestuft wird; aus diesem Grund sind Indikationen wie Infektionen der oberen bzw. unteren Atemwege nicht länger akzeptabel, und der MAH hat diese weiter spezifiziert. Um die verantwortungsvolle Anwendung von Antibiotika zu fördern und um Verordner anzuweisen, alle bestehenden nationalen oder lokalen Richtlinien und Gutachten zur Anwendung von Antibiotika zu beachten, wird für alle Indikationen der folgende Satz in diesem Abschnitt aufgenommen: *„Offizielle Leitlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.“* Außerdem wird zu Beginn des Abschnitts ein Querverweis auf die Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 aufgenommen, insbesondere um Folgendes zu betonen: *„Amoxicillin ist für die Behandlung mancher Arten von Infektionen nicht geeignet, es sei denn, der Erreger ist bereits dokumentiert und bekanntermaßen empfindlich oder es besteht eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit, dass sich der Erreger für eine Behandlung mit Amoxicillin eignet.“*

### Infektionen der oberen Atemwege

Die Indikation *„Infektionen der oberen Atemwege“* ist in allen Ländern zugelassen, in denen eine Genehmigung für das Inverkehrbringen für Amoxil erteilt wurde; eine solch allgemeine Indikation ist jedoch nicht mehr akzeptabel, und der CHMP hat dem Vorschlag des MAH, diese wie nachstehend erläutert durch spezifische Begriffe zu ersetzen, zugestimmt.

### Akute bakterielle Sinusitis (ABS) – orale Formulierungen

Der MAH hat einige zwischen 1986 und 1999 mit Erwachsenen und Kindern durchgeführte klinische Studien zum Vergleich von Amoxicillin mit Placebo oder anderen Antibiotika sowie Empfehlungen von Leitliniengruppen und Metaanalysen vorgelegt, die die Anwendung von Amoxicillin bei Erwachsenen und Kindern mit Sinusitis stützen. Die Behandlung mit Amoxicillin führte im Allgemeinen zu hohen klinischen und bakteriologischen Ansprechraten (von ca. 90 %), mit einer den Vergleichsantibiotika ähnlichen Wirksamkeit. Der CHMP war der Ansicht, dass Amoxicillin weiterhin eine wirksame Behandlung akuter bakterieller Sinusitis darstellt.

### Akute Otitis media (AOM) – orale Formulierungen

Der MAH hat zwischen 1986 und 2005 mit Kindern und Jugendlichen durchgeführte klinische Studien, einschließlich Vergleichsstudien mit Makroliden und Cephalosporinen, sowie Empfehlungen von verschiedenen Behandlungsleitliniengruppen aus den USA und der EU vorgelegt, die die Anwendung von Amoxicillin zur Behandlung von „akuter Otitis media“ stützen. Bei der Anwendung verschiedener Dosierungsschemata im Bereich von 40 mg/kg/Tag bis 90 mg/kg/Tag wurden in den meisten Studien Wirksamkeitsraten von ca. 90 % beobachtet. Trotz eines Mangels an klinischen Studien mit erwachsenen Patienten mit AOM kam man angesichts der sich ähnelnden bakteriologischen Ätiologie und Pathogenese von Sinusitis und AOM bei Erwachsenen zu dem Schluss, dass die klinischen Daten, die zeigen, dass Amoxicillin bei ABS eine wirksame Behandlung darstellt, so extrapoliert werden können, dass sie die Wirksamkeit von Amoxicillin bei der Behandlung von AOM bei Erwachsenen stützen. Der CHMP war der Ansicht, dass Amoxicillin sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern eine geeignete Behandlungsoption für AOM darstellt.

### Akute Streptokokken-Tonsillitis und -Pharyngitis – orale Formulierungen

Der MAH legte klinische Studien, die zwischen 1993 und 2008 mit Erwachsenen und Kindern durchgeführt wurden, sowie Empfehlungen von verschiedenen Behandlungsleitliniengruppen vor, die die Anwendung von Amoxicillin bei Tonsillitis und Pharyngitis stützen, insbesondere bei Erkrankungen, die auf Infektionen durch Beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A (GABHS) zurückzuführen sind. Bei der Anwendung verschiedener Dosierungsschemata wurden in den meisten Studien Wirksamkeitsraten von ca. 90 % beobachtet, wobei die Wirksamkeit mit der der Vergleichspräparate vergleichbar war. Mehrere nationale Leitlinien und internationale Gesellschaften, wie z. B. die Weltgesundheitsorganisation, empfehlen Amoxicillin entweder als Erst- oder als Zweitlinientherapie zur Behandlung von Streptokokken-Pharyngitis. Der CHMP war daher der Ansicht, dass Amoxicillin für diese Indikation weiterhin eine gültige Therapieoption darstellt.

### Schwere Ohren-, Nasen-, und Halsinfektionen (wie z. B. Mastoiditis, peritonsilläre Infektionen, Epiglottitis und Sinusitis, wenn als Begleiterscheinungen schwere systemische Anzeichen und Symptome auftreten) – parenterale Formulierung

Die zunehmende Resistenz von *H. influenzae* und *M. catarrhalis* (durch die Produktion von  $\beta$ -Lactamase) sowie *S. pneumoniae* und *H. influenzae* (durch Veränderung der Proteinbindungsstelle) gegen Amoxicillin hat das Risiko für ein Fehlschlagen der Behandlung erhöht; daher sollte Amoxicillin bei diesen Infektionen nicht als empirische Behandlung angewendet werden. Der CHMP war der Ansicht, dass die Empfindlichkeit des Organismus gegen Amoxicillin vor Einleitung der Behandlung mit Amoxicillin anhand von Laborergebnissen bestätigt werden sollte, und verlangte, dass ein diesbezüglicher Warnhinweis in den Abschnitt 4.4 aufgenommen (und ein Querverweis darauf in den Abschnitt 4.1 hinzugefügt) wird. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die parenterale Verabreichung für die schwerwiegenderen Infektionen von Ohren, Nase und Hals angemessen ist.

## **Infektionen der unteren Atemwege**

Die Indikation „*Infektionen der unteren Atemwege*“ ist in allen Ländern zugelassen, in denen eine Genehmigung für das Inverkehrbringen für Amoxil erteilt wurde; eine solch allgemeine Indikation ist jedoch nicht mehr akzeptabel, und der CHMP hat dem Vorschlag des MAH, diese wie nachstehend erläutert durch spezifische Begriffe zu ersetzen, zugestimmt.

### Akute Exazerbationen der chronischen Bronchitis (AECB) – alle Formulierungen

Der MAH legte sieben zwischen 1989 und 2001 durchgeführte klinische Studien sowie Empfehlungen von verschiedenen Behandlungsleitliniengruppen vor, die die Anwendung von Amoxicillin bei AECB stützen. Im Rahmen von klinischen Studien wurde festgestellt, dass Amoxicillin, das entweder in einer Dosierung von 1000 mg zweimal täglich (BID) oder in einer Dosierung von 500 mg BID oder dreimal täglich (TID) verabreicht wurde, zu ähnlichen Ansprechraten führte wie die Vergleichspräparate (erfolgreiche klinische und mikrobiologische Ergebnisse bei  $\geq 81\%$  bzw.  $\geq 85\%$  der Patienten). In vielen nationalen und europäischen Leitlinien wird Amoxicillin als eine von mehreren Behandlungsoptionen für AECB bei erwachsenen Patienten mit gesteigerter Dyspnoe, erhöhtem Sputumvolumen oder gesteigerter Sputumpurulenz oder im Falle von Exazerbationen bei Patienten mit schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung empfohlen. Daher betrachtete der CHMP diese Indikation als angemessen.

### Ambulant erworbene Pneumonie (CAP) – alle Formulierungen

Der MAH legte zwischen 1992 und 2008 mit Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen durchgeführte klinische Studien sowie Empfehlungen von verschiedenen Behandlungsleitliniengruppen vor, die die Anwendung von Amoxicillin bei CAP stützen. Die Behandlung mit oralem Amoxicillin in einer Dosierung von 1000 mg TID oder 500 mg TID über einen Zeitraum von 7 bis 10 Tagen führte zu ähnlichen Ergebnissen wie bei anderen Antibiotika, wobei die klinischen Ansprechraten bei 86 % bis 90 % und die bakteriologischen Ansprechraten bei 82 % bis 92 % lagen. In den vorgelegten pädiatrischen Studien wurde für Amoxicillin eine mit den Vergleichspräparaten vergleichbare Wirksamkeit gezeigt; außerdem waren die Ansprechraten mit denen von Erwachsenen vergleichbar, wobei bei höheren Dosierungen eine höhere Wirksamkeit erzielt wurde. Bei der Anwendung der parenteralen Formulierung wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet wie bei der oralen Formulierung. Der Anwendung von Amoxicillin bei der Behandlung von Atemwegsinfektionen wird ferner in vielen nationalen und europäischen Leitlinien Rechnung getragen, die die empirische Behandlung von ambulant erworbener Pneumonie bei Erwachsenen und Kindern mit Amoxicillin empfehlen. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass diese Studien gezeigt haben, dass Amoxicillin weiterhin eine wirksame Behandlung von CAP darstellt.

## **Infektionen des Urogenitaltrakts**

Die Indikation „*Infektionen des Urogenitaltrakts*“ ist in allen Ländern zugelassen, in denen für Amoxil eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt wurde, allerdings verwenden nur sieben diese allgemeine Indikation. Der CHMP stimmte dem Vorschlag des MAH zu, als diese Indikation angemessen nach Infektionsherd spezifiziert wurde, wie nachstehend für orale und parenterale Formulierungen beschrieben.

### Akute Zystitis, asymptomatische Bakteriurie während der Schwangerschaft und akute Pyelonephritis – alle Formulierungen

Der MAH legte zwischen 1973 und 1993 mit Kindern und Erwachsenen sowie schwangeren Frauen durchgeführte klinische Studien mit oralem und parenteralem Amoxicillin sowie Empfehlungen von verschiedenen Behandlungsleitliniengruppen vor, die die Anwendung von Amoxicillin bei diesen Indikationen stützen. Im Allgemeinen waren die Heilungsraten niedriger als bei anderen Indikationen, mit einer hohen Inzidenz von Rückfällen und Rezidiven. Allerdings wurden bei einer

längeren Behandlungsdauer (7-10 Tage) und bei einer Empfindlichkeit des verursachenden Organismus gegen Amoxicillin höhere Heilungsraten beobachtet. Zwar liegen sämtliche für diese Indikation durchgeführten klinischen Studien länger zurück, einige kürzlich veröffentlichte klinische Leitlinien empfehlen jedoch die Anwendung von Amoxicillin bei Harnwegsinfektionen. Der CHMP war daher der Ansicht, dass diese Indikation für Amoxicillin akzeptabel ist, erbat jedoch angesichts der zunehmenden Resistenzraten die Aufnahme eines Querverweises auf zusätzliche Informationen in Abschnitt 4.4, die besagen, dass vor Einleitung der Behandlung vom Erreger bekannt sein oder stark angenommen werden muss, dass dieser gegen Amoxicillin empfindlich ist.

#### Infektion der weiblichen Genitalien – parenterale Formulierung

Die Infektionen des weiblichen Genitaltrakts sind sowohl ätiologisch als auch klinisch vielfältig. Der MAH legte sechs zwischen 1975 und 1986 durchgeführte klinische Studien sowie eine kürzer zurückliegende Überprüfung der Anwendung von Antibiotika bei Infektionen nach der Geburt vor. Obwohl diese nicht aktuell sind, zeigten die vorgelegten Daten, dass Amoxicillin zur Behandlung verschiedener Genitalinfektionen bei Frauen verwendet wurde und die Ergebnisse dabei unterschiedlich ausfielen. In Anbetracht der unterschiedlichen Infektionsherde liegen jedoch nicht genügend Daten vor, um diese potenziellen Indikationen zu stützen. Darüber hinaus stützen aktuelle Leitlinien nicht die Anwendung von Amoxicillin bei Genitalinfektionen wie z. B. entzündlichen Beckenerkrankungen oder Vaginose; in diesen Fällen werden andere Antibiotika empfohlen. Der CHMP war daher der Ansicht, dass diese Indikation für Amoxicillin nicht mehr relevant ist und in allen Mitgliedstaaten aus den Produktinformationen entfernt werden sollte.

#### **Infektionen des Gastrointestinaltrakts**

##### Typhusfieber und Paratyphusfieber – orale Formulierungen

Der MAH legte vier klinische Studien vor, in denen die Wirksamkeit von oralem Amoxicillin mit Chloramphenicol oder Ampicillin bei Erwachsenen und Kindern verglichen wurde. Außerdem legte der MAH eine unverblindete Studie mit 30 Erwachsenen zum Vergleich von Amoxicillin (1 g Amoxicillin viermal täglich) mit Chloramphenicol (1 g TID bis zur Deferveszenz, gefolgt von 500 mg viermal täglich (QID) über einen Zeitraum von einer Woche), eine Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von 3 g oralem Amoxicillin täglich mit 2 g oralem Amoxicillin in Kombination mit 1 g Probenecid mit 8 Patienten sowie zwei unverblindete, nicht vergleichende Studien mit 12 bzw. 7 Patienten vor, die die Anwendung in dieser Indikation weiter stützten. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass Fluorchinolone zwar gemeinhin als optimale Therapie für die Behandlung von Typhusfieber bei Erwachsenen gelten, Amoxicillin in Gebieten mit hoher Fluorchinolone-Resistenz aber eine angemessene Alternative für die Behandlung von Typhusfieber bleibt. Obwohl die Anzahl der vom MAH vorgelegten Studien begrenzt ist, beweisen diese die Wirksamkeit von Amoxicillin bei bekannter Empfindlichkeit des Bakteriums. Des Weiteren wird Amoxicillin in mehreren aktuellen klinischen Leitlinien als Behandlungsoption empfohlen. Obgleich Amoxicillin in dieser Indikation nicht als empirische Behandlung angewendet werden sollte, kam der CHMP daher zu dem Schluss, dass die Indikation bestehen bleiben und ein Querverweis auf Abschnitt 4.4 aufgenommen werden sollte.

#### **Infektionen der Haut und Weichteile (SSTI)**

##### (Schwerer) Dentalabszess mit sich ausbreitender Zellulitis – alle Formulierungen

Der MAH hat fünf randomisierte doppelblinde Studien, die zwischen 1981 und 1989 durchgeführt wurden und die Wirksamkeit von Amoxicillin mit der anderer Antibiotika verglichen, sowie eine unverblindete Studie, neun nicht vergleichende Studien und eine Überprüfung bei Patienten mit verschiedenen akuten Hautinfektionen vorgelegt. Zusätzlich dazu hat der MAH vier klinische Studien, die zwischen 1990 und 2005 bei Patienten mit dentoalveolären Abszessen verschiedener Schweregrade durchgeführt wurden, sowie eine Prüfung der Ergebnisse zur Bestimmung des

Einflusses verschiedener Antibiotikatherapien auf das Behandlungsergebnis bei akuter dentoalveolärer Infektion vorgelegt. Die Behandlung akuter Hautinfektionen war je nach Studie bei ca. 60 % bis 90 % der Patienten wirksam. Amoxicillin könnte bei diesen Indikationen eine Option sein; da jedoch die meisten Fälle auf *Staphylokokken* oder *Streptokokken* zurückzuführen wären, wären Mittel mit breiterem Wirkungsspektrum erforderlich. Kürzlich veröffentlichte Leitlinien (Leitlinie von Public Health England 2015; Leitlinien der Infectious Diseases Society of America 2014 sowie Leitlinie der Surgical Infections Society 2011) empfehlen für die Behandlung der meisten Infektionen der Haut und Weichteile andere Antibiotika als Amoxicillin. Daher erachtete der CHMP diese Indikation für Amoxicillin als nicht mehr angemessen. Allerdings wurde die Wirksamkeit von Amoxicillin als Monotherapie oder in Kombination mit Metronidazol bei der Behandlung schwerer Dentalinfektionen in mehreren zwischen 1990 und 2005 durchgeführten Studien nachgewiesen. Darüber hinaus empfehlen mehrere Leitlinien die Anwendung von Amoxicillin bei diesen Infektionen als Therapie erster Wahl. Die Indikationen „*Dentalabszess mit sich ausbreitender Zellulitis*“ für die orale Formulierung und „*schwerer Dentalabszess mit sich ausbreitender Zellulitis*“ für die parenterale Formulierung wurden daher vom CHMP als akzeptabel erachtet.

## **Sonstige Infektionen**

### Gelenkprothesen-Infektionen (PJIs) – alle Formulierungen

Es liegen nur wenige randomisierte kontrollierte Patientenstudien mit gutem Studiendesign zum Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Antibiotika vor. Der MAH legte zwei klein angelegte klinische Studien und fünf retrospektive Fallstudien sowie Überprüfungen und Leitlinien vor. Der MAH legte Daten vor, die nahe legen, dass die Penetration von Amoxicillin in den Knochen angemessen ist, selbst wenn das Gewebe infiziert ist; außerdem legte er Daten zur Pharmakokinetik/Pharmakodynamik vor, die die Anwendung von Amoxicillin bei diesen Erkrankungen stützen. Es liegen jedoch nur sehr begrenzt klinische Daten vor. Die wenigen vorgelegten Studien befassen sich mit verschiedenen Erkrankungen, wodurch sich die Menge der Daten zur Stützung der jeweiligen Erkrankungen weiter reduziert. Darüber hinaus wurde Amoxicillin in manchen Studien nur als Folgetherapie nach intravenöser Anwendung anderer Antibiotika angewendet. Einige retrospektive Studien legen jedoch eine hohe Wirksamkeit bei der Behandlung von Gelenkprothesen-Infektionen nahe. Obwohl für diese Art von Infektion nicht viele Leitlinien existieren, empfehlen mehrere Gelehrtenengesellschaften Amoxicillin als Therapie der ersten Wahl. Daher betrachtete der CHMP diese spezielle Indikation als akzeptabel.

### Behandlung und Prophylaxe von Endokarditis – alle Formulierungen

Es gibt nur eine sehr geringe Anzahl an randomisierten Studien, in denen die Wirksamkeit einer Antibiotikaprophylaxe bei infektiöser Endokarditis untersucht wurde. Der MAH legte zahlreiche nicht klinische Studien vor, die zwischen 1983 und 2007 durchgeführt wurden und in denen die Wirksamkeit von Amoxicillin bei der Prophylaxe und Behandlung von Endokarditis in Tiermodellen bewertet wurde. Zusätzlich legte der MAH drei Studien zur Wirksamkeit von Amoxicillin bei der Prophylaxe von Bakteriämie nach Zahnextraktionen, eine unverblindete Studie sowie zwei Fallstudien zu Amoxicillin bei der Behandlung von Endokarditis vor. Obwohl die hier gewonnenen klinischen Daten begrenzt sind, stützen sie die Wirksamkeit von Amoxicillin bei der Prophylaxe von Bakteriämie sowie bei der Behandlung von infektiöser Endokarditis. Außerdem legte der MAH Daten von anerkannten Tiermodellen zur Stützung der Indikation zur Prophylaxe und Behandlung vor. Kürzlich aktualisierte internationale Leitlinien stützen die Anwendung von Amoxicillin zur Prophylaxe von infektiöser Endokarditis bei Patienten mit höherem Risiko. Mehrere nationale Leitlinien stützen die Anwendung von Amoxicillin, einschließlich als Therapie erster Wahl, zur Behandlung und Prophylaxe von Endokarditis. Daher war der CHMP der Ansicht, dass die Indikation zur Prophylaxe weiterhin für alle Formulierungen angemessen ist. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), der

American Heart Association (AHA), der British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) und der British Cardiac Society (BSC) kam der CHMP jedoch zu dem Schluss, dass nur für die parenterale Formulierung ein Nutzen bei der Behandlung von Endokarditis besteht, und ersuchte um die Entfernung der Indikation für die orale Formulierung.

#### Eradikation von *Helicobacter pylori* – orale Formulierungen

Der MAH hat einige kontrollierte klinische Studien mit Erwachsenen und Kindern vorgelegt, bei denen Amoxicillin im Allgemeinen im Rahmen einer Dreifachtherapie als Erstlinien- (neun Studien, einschließlich einer Studie speziell an Kindern und einer Meta-Analyse von 22 Studien), Zweitlinien- (vier Studien) und, in geringerem Umfang, Drittlinietherapie (eine Studie) angewendet wurde und die durch unkontrollierte Studien weiter gestützt wurden. Im Rahmen einer Dreifachtherapie wurden mithilfe von Amoxicillin in den verschiedenen vorgelegten Studien Eradikationsraten von 80 % bis 85 % erreicht. Des Weiteren wird Amoxicillin in verschiedenen Leitlinien (z. B. des American College of Gastroenterology oder des National Institute for Health and Care Excellence) in Kombination mit einem Protonenpumpeninhibitor und Clarithromycin empfohlen. Der CHMP erachtete die Wirksamkeit von Amoxicillin im Rahmen einer Dreifachtherapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* bei Erwachsenen und Kindern als Erstlinien- oder Rettungstherapie als ausreichend nachgewiesen.

#### Lyme-Borreliose – alle Formulierungen

Der MAH legte Ergebnisse von sechs randomisierten kontrollierten Studien vor, in denen Amoxicillin als Monotherapie oder in Kombination mit Probenecid 500 mg TID mit anderen Antibiotika und Placebo verglichen wurde, sowie eine nicht interventionelle Kohortenstudie, die zwischen 1989 und 2008 mit Amoxicillin bei Kindern und Erwachsenen durchgeführt wurde; alle diese Studien bezogen sich auf Lyme-Borreliose im Stadium I (Erythema migrans). Trotz eines Mangels an klinischen Studien zur Untersuchung der Antibiotikatherapie in den späten Stadien der Lyme-Borreliose legte der MAH drei Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Amoxicillin bei der Behandlung von Lyme-Borreliose in den Stadien II/III vor. Die Wirksamkeitsraten von Amoxicillin lagen bei ca. 80 %, was mit den verschiedenen aktiven Kontrollen in den vorgelegten Studien vergleichbar ist. Darüber hinaus wird die Behandlung mit Amoxicillin in verschiedenen europäischen nationalen und europaweiten konsens- und evidenzbasierten Leitlinien für Lyme-Borreliose erwähnt, einschließlich für disseminierte Lyme-Borreliose und für Lyme-Arthritis. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass diese Indikation durch die entsprechenden Daten gestützt wird.

#### Bakterielle Meningitis – parenterale Formulierung

Der MAH legte pharmakodynamische und pharmakokinetische Daten zu Tiermodellen (eine Studie an Ratten und eine weitere an Kaninchen), Kindern (fünf Studien) und Erwachsenen (zwei Studien) vor, in denen eine gute Penetration von Amoxicillin in die Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) gezeigt wurde. Darüber hinaus legte der MAH Ergebnisse einiger klein angelegter klinischer Studien mit Kindern und Erwachsenen sowie Fallstudien vor, die die Wirksamkeit von Amoxicillin bei der Behandlung von bakterieller Meningitis stützen. Die vorgelegten Daten zeigen, dass Amoxicillin eine hohe Penetration in die Hirnhäute bei Entzündungen aufweist, und zwar sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen. Der Mangel an hochwertigen klinischen Studien wird anerkannt; die wenigen kontrollierten und unkontrollierten Studien zeigen jedoch die Wirksamkeit von Amoxicillin bei der Behandlung von bakterieller Meningitis, insbesondere wenn der Erreger bekanntermaßen gegen Amoxicillin empfindlich ist. In Anbetracht der Tatsache, dass Meningitis eine relativ seltene Infektion ist und dass mehrere Leitlinien die Anwendung von Amoxicillin zur Behandlung von Meningitis empfehlen, gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die vorgelegten Daten in ihrer Gesamtheit die Anwendung von Amoxicillin in dieser Indikation stützen.



Bakteriämie, die im Zusammenhang mit beliebigen der oben aufgeführten Infektionen auftritt oder bei der ein Zusammenhang mit diesen vermutet wird – parenterale Formulierung

Der MAH legte Daten vor, die nachweisen, dass Amoxicillin eine gute Gewebegängigkeit aufweist und zur Behandlung von Bakteriämie in Zusammenhang mit einigen der für diese Erkrankung zugelassenen Indikationen angewendet wurde. Des Weiteren wird Amoxicillin in vielen Überprüfungen und Empfehlungen in der Literatur sowie in konsens- und evidenzbasierten Behandlungsleitlinien als wichtige Therapieoption bei der Behandlung von bakterieller Meningitis bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen betrachtet. Angesichts der Tatsache, dass Amoxicillin seit vielen Jahren angewendet wird und zur Anwendung bei einem breiten Spektrum von Infektionen angezeigt ist sowie gemäß dem Nachtrag zur Leitlinie zur Beurteilung von Arzneimitteln, die zur Behandlung bakterieller Infektionen angezeigt sind (EMA/CHMP/351889/2013), war der CHMP der Ansicht, dass die vorgeschlagene Indikation basierend auf den verfügbaren Daten angemessen gerechtfertigt ist.

#### **Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung**

Der MAH schlug basierend auf den in klinischen Studien untersuchten und durch pharmakodynamische und pharmakokinetische Daten gestützten Dosierungen sowie gemäß internationalen, europäischen und nationalen Leitlinien harmonisierte Dosisempfehlungen vor. Die Variabilität zwischen den Mitgliedstaaten aufgrund des jeweils vorherrschenden Resistenzniveaus spiegelt sich in diesen Empfehlungen wider. Die in verschiedenen nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für Erwachsene und Kinder über einem Körpergewicht von 40 kg empfohlenen Dosierungen liegen im Bereich zwischen 250 mg und 1 g TID, sind unterschiedlich ausgedrückt und in der vorgeschlagenen harmonisierten Dosierung enthalten. Der MAH schlug die Harmonisierung der Dosisempfehlungen für Kinder und Jugendliche mithilfe der am häufigsten zugelassenen mg/kg-Dosis vor (40-90 mg/kg/Tag in aufgeteilten Dosen).

In zahlreichen klinischen Studien wurde gezeigt, dass Amoxicillin bei einer Aufteilung der täglichen Gesamtdosis in zwei Dosen ebenso wirksam und gut verträglich ist wie bei einer Aufteilung in drei Dosen. Basierend auf der Pharmakokinetik des Arzneimittels wird die empfohlene Tagesgesamtdosis in der Regel auf drei Dosen aufgeteilt angewendet. Bei einigen Patientengruppen (insbesondere bei Kleinkindern und Kindern) kann eine Anwendung des Arzneimittels alle acht Stunden jedoch zu einigen Problemen mit der Therapietreue führen. Daher wurden diese zwei möglichen Behandlungsschemata aufgenommen, damit der Verordner das Dosierungsschema an die Anforderungen des Patienten anpassen und somit seine Therapietreue verbessern kann.

Gemäß der Leitlinie zur Bewertung von Arzneimitteln, die zur Behandlung bakterieller Infektionen angezeigt sind (CPMP/EWP/558/95 Rev. 2), wurde der MAH aufgefordert, das Behandlungsschema und die Dauer der Behandlungszyklen tabellarisch aufgelistet nach Indikation vorzulegen. Diesen Tabellen sind allgemeine Empfehlungen zu den zu berücksichtigenden Faktoren bei der Auswahl der Dosis und der Behandlungsdauer vorangestellt, mit einem Querverweis auf Abschnitt 4.4. Im Anschluss an die Tabellen folgt ein Verweis auf die bei der Auswahl der Dosierung zu beachtenden Behandlungsleitlinien.

Für die oralen, parenteralen und intramuskulären Formulierungen für Erwachsene und Kinder mit einem Körpergewicht von über 40 kg, für Kinder unter 40 kg sowie für Patienten mit Niereninsuffizienz, einschließlich Hämodialysepatienten, sind separate Dosisempfehlungen aufgeführt. Zusätzlich zu den parenteralen und intramuskulären Formulierungen werden weitere Dosisempfehlungen für Neugeborene über einem Körpergewicht von 4 kg und bis zu einem Alter von drei Monaten sowie für Frühgeborene unter einem Körpergewicht von 4 kg gegeben.

### **Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen**

Es werden nur die Gegenanzeigen hinsichtlich Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (oder eines der Penicilline oder Beta-Lactam-Antibiotika) und die sonstigen Bestandteile harmonisiert. Andere Gegenanzeigen bei Patienten mit infektiöser Mononukleose, in Kombination mit Methotrexat sowie bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie waren in einigen Mitgliedstaaten bereits vorhanden. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass den mit diesen Gegenanzeigen verbundenen Risiken durch die Wortlaute in anderen Abschnitten der Produktinformationen bereits ausreichend Rechnung getragen wurde; diese wurden daher aus diesem Abschnitt entfernt.

### **Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

In allen (bzw. allen außer einem) Mitgliedstaaten waren mehrere Warnhinweise mit leicht unterschiedlichen Wortlauten (Überempfindlichkeitsreaktionen, Niereninsuffizienz, Kristallurie, Hautreaktionen (einschließlich bei Patienten mit infektiöser Mononukleose, Lupus Antikoagulans), Überwucherung mit nicht empfindlichen Organismen, Behandlung über einen längeren Zeitraum) vorhanden, und der harmonisierte Vorschlag des MAH wurde als akzeptabel erachtet. Darüber hinaus wurde vorgeschlagen, dass ein harmonisierter Wortlaut des Warnhinweises bezüglich einer potenziellen Störung von Diagnosetests, der bereits in fünf Mitgliedstaaten vorhanden ist, in allen Mitgliedstaaten implementiert wird; dies wurde akzeptiert. Außerdem wurden mehrere Hinweise bezüglich wichtiger Informationen über sonstige Bestandteile, die in einigen Mitgliedstaaten vorhanden sind (Natrium, Aspartam, Natriumbenzoat, Lactose und Sorbitol), harmonisiert. Der CHMP verlangte, dass der in einem Mitgliedstaat vorhandene Warnhinweis bezüglich des möglichen Auftretens von Krampfanfällen bei Patienten, die hohe Dosen erhalten, oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Krampfanfällen in der Anamnese sowie bei Patienten mit behandelter Epilepsie und Hirnhautschädigungen erhalten bleibt, da derartige unerwünschte Ereignisse wie myoklonische Aktivität und Krampfanfälle im Zusammenhang mit Beta-Lactam-Antibiotika berichtet wurden. Das Risiko für eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion bei der Anwendung von Amoxicillin zur Behandlung von Lyme-Borreliose wurde ebenfalls in die harmonisierten Produktinformationen aufgenommen. Darüber hinaus wurde unter Berücksichtigung der Resistenzrate von spezifischen Mikroorganismen verlangt, dass ein allgemeiner Warnhinweis aufgenommen wird, der von der Anwendung von Amoxicillin zur Behandlung einiger Arten von Infektionen abrät, es sei denn, der Erreger ist bereits dokumentiert und bekanntermaßen empfindlich oder höchstwahrscheinlich empfindlich, zusammen mit einem Querverweis auf Abschnitt 5.1 für eingehendere Informationen zu den jeweiligen Erregern.

### **Abschnitt 4.5 – Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die meisten existierenden Hinweise zu Wechselwirkungen in allen Mitgliedstaaten wurden als gestützt betrachtet (Probenecid, Allopurinol, Tetracykline, orale Gerinnungshemmer, Methotrexat), und der vom MAH vorgeschlagene Wortlaut wurde vom CHMP akzeptiert. Die mögliche Wechselwirkung mit oralen Kontrazeptiva mittels eines Effekts auf die Darmflora wurde gemäß der kürzlich von der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) ausgesprochenen Empfehlung, laut der diese Wechselwirkung bei zahlreichen Antibiotika, einschließlich Amoxicillin, aus den Produktinformationen entfernt werden sollte (CMDh/326/2015, Rev. 0), entfernt. Bei der Anwendung von Aminopenicillinen kann die Sulfasalazinkonzentration im Plasma reduziert sein; Studien stützen jedoch diese Wirkung im Zusammenhang mit Amoxicillin nicht und es konnten in der Sicherheitsdatenbank des MAH keine relevanten Berichte ermittelt werden; daher wurde es als akzeptabel erachtet, diesen Hinweis zu entfernen. Die Wechselwirkung wurde gemäß der Leitlinie

für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zusammen mit den Testergebnissen in Abschnitt 4.4 verschoben.

#### **Abschnitt 4.6 – Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Der Inhalt dieses Abschnitts war in allen Mitgliedstaaten identisch, wobei der Wortlaut jedoch leicht variierte. Die verfügbaren Daten bei Tieren und Menschen legen keine Reproduktionstoxizität nahe. Der vorgeschlagene Wortlaut des MAH wurde mit geringfügigen Klarstellungen akzeptiert und es wurde die Aufnahme der Informationen zu Auswirkungen auf die Fertilität verlangt.

#### **Abschnitt 4.7 – Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Den Informationen in diesem Abschnitt ist in sämtlichen Mitgliedstaaten gleichbleibend zu entnehmen, dass Amoxicillin keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Gemäß der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels werden die unerwünschten Ereignisse, die dennoch auftreten können und möglicherweise die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen, in diesem Abschnitt aufgeführt; dies wurde vom CHMP akzeptiert.

#### **Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen**

Gemäß der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der QRD-Vorlage hat der MAH die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die aus klinischen Studien und der Überwachung von Amoxicillin nach der Markteinführung hervorgehen, nach MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet.

#### **Abschnitt 4.9 – Überdosierung**

Der CHMP akzeptierte den Vorschlag des MAH, einen harmonisierten Wortlaut einschließlich Informationen zu möglichen gastrointestinalen Symptomen und Kristallurie sowie zusätzlich zu dem möglichen Risiko von Krampfanfällen aufzunehmen. Außerdem wurde das Risiko einer Ausfällung in Blasenkathetern bei Anwendung der parenteralen Formulierung aufgenommen.

#### **Abschnitt 5.1 – Pharmakodynamische Eigenschaften**

Der Wortlaut zur pharmakotherapeutischen Gruppe, zum Wirkmechanismus und zum ATC-Code wurde harmonisiert. Die Liste der gegen Amoxicillin empfindlichen Organismen wurde aktualisiert. Die Grenzwert-Tabelle wurde basierend auf EUCAST (Version 4) vom 1. Januar 2014 aktualisiert. Außerdem wurde der Resistenzmechanismus harmonisiert.

#### **Abschnitt 5.2 – Pharmakokinetische Eigenschaften**

Der MAH aktualisierte den Abschnitt gemäß der Leitlinie für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; dies wurde vom CHMP akzeptiert.

#### **Abschnitt 5.3 – Präklinische Daten zur Sicherheit**

Da dieser Abschnitt in nationalen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels nicht enthalten war, wurde der Vorschlag des MAH, einen allgemeinen Wortlaut unter der Berücksichtigung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der festen Kombination Amoxicillin/Clavulansäure (EMA/H/A-30/979) aufzunehmen, vom CHMP mit geringfügigen Änderungen akzeptiert.

## **Weitere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

Weitere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden gemäß der jeweiligen harmonisierten Qualitätsdokumentation von Modul 3 sowie gemäß der aktuellen QRD-Vorlage aktualisiert. Die Abschnitte 1, 6.3 und 6.4 wurden nur teilweise harmonisiert, da man zu dem Schluss gelangt war, dass diese auf nationaler Ebene angepasst werden sollten.

## **Etikettierung**

Die an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommenen Änderungen wurden in der Etikettierung durchgängig widergespiegelt; die meisten Abschnitte wurden jedoch zum Zwecke der nationalen Vervollständigung unverändert gelassen.

## **Packungsbeilage**

Die Packungsbeilage wurde in Einklang mit den vorgeschlagenen Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert. Außerdem wurden geringfügige redaktionelle Änderungen vorgenommen, um die Lesbarkeit zu verbessern. Für die Packungsbeilagen der verschiedenen Formulierungen wurden ein Anwendertest und Überbrückungsberichte bzw. eine Begründung, weshalb keines von beiden vorgelegt wurde, zur Verfügung gestellt, die vom CHMP als akzeptabel erachtet wurden.

## **Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Abweichungen, die bei Amoxil und zugehörigen Bezeichnungen in den Abschnitten über die Anwendungsgebiete, die Dosierung, die Gegenanzeigen, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie in den übrigen Abschnitten der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage festgestellt wurden.
- Der Ausschuss überprüfte die vom MAH zur Stützung der vorgeschlagenen Harmonisierung der Produktinformationen vorgelegten Daten, einschließlich klinischer Studien, unverblindeter Studien, Literaturstudien und Überprüfungen sowie evidenz- und konsensbasierter Leitlinien. Des Weiteren berücksichtigte der Ausschuss die Empfehlungen der Arbeitsgruppe für Infektionskrankheiten.
- Darüber hinaus überprüfte der Ausschuss die vom MAH zur Stützung der vorgeschlagenen Qualitätsdokumentation vorgelegte Dokumentation (Modul 3).
- Der Ausschuss vereinbarte die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage sowie der Qualitätsdokumentation in Modul 3 –

empfahl der CHMP die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die in Anhang III die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, die Etikettierung und die Packungsbeilage für Amoxil und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten sind.

Daher gelangte der der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Amoxil und zugehörigen Bezeichnungen, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen, weiterhin positiv ist.