

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Amoxil i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

Produkt Amoxil zawiera amoksycylinę (w postaci soli sodowej amoksycyliny lub trójwodoru amoksycyliny), bakteriologiczny antybiotyk beta-laktamowy o umiarkowanym spektrum działania stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje.

Amoksycylina działa poprzez hamowanie syntezy białek wiążących penicylinę (transpeptydaz), zaburzając sieciowanie peptydoglikanu w ścianie komórek zarówno organizmów Gram-ujemnych, jak i Gram-dodatnich. Peptydoglikan stanowi integralny element strukturalny ściany komórki bakteryjnej, pozwalając na utrzymanie kształtu i integralności komórki. Hamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia tej struktury, po której na ogół następuje liza komórki i śmierć bakterii.

Produkt Amoxil jest wskazany do stosowania zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci, w leczeniu doustnym i pozajelitowym wielu częstych zakażeń, w tym obejmujących kości/stawy, skórę/tkanki miękkie oraz zakażeń dróg moczowych, oddechowych, przewodu pokarmowego i narządów płciowych.

Pierwszy produkt zawierający amoksycylinę został dopuszczony do obrotu w 1972 roku i od tego czasu produkt Amoxil jest dopuszczony do obrotu w UE w drodze procedur krajowych. Obecnie jest on dopuszczony do obrotu w 12 państwach członkowskich Unii Europejskiej (UE). Produkt Amoxil jest dopuszczony do obrotu w Europie w postaci 17 różnych preparatów: dostępne są dwie moce dawki dla kapsułek (250 mg i 500 mg), dwie moce dawki dla tabletek rozpuszczalnych (750 mg i 1 g), cztery moce dawki dla proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), cztery moce dawki dla proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w saszetkach (250 mg, 500 mg, 1 g i 3 g) i cztery moce dawki dla proszku 125 mg/1,25 ml do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji drogą dożylną lub domięśniową (IV/IM) bądź obiema drogami (250 mg — IV/IM; 500 mg — IV/IM; 1 g — IV/IM oraz IM; 2 g — IV).

Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla wyżej wymienionych produktów (i nazw produktów związanych), Komisja Europejska powiadomiła Europejską Agencję Leków o oficjalnej procedurze arbitrażowej, zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych na szczeblach krajowych wersji informacji o produkcie dla wymienionych wyżej produktów i w ten sposób ujednolicenia ich w całej UE.

Na wniosek podmiotu odpowiedzialnego do tej procedury zostało również włączone ujednolicenie dokumentacji jakościowej (Moduł 3).

Kwestie jakościowe

Przedłożono ujednoliconą dokumentację substancji czynnej (sól sodowa amoksycyliny i trójwodoru amoksycyliny) oraz dla różnych postaci produktu końcowego zawierających tę substancję. W wyniku procedury ujednolicenia dokonano szeroko zakrojonej aktualizacji i weryfikacji Modułu 3 poprzez uwzględnienie w nim danych, które zostały udostępnione od momentu wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Produkcja i kontrola zarówno substancji czynnej, jak i gotowego produktu, są zgodne z wytycznymi CHMP oraz Międzynarodowej Konferencji ds. Harmonizacji (ICH). Jakość produktu uznano za zadowalającą.

Aspekty kliniczne

Na poparcie zaproponowanej ujednoliconej informacji o produkcie podmiot odpowiedzialny przedłożył dane z niewielkich badań klinicznych przeprowadzonych w ramach wstępnej klinicznej części opracowywania amoksycyliny do stosowania doustnego i pozajelitowego, wielu badań klinicznych przeprowadzonych od tego czasu, głównie przez niezależne grupy badawcze i samodzielnych badaczy, oraz badań opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych. Podmiot odpowiedzialny wziął pod uwagę obecny zbiór danych oraz zalecenia najnowszych jednolitych europejskich lub krajowych wytycznych opartych na dowodach naukowych i dotyczących przepisywania leków, które uzasadniały stosowanie amoksycyliny w zaproponowanych wskazaniach, jak również wytyczne CHMP dotyczące oceny produktów leczniczych wskazanych do stosowania w leczeniu zakażeń bakteryjnych oraz dodatek do tych wytycznych (CPMP/EWP/558/95 wer. 2 i EMA/CHMP/351889/2013). Podmiot odpowiedzialny rozważył także wytyczne dotyczące treści ChPL i wdrożył aktualny szablon QRD. CHMP dokonał przeglądu całości danych i zasięgnął rady grupy roboczej ds. chorób zakaźnych w kwestii proponowanej ujednoliconej informacji o produkcie. Poniżej wyszczególniono główne omówione punkty dotyczące ujednolicenia poszczególnych części ChPL.

Punkt 4.1 — Wskazania do stosowania

Podmiot odpowiedzialny zaproponował ujednolicony zestaw wskazań w miejsce różnych wskazań zatwierdzonych w państwach członkowskich, jednakże nie brano pod uwagę zatwierdzonych pojedynczych szerokich wskazań (np. zakażenia wywołane przez organizmy wrażliwe na amoksycylinę). Na początku procedury podmiot odpowiedzialny zaproponował usunięcie pewnych wskazań, w których amoksycylina nie jest już uważana za odpowiednią i z tego powodu nie są one omówione w sprawozdaniu. Dotyczy to zapalenia oskrzeli, ostrej choroby płuc, zapalenia cewki moczowej, zakażenia gonokokowego, zakażeń męskich narządów płciowych, rzeżączki, zapalenia jelit z bakteriami oraz zakażeń wewnątrz jamy brzusznej, takich jak zapalenie otrzewnej, zapalenie woreczka żółciowego i ostre zapalenie dróg żółciowych — poważne zakażenia wywołane przez bakterię *Haemophilus influenzae*. Zgodnie z wytycznymi CHMP wskazania powinny opisywać konkretny typ zakażeń, dla których stosunek korzyści do ryzyka uznaje się za korzystny, dlatego wskazania, takie jak zakażenia dolnych lub górnych dróg oddechowych nie są już dopuszczalne i podmiot odpowiedzialny je doprecyzował. W celu promowania odpowiedzialnego stosowania środków przeciwbakteryjnych oraz zwrócenia uwagi lekarzy przepisujących lek na obowiązujące krajowe lub lokalne wytyczne i opinie na temat właściwego stosowania środków przeciwbakteryjnych, dla wszystkich wskazań należy w tym punkcie uwzględnić następujące zdanie: „*Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych*”. Dodatkowo w punkcie tym na początku umieszczono odniesienie do punktów 4.2, 4.4 i 5.1, aby szczególnie podkreślić, że „*amoksycylina nie jest odpowiednia do leczenia niektórych typów zakażeń, chyba że została już udokumentowana wrażliwość danego patogenu lub istnieje bardzo wysokie prawdopodobieństwo, że zastosowanie amoksycyliny byłoby odpowiednie w przypadku tego patogenu*”.

Zakażenia górnych dróg oddechowych

Wskazanie „*zakażenia górnych dróg oddechowych*” zostało zatwierdzone we wszystkich państwach, w których produkt Amoxil został dopuszczony do obrotu, jednakże takie ogólne wskazanie nie jest już dopuszczalne i CHMP przyjął propozycję podmiotu odpowiedzialnego, aby zastąpić je konkretnymi terminami jak wyszczególniono poniżej.

Ostre bakteryjne zapalenie zatok (OBZZ) — preparaty doustne

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z wielu badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem osób dorosłych i dzieci pomiędzy 1986 a 1999 rokiem, porównujących amoksycylinę z placebo lub innymi antybiotykami, jak również zalecenia wynikające z wytycznych oraz dane z metaanalizy, które uzasadniają stosowanie amoksycyliny u osób dorosłych i dzieci. Zastosowanie amoksycyliny zasadniczo pozwalało na uzyskanie wysokich wskaźników odpowiedzi klinicznej i bakteriologicznej (około 90%), osiągając skuteczność podobną do innych porównywanych antybiotyków. CHMP uznał, że amoksycylina jest w dalszym ciągu skuteczna w leczeniu ostrego bakteryjnego zapalenia zatok.

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ) — preparaty doustne

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z badań klinicznych z udziałem dzieci przeprowadzonych między 1986 a 2005 rokiem, w tym badań porównawczych z makrolidami i cefalosporynami, jak również zalecenia wynikające z różnych wytycznych obowiązujących w USA i UE, które uzasadniają stosowanie amoksycyliny w „ostrym zapaleniu ucha środkowego”. W większości badań zastosowanie różnych schematów dawkowania od 40 mg/kg/dobę do 90 mg/kg/dobę wykazało skuteczność na poziomie 90%. Pomimo niedostatecznej ilości danych z badań klinicznych z udziałem pacjentów z OZUŚ, uwzględniając podobieństwo etiologii i patogenezę bakteryjnej zapalenia zatok i OZUŚ u osób dorosłych, uznano, że dane kliniczne potwierdzające, iż amoksycylina jest skuteczna w leczeniu OBZZ, można ekstrapolować dla uzasadnienia skuteczności amoksycyliny w leczeniu OZUŚ u osób dorosłych. CHMP uznał, że amoksycylina jest skuteczna w leczeniu OZUŚ zarówno u dzieci, jak i u osób dorosłych.

Ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła — preparaty doustne

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem osób dorosłych i dzieci pomiędzy 1993 a 2008 rokiem, jak również zalecenia wynikające z różnych wytycznych dotyczących leczenia, które uzasadniają stosowanie amoksycyliny w zapaleniu migdałków i zapaleniu gardła, szczególnie wywołanych zakażeniem paciorkowcami beta-hemolizującymi grupy A (GABHS). W większości badań zastosowanie różnych schematów dawkowania wykazało skuteczność na poziomie 90%, osiągając skuteczność podobną do innych porównywanych leków. Liczne wytyczne krajowe oraz opracowane przez organizacje międzynarodowe, w tym Światową Organizację Zdrowia (WHO), zalecają stosowanie amoksycyliny w leczeniu pierwszego lub drugiego rzutu w paciorkowcowym zapaleniu gardła. CHMP uznał więc, że amoksycylina jest w dalszym ciągu odpowiednią opcją leczenia w tym wskazaniu.

Ciężkie zakażenia ucha, nosa i gardła (takie jak zapalenie wyrostka sutkowatego, zakażenia okołomigdałkowe, zapalenie nagłośni i zapalenie zatok z ciężkimi oznakami i objawami układowymi) — preparat pozajelitowy

Coraz większa oporność bakterii *H. influenzae* i *M. catarrhalis* (poprzez wytwarzanie beta-laktamazy) oraz *S. pneumoniae* i *H. influenzae* (poprzez zmianę miejsca wiązania białek) na amoksycylinę zwiększa ryzyko niepowodzenia leczenia, nie należy więc stosować amoksycyliny jako leczenia empirycznego tych zakażeń. CHMP uznał, że wrażliwość danego organizmu na amoksycylinę musi zostać potwierdzona badaniami laboratoryjnymi przed rozpoczęciem stosowania amoksycyliny i zwrócił się o dodanie ostrzeżenia w tej kwestii do punktu 4.4 (wraz z odnośnikiem w punkcie 4.1). CHMP uznał, że droga pozajelitowa jest odpowiednia dla cięższych zakażeń ucha, nosa i gardła.

Zakażenia dolnych dróg oddechowych

Wskazanie „*zakażenia dolnych dróg oddechowych*” zostało zatwierdzone we wszystkich państwach, w których produkt Amoxil został dopuszczony do obrotu, jednakże takie ogólne wskazanie nie jest już dopuszczalne i CHMP przyjął propozycję podmiotu odpowiedzialnego, aby zastąpić je konkretnymi terminami jak wyszczególniono poniżej.

Zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli (ang. acute exacerbations of chronic bronchitis, AECB) — wszystkie preparaty

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z siedmiu badań klinicznych przeprowadzonych między 1989 a 2001 rokiem, jak również zalecenia wynikające z różnych wytycznych dotyczących leczenia, które uzasadniają stosowanie amoksycyliny w AECB. W badaniach klinicznych ustalono, że wskaźnik odpowiedzi klinicznej na amoksycylinę podawaną albo w dawce 1000 mg dwa razy na dobę, albo w dawce 500 mg dwa razy na dobę lub trzy razy na dobę był podobny, jak w przypadku leków porównawczych (pomyślny wynik kliniczny i mikrobiologiczny u odpowiednio $\geq 81\%$ i $\geq 85\%$ pacjentów). Wiele krajowych i europejskich wytycznych zaleca stosowanie amoksycyliny jako jednej z opcji leczenia AECB u osób dorosłych ze zwiększonym odczuciem duszności i ilością płwociny, w tym ropnej, lub w przypadku zaostrzenia stanu pacjenta z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). W związku z tym CHMP uznał to wskazanie za odpowiednie.

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) — wszystkie preparaty

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z badań klinicznych z udziałem osób dorosłych i dzieci przeprowadzonych między 1992 a 2008 rokiem, jak również zalecenia wynikające z różnych wytycznych dotyczących leczenia, które uzasadniają stosowanie amoksycyliny w PZP. Przy zastosowaniu doustnej amoksycyliny w dawce 1000 mg trzy razy na dobę lub 500 mg trzy razy na dobę przez okres od 7 do 10 dni osiągnięto wyniki podobne do leczenia innymi antybiotykami, osiągając kliniczny wskaźnik odpowiedzi na leczenie na poziomie od 86% do 90%, a bakteriologiczny wskaźnik odpowiedzi na leczenie na poziomie od 82% do 92%. W przedłożonych badaniach z udziałem dzieci wykazano podobną skuteczność amoksycyliny do leków porównawczych i podobne wskaźniki odpowiedzi na leczenie, co obserwowane u osób dorosłych, przy czym większa skuteczność występowała przy wyższych dawkach. Przy zastosowaniu preparatu pozajelitowego osiągnięto podobne wyniki, co przy zastosowaniu preparatu doustnego. Zastosowanie amoksycyliny w leczeniu zakażeń dróg oddechowych ma także odzwierciedlenie w wielu krajowych i europejskich wytycznych, które zalecają empiryczne stosowanie amoksycyliny w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc u osób dorosłych i dzieci. CHMP uznał, że te badania wykazały, że amoksycylina pozostaje skuteczna w leczeniu PZP.

Zakażenia układu moczowo-płciowego

Wskazanie „*zakażenia układu moczowo-płciowego*” zostało zatwierdzone we wszystkich państwach, w których produkt Amoxil został dopuszczony do obrotu, jednakże tylko w 7 państwach zastosowano to ogólne wskazanie. CHMP przyjął propozycję podmiotu odpowiedzialnego, aby odpowiednio doprecyzować miejsce zakażenia dla preparatów doustnych i pozajelitowych, jak opisano poniżej.

Ostre zapalenie pęcherza, bezobjawowy bakteriomocz w ciąży oraz ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek — wszystkie preparaty

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z badań klinicznych z udziałem dzieci i osób dorosłych, w tym kobiet w ciąży, przeprowadzonych między 1973 a 1993 rokiem, dotyczących zastosowania amoksycyliny w podaniu doustnym i pozajelitowym, jak również zalecenia wynikające z różnych wytycznych dotyczących leczenia, które uzasadniają stosowanie amoksycyliny w tych wskazaniach.

Zasadniczo wskaźniki wyleczenia były niższe niż w innych wskazaniach, przy dużej częstości występowania nawrotu choroby. Jednakże wyższy wskaźnik wyleczeń zaobserwowano w przypadku dłuższego okresu leczenia (7–10 dni) i wrażliwości na amoksycylinę drobnoustrojów będących przyczyną zakażenia. Pomimo iż od przeprowadzenia badań klinicznych dla tego wskazania upłynął dłuższy okres czasu, wiele aktualnych wytycznych klinicznych zaleca stosowanie amoksycyliny w leczeniu zakażeń dróg moczowych. W związku z tym CHMP uznał, że to wskazanie dla amoksycyliny jest dopuszczalne, jednakże uwzględniając stały wzrost współczynnika oporności, zwrócił się o umieszczenie odniesienia do dodatkowych informacji w punkcie 4.4, dotyczących konieczności uzyskania potwierdzenia lub ugruntowanego podejrzenia co do wrażliwości patogenu na amoksycylinę przed rozpoczęciem leczenia.

Zakażenia narządów płciowych u kobiet — preparat pozajelitowy

Zakażenia narządów płciowych u kobiet różnią się pod względem etiologicznym i klinicznym. Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z sześciu badań klinicznych przeprowadzonych pomiędzy 1975 a 1986 rokiem, jak również nowszy przegląd zastosowania antybiotyków w zakażeniach poporodowych. Dostarczone dane, pomimo iż nie są nowe, wykazują, że amoksycylina była stosowana w leczeniu wielu zakażeń narządów płciowych u kobiet z różnym skutkiem. Mając jednak na uwadze różne lokalizacje zakażeń, nie ma wystarczającego zasobu danych na poparcie tych potencjalnych wskazań. Co więcej, aktualne wytyczne nie popierają stosowania amoksycyliny w zakażeniach narządów płciowych, takich jak zapalenie narządów miednicy lub zapalenie pochwy, zalecając stosowanie innych antybiotyków. W związku z tym CHMP uznał, że to wskazanie do stosowania amoksycyliny nie jest już istotne i należy je usunąć z informacji o produkcie we wszystkich państwach członkowskich.

Zakażenia żołądka i jelit

Dur brzuszny i dur rzekomy — preparaty doustne

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z 4 badań klinicznych porównujących skuteczność stosowania amoksycyliny w podaniu doustnym z chloramfenikolem lub ampicyliną u osób dorosłych i dzieci. Dodatkowo, podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z badania otwartego z udziałem 30 osób dorosłych, porównującego stosowanie amoksycyliny (1 g amoksycyliny cztery razy na dobę) z chloramfenikolem (1 g trzy razy na dobę do czasu ustąpienia gorączki, a następnie 500 mg cztery razy na dobę przez tydzień), badania z udziałem 8 pacjentów, porównującego skuteczność stosowania amoksycyliny w doustnej dawce 3 g na dobę ze stosowaniem amoksycyliny w dawce doustnej 2 g w kombinacji z probenecydem w dawce 1 g oraz dwa otwarte badania nieporównawcze z udziałem 12 i 7 pacjentów, które również uzasadniały stosowanie leku w tym wskazaniu. CHMP uznał, że mimo iż fluorochinolony są powszechnie uznawane za optymalny wybór w leczeniu duru brzusznego u osób dorosłych, na obszarach z wysokim współczynnikiem oporności na fluorochinolony amoksycylina pozostaje właściwym lekiem alternatywnym w leczeniu duru brzusznego. Pomimo iż podmiot odpowiedzialny przedłożył dane z ograniczonej ilości badań, wykazują one skuteczność amoksycyliny w przypadku potwierdzonej wrażliwości bakteryjnej. Co więcej, amoksycylina stanowi zalecaną opcję leczenia według kilku aktualnych zbiorów wytycznych klinicznych. W związku z tym, pomimo iż nie należy stosować amoksycyliny jako leczenia empirycznego w tym wskazaniu, CHMP uznał, że należy podtrzymać to wskazanie wraz z odniesieniem do punktu 4.4.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. skin and soft tissue infections, SSTI)

(Ciężki) ropień zęba z rozprzestrzeniającym się zapaleniem tkanki łącznej — wszystkie preparaty

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z pięciu podwójnie zaślepionych randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych pomiędzy 1981 a 1989 rokiem, porównujących skuteczność

stosowania amoksycyliny z innymi antybiotykami, jedno otwarte badanie, 9 badań nieporównawczych oraz przegląd pacjentów z różnymi ostrymi zapaleniami skóry. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z 4 badań klinicznych przeprowadzonych między 1990 a 2005 rokiem z udziałem pacjentów z ropniem zębodołowym o różnym stopniu nasilenia oraz kontrolę wyników w celu określenia wpływu stosowania różnych antybiotyków na wynik leczenia ostrego zakażenia zębodołu. Leczenie ostrych zakażeń skóry było skuteczne u około 60–90% pacjentów, w zależności od badania. W tych wskazaniach zastosowanie amoksycyliny mogłoby stanowić dostępną opcję leczenia, jednakże ponieważ większość zakażeń wywołanych jest przez gronkowce lub paciorkowce, konieczne było zastosowanie środków o szerszym spektrum działania. Nowe wytyczne (wytyczne dla służby zdrowia w Anglii (ang. Public Health England) z 2015 roku, wytyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Chorób Zakaźnych (ang. Infectious Diseases Society of America) z 2014 roku oraz wytyczne Stowarzyszenia Zakażeń Chirurgicznych (ang. Surgical Society Infections) z 2011 roku) zalecają stosowanie antybiotyków innych niż amoksycylina w leczeniu większości zakażeń skóry i tkanek miękkich. W związku z tym CHMP uznał, że to wskazanie nie jest już właściwe dla amoksycyliny. Jednakże w kilku badaniach przeprowadzonych pomiędzy 1990 a 2005 rokiem wykazano skuteczność stosowania samej amoksycyliny lub w skojarzeniu z metronidazolem w leczeniu ciężkich zakażeń zębów. Dodatkowo kilka zbiorów wytycznych zaleca stosowanie amoksycyliny w tych zakażeniach jako leczenia pierwszego wyboru. Wskazania „*ropień zęba z rozprzestrzeniającym się zapaleniem tkanki łącznej*” dla preparatu doustnego i „*ciężki ropień zęba z rozprzestrzeniającym się zapaleniem tkanki łącznej*” dla preparatu pozajelitowego zostały więc uznane przez CHMP za dopuszczalne.

Inne zakażenia

Okołoprotezowe zakażenia stawu (ang. prosthetic joints infections, PJI) — wszystkie preparaty

Przeprowadzono niewiele dobrze zaprojektowanych randomizowanych badań z grupą kontrolną z udziałem pacjentów, w których porównano skuteczność różnych antybiotyków. Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z dwóch niewielkich badań klinicznych oraz pięciu retrospektywnych studiów przypadku, jak również artykuły przeglądowe i wytyczne. Podmiot odpowiedzialny przedłożył dane, które sugerują, że amoksycylina w odpowiednim stopniu przenika do kości, nawet w przypadku zakażenia tkanki oraz dane farmakokinetyczne/farmakodynamiczne uzasadniające stosowanie amoksycyliny w tych schorzeniach, jednakże zbiór danych klinicznych jest bardzo ograniczony. Kilka przedstawionych badań obejmowało różne schorzenia, co jeszcze bardziej ograniczało ilość danych uzasadniających stosowanie w każdym ze schorzeń. Dodatkowo w kilku badaniach amoksycylinę zastosowano jedynie po leczeniu dożylnym innymi antybiotykami. Jednakże kilka badań retrospektywnych wskazuje na wysoką skuteczność w leczeniu okołoprotezowych zakażeń stawu. Pomimo iż dla tego typu zakażeń nie opracowano wielu wytycznych, kilka stowarzyszeń naukowych zaleca stosowanie amoksycyliny jako leczenia pierwszego wyboru. W związku z tym CHMP uznał to konkretne wskazanie za dopuszczalne.

Leczenie i profilaktyka zapalenia wsierdza — wszystkie preparaty

Przeprowadzono bardzo niewiele randomizowanych badań oceniających skuteczność profilaktyki antybiotykowej w zakaźnym zapaleniu wsierdza. Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z wielu badań nieklinicznych, przeprowadzonych pomiędzy 1983 a 2007 rokiem, oceniających skuteczność amoksycyliny w zapobieganiu i leczeniu zapalenia wsierdza w modelach zwierzęcych. Dodatkowo, podmiot odpowiedzialny przedstawił dane z trzech badań skuteczności amoksycyliny w zapobieganiu bakteriemii po ekstrakcjach zębów, badania otwartego oraz dwóch studiów przypadku dla zastosowania amoksycyliny w leczeniu zapalenia wsierdza. Pomimo iż dane kliniczne w tym przypadku są ograniczone, uzasadniają skuteczność stosowania amoksycyliny w zapobieganiu

bakteriemii, jak również w leczeniu zakaźnego zapalenia wsierdza. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny przedłożył dane z uznanych modeli zwierzęcych, uzasadniające wskazanie w profilaktyce i leczeniu. Najnowsza wersja międzynarodowych zaleceń uzasadnia stosowanie amoksycyliny w profilaktyce zakaźnego zapalenia wsierdza u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem. Kilka krajowych wytycznych uzasadnia stosowanie amoksycyliny, w tym jako leczenia pierwszego wyboru, w leczeniu i profilaktyce zapalenia wsierdza. W związku z tym CHMP uznał, że wskazanie do stosowania w profilaktyce pozostaje odpowiednie dla wszystkich preparatów. Jednakże CHMP uznał, że z powodu stopnia ciężkości tego schorzenia oraz zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. European Society of Cardiology, ESC), Amerykańskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (ang. American Heart Association, AHA), Brytyjskiego Towarzystwa Chemioterapii Przeciwdrobnoustrojowej (ang. British Society for Antimicrobial Chemotherapy, BSAC) oraz Brytyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. British Cardiac Society, BCS), w leczeniu zapalenia wsierdza skuteczny jest wyłącznie preparat pozajelitowy i zwrócił się o usunięcie tego wskazania z informacji o produkcie dla preparatu doustnego.

Eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori* — preparaty doustne

Podmiot odpowiedzialny przedłożył dane z wielu badań klinicznych z grupą kontrolną z udziałem osób dorosłych i dzieci z zastosowaniem amoksycyliny zasadniczo w leczeniu trzema produktami jako leczenia pierwszego (9 badań, w tym jedno badanie wyłącznie z udziałem dzieci i metaanaliza z 22 badań), drugiego (4 badania) i w mniejszym zakresie trzeciego rzutu (1 badanie), dodatkowo poparte badaniami bez grupy kontrolnej. W różnych randomizowanych badaniach w leczeniu trzema produktami amoksycylina osiągnęła współczynnik eradykacji zakażenia na poziomie 80–85%. Co więcej, stosowanie amoksycyliny w połączeniu z inhibitorem pompy protonowej i klarytromycyną zalecają różne wytyczne (np. Amerykańskiego Zrzeszenia Gastroenterologii, ang. American College of Gastroenterology, Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej, ang. National Institute for Health and Care Excellence). CHMP uznał, że skuteczność amoksycyliny w potrójnej terapii w celu eradykacji zakażenia *Helicobacter pylori* została odpowiednio wykazana u osób dorosłych i dzieci w leczeniu pierwszego rzutu oraz leczeniu doraźnym.

Borelioza — wszystkie preparaty

Podmiot odpowiedzialny przedłożył wyniki sześciu randomizowanych badań z grupą kontrolą, porównujących stosowanie samej amoksycyliny lub w skojarzeniu z probenecydem 500 mg trzy razy na dobę z innymi antybiotykami i placebo, jak również obserwacyjnego badania kohortowego z udziałem dzieci i osób dorosłych, przeprowadzonego między 1989 a 2008 rokiem z zastosowaniem amoksycyliny, wszystkie dotyczące leczenia boreliozy typu 1 (rumień wędrujący). Pomimo ograniczonej liczby badań klinicznych, oceniających stosowanie antybiotyków w późnych stadiach boreliozy podmiot odpowiedzialny przedłożył dane z trzech badań, dotyczących skuteczności stosowania amoksycyliny w leczeniu 2. i 3. stadium boreliozy. Współczynnik skuteczności amoksycyliny wynosił 80%, co jest wynikiem porównywalnym do innych czynnych substancji porównawczych zastosowanych w przedstawionych badaniach. Zastosowanie amoksycyliny jest wymienione w kilku jednolitych europejskich krajowych oraz ogólnoeuropejskich wytycznych opartych na dowodach naukowych dotyczących boreliozy, w tym boreliozy rozsianej i boreliozowego zapalenia stawów. CHMP uznał, że to wskazanie jest poparte przez odpowiednie dane.

Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych — preparat pozajelitowy

Podmiot odpowiedzialny przedłożył dane farmakodynamiczne i farmakokinetyczne z modeli zwierzęcych (jedno badanie na szczurach oraz jedno na królikach), z badań z udziałem dzieci (pięć badań) i osób dorosłych (dwa badania), które wykazały wysoki współczynnik przenikania amoksycyliny do płynu mózgowo-rdzeniowego. Dodatkowo podmiot odpowiedzialny przedłożył

wyniki z kilku niewielkich badań klinicznych z udziałem dzieci i osób dorosłych, jak również studiów przypadku na poparcie skuteczności stosowania amoksycyliny w leczeniu bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Przedłożone dane wykazują, że amoksycylina może w odpowiednim stopniu przenikać do opon mózgowo-rdzeniowych w stanie zapalnym zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych. Stwierdzono niedostatek wysokiej jakości badań klinicznych, jednakże wyniki kilku badań z grupą i bez grupy kontrolnej wykazały skuteczność amoksycyliny w leczeniu bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, szczególnie w przypadku rozpoznanej wrażliwości patogenu na amoksycylinę. Mając na uwadze rzadkość występowania zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz fakt, że kilka wytycznych zaleca stosowanie amoksycyliny w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, CHMP uznał, że skumulowane dane uzasadniają stosowanie amoksycyliny w tym wskazaniu.

Bakteriemia wiążąca się z wymienionymi powyżej zakażeniami lub co do której podejrzewa się związek z nimi — preparat pozajelitowy

Podmiot odpowiedzialny przedłożył dane, wykazujące wysoki stopień przenikania amoksycyliny do tkanek i jej stosowanie w leczeniu bakteriemii związanej z wieloma zatwierdzonymi wskazaniami. Co więcej, w wielu artykułach przeglądowych i zaleceniach w piśmiennictwie oraz jednolitych wytycznych dotyczących leczenia opartego na dowodach uznaje się amoksycylinę za ważną opcję leczenia w leczeniu bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u osób dorosłych i dzieci. Mając na uwadze, że amoksycylina jest lekiem stosowanym od wielu lat i jest wskazana do stosowania w szerokim zakresie zakażeń zgodnie z dodatkiem do wytycznych dotyczących oceny produktów leczniczych wskazanych do stosowania w leczeniu zakażeń bakteryjnych (EMA/CHMP/351889/2013), CHMP uznał, że, w oparciu o dostępne dane, zaproponowane wskazanie było właściwie uzasadnione.

Punkt 4.2 — Dawkowanie i sposób podawania

Podmiot odpowiedzialny zaproponował ujednolicone zalecenia w zakresie dawkowania oparte na dawkach stosowanych w badaniach klinicznych i uzasadnione przez dane farmakodynamiczne i farmakokinetyczne oraz zgodne z wytycznymi międzynarodowymi, europejskimi i krajowymi. Zalecenia te odzwierciedlają różnice pomiędzy państwami członkowskimi, związane z lokalnym środowiskowym poziomem oporności. Dawki zalecane w różnych krajowych ChPL dla osób dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg wynoszą od 250 mg do 1 mg trzy razy na dobę, wyrażone na różne sposoby, i są uwzględnione w zaproponowanym ujednoliconym dawkowaniu. Podmiot odpowiedzialny zaproponował ujednolicenie zaleceń dawkowania u dzieci przy użyciu najpowszechniej zatwierdzonej dawki w mg/kg (40–90 mg/kg/dobę w podzielonych dawkach).

Wiele badań nad zastosowaniem amoksycyliny wykazało, że amoksycylina działa skutecznie i jest dobrze tolerowana, kiedy łączna dawka dobową jest podzielona na dwie lub trzy dawki. Na podstawie właściwości farmakokinetycznych leku najczęściej zaleca się stosowanie łącznej dobowej dawki w trzech podzielonych dawkach. Jednakże w niektórych grupach pacjentów (szczególnie u niemowląt i dzieci) podawanie leku co 8 godzin może powodować pewne problemy z przestrzeganiem zaleceń. W związku z tym do informacji zostały włączone te dwa możliwe schematy dawkowania, aby lekarz przepisujący lek mógł dostosowywać schemat dawkowania do potrzeb pacjenta i umożliwić ściślejsze przestrzeganie zaleceń.

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi oceny produktów leczniczych wskazanych do leczenia zakażeń bakteryjnych (CPMP/EWP/558/95 ver. 2) zwrócono się do podmiotu odpowiedzialnego o podanie schematu dawkowania oraz czasu trwania leczenia w tabelce według wskazania. Tabele są poprzedzone ogólnymi zaleceniami dotyczącymi czynników, które należy rozważyć przy wyborze

dawki i czasu trwania leczenia, z odniesieniem do punktu 4.4, a pod tabelami znajduje się odniesienie do wytycznych w zakresie leczenia, które należy rozważyć przy wyborze dawkowania.

Oddzielne zalecenia w zakresie dawkowania są przedstawione dla preparatów doustnych, pozajelitowych i domięśniowych dla osób dorosłych i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg, dzieci o masie ciała poniżej 40 kg, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w tym objętych hemodializą. Dodatkowo dla preparatów pozajelitowych i domięśniowych podano również zalecenia dawkowania u noworodków o masie ciała powyżej 4 kg w wieku do 3 miesięcy oraz wcześniaków o masie ciała poniżej 4 kg.

Punkt 4.3 — Przeciwwskazania

Ujednolicono jedynie przeciwwskazania dotyczące nadwrażliwości na substancję czynną (lub którąkolwiek penicylinę bądź lek beta-laktamowy) i substancje pomocnicze. W informacji o produkcie w kilku państwach członkowskich obowiązywały inne przeciwwskazania do stosowania dotyczące pacjentów z zakaźną mononukleozą, w przypadku kombinacji z metotreksatem, i pacjentów z ostrą białaczką limfocytową. CHMP uznał, że ryzyko z nimi związane jest właściwie zminimalizowane dzięki treści pozostałych punktów informacji o produkcie i zostały usunięte z tego punktu.

Punkt 4.4 — Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

We wszystkich (lub wszystkich z wyjątkiem jednego) państwach członkowskich obowiązywało kilka ostrzeżeń z nieznacznymi różnicami w treści (reakcje nadwrażliwości, zaburzenia pracy nerek, krystaluria, reakcje skórne (w tym u pacjentów z zakaźną mononukleozą, antykoagulant), nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów, przedłużające się leczenie) i zaakceptowano ujednoliconą propozycję podmiotu odpowiedzialnego. Zaproponowano także, aby ujednoliconą treść ostrzeżenia dotyczącego potencjalnego zakłócenia wyników badań diagnostycznych już obowiązującego w 5 państwach członkowskich wdrożono we wszystkich państwach członkowskich, co zostało zaakceptowane. Ujednolicono również kilka stwierdzeń dotyczących ważnych informacji o substancjach pomocniczych, obowiązujących w niektórych państwach członkowskich (sód, aspartam, benzoetan sodu, laktoza i sorbitol). CHMP zwrócił się również o podtrzymanie ostrzeżenia o potencjalnym wystąpieniu napadów padaczkowych u pacjentów przyjmujących wysokie dawki lub z niewydolnością nerek bądź napadami padaczkowymi w wywiadzie, leczoną padaczką i uszkodzeniem opon mózgowo-rdzeniowych, obowiązującego w jednym państwie członkowskim, ponieważ powiązane wydarzenia niepożądane, takie jak mioklonia i napady padaczkowe, zgłaszano w przypadku antybiotyków beta-laktamowych. Do ujednoliconej informacji o produkcie zostało również włączone ryzyko wystąpienia reakcji Jarischa-Herxheimera przy stosowaniu amoksycyliny w leczeniu boreliozy. Dodatkowo, uwzględniając współczynnik oporności konkretnych drobnoustrojów, zwrócono się o umieszczenie ogólnego ostrzeżenia przed stosowaniem amoksycyliny w leczeniu niektórych typów zakażeń, jeżeli nie udokumentowano ani nie potwierdzono wrażliwości patogenu lub nie istnieje bardzo duże prawdopodobieństwo wrażliwości, wraz z odniesieniem do punktu 5.1 dotyczącego szczegółowych informacji o konkretnych patogenach.

Punkt 4.5 — Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Większość stwierdzeń dotyczących interakcji obowiązujących w różnych państwach członkowskich uznano za uzasadnione (probenecyd, allopurynol, tetracykliny, doustne leki przeciwzakrzepowe, metotreksat) i ujednolicona treść zaproponowana przez podmiot odpowiedzialny została zaakceptowana przez CHMP. Usunięto informację o możliwej interakcji z doustnymi środkami

antykoniecznymi poprzez oddziaływanie na florę jelitową zgodnie z nowym zaleceniem grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMDh) (CMDh/326/2015, wer. 0) dotyczącym usunięcia tej interakcji z informacji o produkcie dla różnych antybiotyków zawierających amoksycylinę (CMDh/326/2015, wer. 0). Aminopenicyliny mogą obniżać stężenie sulfasalazyny w osoczu, jednakże badania nie potwierdzają tego działania w przypadku amoksycyliny i w bazie danych podmiotu odpowiedzialnego dotyczącej bezpieczeństwa nie znaleziono stosownych zgłoszeń; w związku z tym zdecydowano o usunięciu tego stwierdzenia. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi treści ChPL przesunięto zakłócenia wyników badań do punktu 4.4.

Punkt 4.6 — Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Zawartość tego punktu była taka sama we wszystkich państwach członkowskich, jednakże wystąpiły niewielkie różnice w treści. Dostępne dane dotyczące zwierząt i ludzi nie sugerują szkodliwego wpływu na reprodukcję. Przyjęto zaproponowaną przez podmiot odpowiedzialny treść z drobnymi sprostowaniami oraz zwrócono się o włączenie dostępnej informacji dotyczącej wpływu na płodność.

Punkt 4.7 — Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Informacja w tym punkcie we wszystkich państwach członkowskich potwierdza, że amoksycylina nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi treści ChPL w punkcie wymieniono zdarzenia niepożądane, które mogą jednak wystąpić i wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn; zostało to zaakceptowane przez CHMP.

Punkt 4.8 — Działania niepożądane

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi treści ChPL i szablonem QRD podmiot odpowiedzialny dołączył listę niepożądanych działań leku na podstawie badań klinicznych i badań wykonanych po wprowadzeniu amoksycyliny do obrotu, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA.

Punkt 4.9 — Przedawkowanie

CHMP zaakceptował propozycję podmiotu odpowiedzialnego dotyczącą włączenia do ujednoliconej treści informacji o możliwych dolegliwościach żołądkowo-jelitowych, krystalurii oraz dodatkowo o potencjalnym ryzyku wystąpienia napadu padaczkowego. Włączono również ryzyko wytrącenia preparatu pozajelitowego w cewniku urologicznym.

Punkt 5.1 — Właściwości farmakodynamiczne

Ujednolicono treść dotyczącą grupy farmakoterapeutycznej, mechanizmu działania i kodu ATC. Zaktualizowano listę organizmów wrażliwych na amoksycylinę. Tabela wartości granicznych została zaktualizowana w oparciu o EUCAST (wersja 4) z dnia 1 stycznia 2014 roku. Ujednolicono również informację o mechanizmie oporności.

Punkt 5.2 — Właściwości farmakokinetyczne

Podmiot odpowiedzialny zaktualizował ten punkt zgodnie z wytycznymi dotyczącymi treści ChPL, co został przyjęte przez CHMP.

Punkt 5.3 – Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ponieważ w krajowych ChPL nie uwzględniono tego punktu, podmiot odpowiedzialny zaproponował ogólną treść dotyczącą ChPL dla produktu złożonego amoksycyliny/kwasu klawulanowego (EMA/H/A-30/979), co zostało przyjęte przez CHMP z niewielkimi zmianami.

Inne punkty ChPL

Inne punkty ChPL zostały zaktualizowane zgodnie ze stosowną ujednoliconą dokumentacją jakościową w Module 3 i zgodnie z aktualnym szablonem QRD. Punkty 1, 6.3 i 6.4 zostały ujednolicone jedynie częściowo, ponieważ uznano, że zostaną zaadaptowane na szczeblu krajowym.

Oznakowanie

Zmiany wdrożone w ChPL zostały odzwierciedlone w oznakowaniu opakowań, jednakże większość punktów pozostawiono do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

Ulotka dla pacjenta

Zmodyfikowano ulotkę dla pacjenta zgodnie ze zmianami wprowadzonymi w ChPL. Dodatkowo wprowadzono drobne zmiany redakcyjne w celu poprawienia czytelności. Przedłożono wyniki testowania czytelności ulotki dla pacjenta dla różnych preparatów i raportu pomostowego lub uzasadnienie ich nieprzedłożenia, i zostały one zaakceptowane przez CHMP.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet rozważył procedurę arbitrażową zgodną z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozważył stwierdzone rozbieżności w informacji o produkcie dla produktu Amoxil i nazw produktów związanych w odniesieniu do punktów dotyczących wskazań, dawkowania, przeciwwskazań, specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, a także pozostałych punktów ChPL, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta;
- Komitet dokonał przeglądu danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny na poparcie proponowanego ujednolicenia informacji o produkcie, w tym danych z badań klinicznych, badań otwartych, badań i przeglądów piśmiennictwa oraz jednolitych wytycznych opartych na dowodach naukowych. Co więcej, komitet wziął pod uwagę poradę grupy roboczej ds. chorób zakaźnych;
- dodatkowo Komitet dokonał przeglądu dokumentacji przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny na poparcie proponowanego ujednolicenia dokumentacji dotyczącej jakości (Moduł 3);
- Komitet zgodził się na zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne ujednolicenie charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i dokumentacji dotyczącej jakości w Module 3,

CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Amoxil i nazw produktów związanych, których dotyczy charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i treść ulotki dla pacjenta przedstawiona w aneksie III (patrz aneks I).

W rezultacie CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Amoxil i nazw produktów związanych pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia powyższych szczegółowych zmian do informacji o produkcie.