

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Amoxil a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

Amoxil obsahuje amoxicilín (vo forme sodnej soli amoxicilínu alebo amoxicilín trihydrátu), bakteriolytické β -laktámové antibiotikum so stredným spektrom, ktoré sa používa na liečbu bakteriálnych infekcií zapríčinených citlivými mikroorganizmami. Amoxicilín účinkuje tak, že inhibuje transpeptidázové proteíny viažúce penicilín a narúša peptidoglykánovú krížovú väzbu pri syntéze bunkovej steny gramnegatívnych aj grampozitívnych organizmov. Peptidoglykán je integrálnou štruktúrnou zložkou bakteriálnej bunkovej steny a slúži na zachovanie tvaru a integrity bunky. Inhibícia syntézy peptidoglykánov vedie k oslabeniu štruktúry, po ktorom zvyčajne nasleduje lýza bunky a usmrtenie baktérie.

Amoxil je indikovaný u dospelých aj detí na perorálnu a parenterálnu liečbu mnohých bežných infekcií vrátane infekcií kostí/kĺbov, kože/mäkkého tkaniva a infekcií močového, respiračného, gastrointestinálneho a genitálneho traktu.

Prvý liek obsahujúci amoxicilín bol povolený v roku 1972 a liek Amoxil je od tej doby povolený v EÚ vnútroštátnymi postupmi. V súčasnosti je povolený v 12 členských štátoch Európskej únie (EÚ). Amoxil je povolený na uvedenie na trh v Európe v 17 rôznych formách: dve sily kapsúl (250 mg a 500 mg), dve sily dispergovateľných tabliet (750 mg a 1 g), štyri sily prášku na perorálnu suspenziu (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), štyri sily prášku na perorálnu suspenziu v sáčkoch (250 mg, 500 mg, 1 g a 3 g) a štyri sily 125 mg/1,25 ml prášok na injekčný alebo infúzny roztok na podanie intravenóznou alebo intramuskulárnou cestou (IV/IM), alebo obidvomi cestami (250 mg (intravenózne alebo intramuskulárne, IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM a IM) a 2 g (IV)).

Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia prijaté členskými štátmi v súvislosti s povolením uvedených liekov (a ich súvisiacich názvov) Európska komisia informovala Európsku agentúru pre lieky o oficiálnom postúpení veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES s cieľom vyriešiť odlišnosti medzi vnútroštátne schválenými informáciami o lieku a v celej EÚ harmonizovať odlišné informácie o lieku.

Na žiadosť držiteľa povolenia na uvedenie na trh bola do tohto postupu zahrnutá tiež harmonizácia dokumentácie o kvalite (modul 3).

Aspekty kvality

Harmonizovaná dokumentácia bola predložená pre účinnú látku (sodná soľ amoxicilínu a amoxicilín trihydrát) a pre rôzne formy hotového lieku obsahujúceho túto látku. Výsledkom tohto postupu harmonizácie bola zásadná aktualizácia a revízia modulu 3, pri ktorej boli doplnené údaje sprístupnené v priebehu rokov od vydania prvého povolenia na uvedenie na trh. Výroba a kontrola účinnej látky aj hotového výrobku zodpovedajú usmerneniam výboru CHMP a usmerneniam Medzinárodnej konferencie o harmonizácii (ICH). Kvalita tohto výrobku sa považuje za uspokojivú.

Klinické aspekty

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na podporu navrhnutých harmonizovaných informácií o lieku malé klinické skúšania uskutočnené v rámci pôvodného klinického vývoja perorálneho a parenterálneho amoxicilínu, početné klinické štúdie, ktoré odvtedy uskutočnili väčšinou nezávislé výskumné skupiny a jednotlivci, a štúdie publikované v literatúre v odborne recenzovaných časopisoch. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vzal do úvahy aktuálny súbor údajov, odporúčania najnovších európskych alebo vnútroštátnych klinických usmernení pre predpisovanie lieku na základe dôkazov a konsenzu na podporu používania amoxicilínu v nárokovaných indikáciách, ako aj

usmernenia výboru CHMP k hodnoteniu liekov indikovaných na liečbu bakteriálnych infekcií a dodatok k tomuto usmerneniu (CPMP/EWP/558/95 rev. znenie 2 a EMA/CHMP/351889/2013). Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vzal tiež do úvahy usmernenie k súhrnu charakteristických vlastností lieku a implementoval aktuálny vzorový dokument QRD. Výbor CHMP preskúmal celkové údaje a o navrhnutých harmonizovaných informáciách o lieku konzultoval s pracovnou skupinou pre infekčné choroby. Ďalej sú zhrnuté hlavné body, o ktorých sa diskutovalo v rámci harmonizácie odlišných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Časť 4.1 - Terapeutické indikácie

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol harmonizovaný súbor indikácií pre odlišnú indikáciu schválenú v členských štátoch. Keď však bola schválená jedna široká indikácia (napr. infekcie zapríčinené organizmami citlivými na amoxicilín), tieto indikácie sa nebrali na vedomie. Na začiatku postupu držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol odstrániť niektoré indikácie, v ktorých sa amoxicilín už nepovažuje za vhodný, a preto sa o nich v tejto správe nediskutuje. K týmto indikáciám patrila bronchitída, akútne ochorenie pľúc, uretritída, gonokoková infekcia, infekcie mužských genitálií, kvapavka, enteritída s bakterémiou a vnútrobrušné infekcie, napríklad peritonitída, cholecystitída a akútna cholangitída a závažné infekcie zapríčinené baktériami *Haemophilus influenzae*. V súlade s usmerneniami výboru CHMP majú indikácie opisovať konkrétne typy klinických infekcií, v prípade ktorých sa vzťah prínosu a rizika považuje za priaznivý a také indikácie, ako sú infekcie horných alebo dolných dýchacích ciest, už nie sú akceptovateľné; držiteľ povolenia na uvedenie na trh ich ďalej špecifikoval. Na zaistenie zodpovedného používania antibakteriálnych liekov a povzbudenie predpisujúcich lekárov, aby vzali na vedomie všetky existujúce vnútroštátne alebo miestne usmernenia a stanoviská k použitiu antibakteriálnych liekov, má byť v tejto časti pre všetky indikácie uvedená nasledujúca veta: *„Treba vziať do úvahy oficiálne usmernenie týkajúce sa správneho používania antibakteriálnych liekov.“* Okrem toho je na začiatku tejto časti uvedený krížový odkaz na časti 4.2, 4.4 a 5.1, najmä na zdôraznenie, že *„amoxicilín nie je vhodný na liečbu niektorých typov infekcie, ak je patogén už dokumentovaný a je známe, že je citlivý, alebo je veľmi pravdepodobné, že patogén bude vhodný na liečbu amoxicilínom“*.

Infekcie horných dýchacích ciest

Indikácia *„infekcie horných dýchacích ciest“* je schválená vo všetkých krajinách, v ktorých bolo vydané povolenie na uvedenie lieku Amoxilu na trh, avšak takáto všeobecná indikácia už nie je prijateľná a výbor CHMP prijal návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby bola táto indikácia nahradená konkrétnym znením, ako sa podrobne uvádza ďalej.

Akútna bakteriálna sinusitída (ABS) - perorálne formy

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil niekoľko klinických štúdií, ktorých sa zúčastnili dospelí a deti v rokoch 1986 až 1999, v ktorých sa porovnával amoxicilín s placebom alebo inými antibiotikami, ako aj odporúčania skupín usmernení a meta-analýzu, ktoré podporujú použitie amoxicilínu u dospelých a detí so sinusitídou. Liečba amoxicilínom zvyčajne viedla k vysokej miere klinickej a bakteriologickej odpovede (asi 90 %) a k podobnej účinnosti ako v prípade porovnávacích antibiotík. Výbor CHMP dospel k názoru, že amoxicilín naďalej predstavuje účinnú liečbu akútnej bakteriálnej sinusitídy.

Akútny zápal stredného ucha (AOM) - perorálne formy

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil klinické štúdie, ktorých sa zúčastnili deti v rokoch 1986 až 2005 vrátane komparatívnych skúšaní s makrolidmi a cefalosporínmi, ako aj odporúčania rôznych skupín usmernení k liečbe z USA a EÚ, ktoré podporujú použitie amoxicilínu pri *„akútnom zápale stredného ucha“*. Pri použití rôznych dávkových režimov v rozsahu od 40 mg/kg/deň do 90 mg/kg/deň sa preukázala miera účinnosti okolo 90 % vo väčšine skúšaní. Aj keď sú klinické

štúdie, ktorých sa zúčastnili dospelí s AOM zriedkavé, vzhľadom na podobnosť bakteriologickej etiológie a patogenézy sinusitídy a AOM u dospelých sa usúdilo, že klinické údaje, ktoré preukazujú, že amoxicilín je účinná liečba pri ABS, sa môžu extrapolovať na podporu účinnosti amoxicilínu pri liečbe dospelých s AOM. Výbor CHMP dospel k názoru, že amoxicilín je vhodná možnosť liečby pre AOM u dospelých aj u detí.

Akútna streptokoková tonzillitída a faryngitída – perorálne formy

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil klinické štúdie, ktorých sa zúčastnili dospelí a deti v rokoch 1993 až 2008, ako aj odporúčania rôznych skupín usmernení k liečbe, ktoré podporujú použitie amoxicilínu pri tonzilitíde a faryngitíde, najmä tých, ktoré sú zapríčinené infekciami beta-hemolytickými streptokokmi skupiny A (GABHS). Pri použití rôznych dávkových režimov sa preukázala miera účinnosti okolo 90 % vo väčšine skúšaní a porovnateľná účinnosť ako v prípade porovnávacích antibiotík. Niektoré vnútroštátne usmernenia a medzinárodné spoločnosti vrátane Svetovej zdravotníckej organizácie odporúčajú amoxicilín ako liečbu streptokokovej faryngitídy prvej alebo druhej línie. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že amoxicilín je naďalej platná terapeutická možnosť v tejto indikácii.

Závažné infekcie ucha, nosa a hrdla (napríklad mastoiditída, peritonzilárne infekcie, epiglottitída a sinusitída, keď sú sprevádzané závažnými systémovými príznakmi a symptómami) - parenterálna forma

Zvyšujúca sa rezistencia mikroorganizmov *H. influenzae* a *M. catarrhalis* (prostredníctvom produkcie β -laktamázy) a mikroorganizmov *S. pneumoniae* a *H. influenzae* (prostredníctvom zmien na väzbovom mieste pre proteín) voči amoxicilínu zvýšila riziko neúspešnosti liečby a amoxicilín sa preto nemá používať ako empirická liečba pri týchto infekciách. Výbor CHMP dospel k názoru, že citlivosť organizmu na amoxicilín sa má potvrdiť laboratórnymi výsledkami pred začatím liečby amoxicilínom a požiadal, aby bolo v časti 4.4 uvedené upozornenie na tento účinok (a krížový odkaz v časti 4.1). Výbor CHMP usúdil, že parenterálna cesta je primeraná pre závažnejšie infekcie ucha, nosa a hrdla.

Infekcie dolných dýchacích ciest

Indikácia „infekcie dolných dýchacích ciest“ je schválená vo všetkých krajinách, v ktorých bolo vydané povolenie na uvedenie lieku Amoxil na trh, takáto všeobecná indikácia však už nie je prijateľná a výbor CHMP prijal návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby bola táto indikácia nahradená konkrétnym znením, ako sa podrobne uvádza ďalej.

Akútne exacerbácie chronickej bronchitídy (AECB) - všetky formy

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil sedem klinických štúdií, ktoré sa uskutočnili v rokoch 1989 až 2001, ako aj odporúčania rôznych skupín usmernení k liečbe, ktoré podporujú použitie amoxicilínu pri AECB. V klinických štúdiách sa zistilo, že pri podávaní amoxicilínu v dávke 1000 mg dvakrát denne (BID) alebo v dávke 500 mg BID alebo trikrát denne (TID) sa dosiahla podobná miera odpovede ako v prípade porovnávacích antibiotík (úspešné klinické a mikrobiologické výsledky u ≥ 81 %, respektíve ≥ 85 % pacientov). Mnoho vnútroštátnych a európskych usmernení odporúča amoxicilín ako jednu z niekoľkých liečebných možností pre AECB u dospelých pacientov so zvýšeným dyspnoe, objemom spúta a hnisom v spúte, alebo v prípade exacerbácií u pacientov so závažnou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP). Výbor CHMP preto považoval túto indikáciu za primeranú.

Pneumónia získaná v komunite (CAP) – všetky formy

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil klinické štúdie u dospelých a detí, ktoré sa uskutočnili v rokoch 1992 až 2008, ako aj odporúčania rôznych skupín usmernení k liečbe, ktoré podporujú použitie amoxicilínu pri CAP. Liečba perorálnym amoxicilínom v dávke 1000 mg TID

alebo 500 mg TID počas 7 až 10 dní viedla k podobným výsledkom ako iné antibiotiká s mierou klinickej odpovede v rozsahu od 86 % do 90 % a mierou bakteriologickej odpovede v rozsahu od 82 % do 92 %. V predložených pediatrických štúdiách amoxicilín preukázal porovnateľnú účinnosť ako porovnávacie lieky a porovnateľnú mieru odpovede ako v prípade dospelých, pričom vyššia účinnosť sa pozorovala pri vyšších dávkach. Použitie parenterálnej formy preukázalo podobné výsledky ako perorálna forma. Použitie amoxicilínu pri liečbe respiračných infekcií sa ďalej odzrkadľuje v mnohých vnútroštátnych a európskych usmerneniach, ktoré odporúčajú empirickú amoxicilínovú liečbu pneumónie získanej v komunite u dospelých a detí. Výbor CHMP usúdil, že tieto štúdie preukázali, že amoxicilín je naďalej účinnou liečbou CAP.

Infekcie močovopohlavného traktu

Indikácia „*infekcie močovopohlavného traktu*“ je schválená vo všetkých krajinách, v ktorých bolo pre liek Amoxil vydané povolenie na uvedenie na trh, avšak túto všeobecnú indikáciu použilo len 7 krajín. Výbor CHMP prijal návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh, keď bolo dostatočne špecifikované miesto infekcie, ako sa podrobne uvádza ďalej pre perorálnu a parenterálnu formu.

Akútna cystitída, asymptomatická bakteriúria v gravidite a akútna pyelonefritída – všetky formy

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil klinické štúdie, ktorých sa zúčastnili deti a dospelí vrátane gravidných žien, ktoré sa uskutočnili v rokoch 1973 až 1993 s perorálnym a parenterálnym amoxicilínom, ako aj odporúčania rôznych skupín usmernení k liečbe, ktoré podporujú použitie amoxicilínu v týchto indikáciách. Miera uzdravenia bola zvyčajne nižšia ako v prípade iných indikácií a výskyt relapsu a rekurencie bol vysoký. Vyššia miera uzdravenia sa však pozorovala pri dlhšej liečbe (7-10 dní) a keď boli príčinné organizmy citlivé na amoxicilín. Hoci klinické skúšania uskutočnené v tejto indikácii nie sú najnovšie, niekoľko nových klinických usmernení odporúča použitie amoxicilínu v indikáciách infekcií močového traktu. Výbor CMHP preto dospel k názoru, že táto indikácia je prijateľná pre amoxicilín, ale vzhľadom na stále sa zvyšujúcu mieru rezistencie vyžaduje krížový odkaz na ďalšie informácie v časti 4.4, pokiaľ ide o potrebu poznať pred začatím liečby patogén alebo mať silné podozrenie, že patogén je citlivý na amoxicilín.

Infekcia ženských genitálií – parenterálna forma

Infekcie ženského pohlavného traktu sú etiologicky aj klinicky odlišné. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil šesť klinických skúšaní, ktoré sa uskutočnili v rokoch 1975 až 1986, ako aj novšie preskúmanie antibiotík pri infekcii po pôrode. Aj keď predložené dôkazy nie sú najnovšie, dokazujú, že amoxicilín sa používa na liečbu rôznych genitálnych infekcií u žien s rôznymi výsledkami. Keď však uvažujeme o rôznych miestach infekcie, na podporu týchto potenciálnych indikácií nie sú k dispozícii dostatočné údaje. Okrem toho, nové usmernenia nepodporujú použitie amoxicilínu na genitálne infekcie, ako je zápalové ochorenie panvy alebo vaginóza, pre ktoré sa odporúčajú iné antibiotiká. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že táto indikácia už nie je relevantná pre amoxicilín a má byť odstránená z informácií o výrobku vo všetkých členských štátoch.

Gastrointestinálne infekcie

Týfusová a paratýfusová horúčka – perorálne formy

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil 4 klinické skúšania porovnávajúce účinnosť perorálneho amoxicilínu s chloramfenikolom alebo ampicilínom u dospelých a detí. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tiež otvorenú štúdiu u 30 dospelých porovnávajúcu amoxicilín (1 g amoxicilínu štyrikrát denne) s chloramfenikolom (1 g TID až do zníženia horúčky a potom nasledovala dávka 500 mg štyrikrát denne (QID) počas jedného týždňa), štúdiu porovnávajúcu účinnosť dávkovania 3 g perorálneho amoxicilínu denne s dávkovaním 2 g perorálneho amoxicilínu podávaného s 1 g probenecidu u 8 pacientov, a dve otvorené nekomparatívne štúdie u 12 a 7 pacientov, ktoré ďalej podporili použitie v tejto indikácii. Výbor CHMP usúdil, že hoci sa

fluórchinolóny bežne považujú za optimálnu liečbu týfusovej horúčky u dospelých, v oblastiach s vysokou mierou rezistencie voči fluórchinolónom je amoxicilín naďalej vhodnou alternatívou liečby týfusovej horúčky. Aj keď držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil obmedzený počet štúdií, tieto štúdie preukázali účinnosť amoxicilínu, keď je citlivosť baktérie známa. Amoxicilín sa okrem toho odporúča podľa niekoľkých nových klinických usmernení ako liečebná možnosť. Aj keď sa amoxicilín nemá používať v tejto indikácii ako empirická liečba, výbor CHMP dospel k záveru, že indikácia sa má zachovať s krížovým odkazom na časť 4.4.

Infekcie kože a mäkkého tkaniva (SSTI)

(Závažný) dentálny absces so šíriacou sa celulitídou – všetky formy

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil päť randomizovaných dvojito zaslepených skúšaní, ktoré sa uskutočnili v rokoch 1981 až 1989 a porovnávali účinnosť amoxicilínu s inými antibiotikami, jednu otvorenú štúdiu, 9 nekomparatívnych štúdií a preskúmanie u pacientov s rôznymi akútnymi kožnými infekciami. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh okrem toho predložil 4 klinické štúdie, ktoré sa uskutočnili v rokoch 1990 až 2005 u pacientov s dentoalveolárnymi abscesmi rôznej závažnosti a výsledný audit na stanovenie vplyvu rôznej antibiotickej terapie na výsledok liečby akútnej dentoalveolárnej infekcie. Liečba akútnych kožných infekcií bola účinná asi u 60-90 % pacientov v závislosti od štúdie. Amoxicilín by sa mohol použiť v týchto indikáciách, ale keďže je väčšina prípadov zapríčinená *stafylokokmi* alebo *streptokokmi*, budú potrebné lieky so širším spektrom účinku. Nové usmernenia (usmernenie úradu Public Health England z roku 2015, usmernenie organizácie Infectious Diseases Society of America 2014 a usmernenie organizácie Surgical Society Infections 2011) odporúčajú na liečbu väčšiny kožných infekcií a infekcií mäkkého tkaniva iné antibiotiká ako amoxicilín. Výbor CHMP preto už nepovažoval túto indikáciu za vhodnú pre amoxicilín. V niektorých štúdiách, ktoré sa uskutočnili v rokoch 1990 až 2005, sa však zistilo, že amoxicilín v monoterapii alebo v kombinácii s metronidazolom je účinný pri liečbe závažných dentálnych infekcií. Niektoré usmernenia tiež odporúčajú použitie amoxicilínu ako prvej voľby pri týchto infekciách. Výbor CHMP preto považoval indikáciu „*dentálny absces so šíriacou sa celulitídou*“ pre perorálnu formu a indikáciu „*závažný dentálny absces so šíriacou sa celulitídou*“ pre parenterálnu formu za prijateľné.

Iné infekcie

Infekcie protetických kĺbov (PJI) – všetky formy

K dispozícii je niekoľko dobre navrhnutých randomizovaných kontrolovaných skúšaní u pacientov porovnávajúcich účinnosť rôznych antibiotík. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil dve malé klinické skúšania a päť retrospektívnych prípadových štúdií, ako aj preskúmania a usmernenia. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje, ktoré naznačujú, že penetrácia amoxicilínu do kosti je dostatočná, dokonca aj keď je tkanivo infikované a farmakokinetické/farmakodynamické údaje, ktoré podporujú použitie amoxicilínu pri týchto stavoch, avšak klinické dôkazy sú veľmi obmedzené. Niektoré predložené štúdie zahŕňajú rôzne stavy, čo tiež spochybňuje dôkazy na podporu každého stavu. Okrem toho, v niektorých štúdiách sa amoxicilín používal len ako následná liečba po intravenóznom použití iných antibiotík. Niektoré retrospektívne štúdie však naznačujú dobrú účinnosť pri liečbe infekcií protetických kĺbov. Aj keď nie je k dispozícii veľa usmernení pre tento typ infekcie, niektoré učené spoločnosti odporúčajú amoxicilín ako liečbu prvej voľby. Výbor CHMP preto považoval túto konkrétnu indikáciu za prijateľnú.

Liečba a profylaxia endokarditídy – všetky formy

K dispozícii je veľmi málo randomizovaných skúšaní, v ktorých sa hodnotila účinnosť antibiotickej profylaxie infekčnej endokarditídy. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil početné neklinické

štúdie, ktoré sa uskutočnili v rokoch 1983 až 2007 a ktoré hodnotili účinnosť amoxicilínu pri prevencii a liečbe endokarditídy v živočíšnych modeloch. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tiež tri štúdie o účinnosti amoxicilínu pri prevencii bakterémie po dentálnych extrakciách, otvorenú štúdiu a dve prípadové štúdie amoxicilínu pri liečbe endokarditídy. Aj keď sú tieto klinické údaje obmedzené, podporujú účinnosť amoxicilínu pri prevencii bakterémie, ako aj pri liečbe infekčnej endokarditídy. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tiež údaje z uznávaných živočíšnych modelov na podporu indikácie v prípade profylaxie a liečby. Nedávno aktualizované medzinárodné usmernenia podporujú použitie amoxicilínu pri profylaxii infekčnej endokarditídy u pacientov s vyšším rizikom. Niektoré vnútroštátne usmernenia podporujú použitie amoxicilínu vrátane jeho použitia ako prvej voľby na liečbu a profylaxiu endokarditídy. Výbor CHMP preto dospel k názoru, že indikácia profylaxie je naďalej vhodná pre všetky formy. Výbor CHMP však usúdil, že vzhľadom na závažnosť tohto stavu a v súlade s usmerneniami Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC), Americkej kardiologickej asociácie (AHA), Britskej spoločnosti antimikrobiálnej chemoterapie (BSAC) a Britskej kardiologickej spoločnosti (BCS) je pri liečbe endokarditídy prospešná len parenterálna forma a požiadal, aby bola táto indikácia odstránená z perorálnej formy.

Likvidácia mikroorganizmu *Helicobacter pylori* – perorálne formy

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil niekoľko kontrolovaných klinických skúšaní s amoxicilínom u dospelých a detí, zvyčajne v trojitej terapii: ako liečba prvej línie (9 skúšaní vrátane jedného skúšania zahŕňajúceho deti a meta-analýzu 22 štúdií), ako liečba druhej línie (4 skúšania) a v menšej miere ako liečba tretej línie (1 skúšanie), ktoré boli podporené tiež nekontrolovanými štúdiami. V rôznych predložených štúdiách s amoxicilínom v trojitej terapii sa dosiahla miera likvidácie baktérie okolo 80-85 %. Podľa niektorých usmernení (napr. American College of Gastroenterology, National Institute for Health and Care Excellence) sa amoxicilín odporúča tiež v kombinácii s inhibítorom protónovej pumpy a klaritromycínom. Výbor CHMP považoval účinnosť amoxicilínu v trojitej terapii na likvidáciu mikroorganizmu *Helicobacter pylori* za dostatočne preukázanú u dospelých aj u detí v rámci liečby prvej línie alebo záchrannej terapie.

Lymská choroba – všetky formy

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil výsledky šiestich randomizovaných kontrolovaných skúšaní porovnávajúcich amoxicilín v monoterapii alebo v kombinácii s probenecidom v dávkovaní 500 mg TID s inými antibiotikami a placebom, ako aj pozorovaciu kohortovú štúdiu zahŕňajúcu deti a dospelých, ktoré sa uskutočnili v rokoch 1989 až 2008 s amoxicilínom pri liečbe Lymfkej choroby 1. typu (erythema migrans). Aj keď sú klinické štúdie hodnotiace antibiotickú liečbu v neskorších štádiách Lymfkej choroby zriedkavé, držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tri štúdie skúmajúce účinnosť amoxicilínu pri liečbe Lymfkej choroby v 2. a 3. štádiu. Miera účinnosti amoxicilínu bola okolo 80 %, čo je porovnateľné s rôznymi aktívnymi kontrolami, ktoré boli použité v predložených štúdiách. Liečba amoxicilínom sa tiež uvádza v niekoľkých celoeurópskych a vnútroštátnych usmerneniach založených na dôkazoch a konsenze a v usmerneniach pre Lymfskú chorobu vrátane rozšírenej Lymfkej choroby a Lymfkej artritídy. Výbor CHMP usúdil, že táto indikácia je podporená príslušnými údajmi.

Bakteriálna meningitída - parenterálna forma

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil farmakodynamické a farmakokinetické údaje zo živočíšnych modelov (jedna štúdia na potkanoch a druhá štúdia na králikoch), u detí (päť štúdií) a dospelých (dve štúdie), ktoré preukázali dobrú penetráciu amoxicilínu do cerebrospinálnej tekutiny (CSF). Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tiež výsledky niekoľkých malých klinických skúšaní u detí a dospelých, ako aj prípadové štúdie, ktoré podporujú účinnosť amoxicilínu pri liečbe bakteriálnej meningitídy. Predložené údaje dokazujú, že amoxicilín dokáže dobre penetrovať do mozgových blán, keď sú zapálené, u detí aj u dospelých. Uznáva sa, že dobré klinické skúšania

skúmajúce kvalitu sú zriedkavé, avšak niekoľko kontrolovaných a nekontrolovaných štúdií preukázalo účinnosť amoxicilínu pri liečbe bakteriálnej meningitídy, najmä keď je známe, že patogén je citlivý na amoxicilín. Vzhľadom na to, že meningitída je pomerne zriedkavá infekcia a niektoré usmernenia odporúčajú použitie amoxicilínu pri meningitíde, výbor CHMP usúdil, že celkové predložené údaje podporujú použitie amoxicilínu v tejto indikácii.

Bakterémia, ktorá sa vyskytuje, alebo je podozrenie, že sa vyskytne v súvislosti s ktoroukoľvek z vyššie uvedených infekcií - parenterálna forma

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje, ktoré dokazujú, že amoxicilín dobre penetruje do tkanív a používa sa na liečbu bakteriémie súvisiacej s niektorými schválenými indikáciami. Podľa viacerých preskúmaní a odporúčaní v literatúre spolu s usmerneniami k liečbe na základe dôkazov a konsenzu sa amoxicilín považuje za dôležitú terapeutickú možnosť liečby bakteriálnej meningitídy u dospelých a detí. Vzhľadom na to, že amoxicilín sa používa mnoho rokov a je indikovaný na použitie pri mnohých infekciách, v súlade s dodatkom k usmerneniu pre hodnotenie liekov indikovaných na liečbu bakteriálnych infekcií (EMA/CHMP/351889/2013) výbor CHMP dospel k názoru, že na základe dostupných údajov je navrhnutá indikácia dostatočne odôvodnená.

Časť 4.2 - Dávkovanie a spôsob podávania

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol harmonizované odporúčania pre dávkovanie na základe dávok skúmaných v klinických skúšaní, podporených farmakodynamickými a farmakokinetickými údajmi a v súlade s medzinárodnými, európskymi a vnútroštátnymi usmerneniami. V týchto odporúčaní sa odzrkadľuje variabilita v členských štátoch spojená s prevládajúcou základnou úrovňou rezistencie. Dávky odporúčané v rôznych vnútroštátnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku u dospelých a detí s vyššou hmotnosťou ako 40 kg sú v rozsahu od 250 mg do 1 mg TID, pričom sú vyjadrené rôzne a sú uvedené v navrhnutom harmonizovanom dávkovaní. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol harmonizáciu odporúčaní pre pediatrické dávkovanie s použitím najčastejšie schválenej dávky mg/kg (40 – 90 mg/kg/deň v rozdelených dávkach).

V mnohých klinických skúšaní sa preukázalo, že amoxicilín je účinný a dobre znášaný, keď je celková denná dávka rozdelená do dvoch alebo troch dávok. Na základe farmakokinetiky amoxicilínu je celkové denné odporúčané množstvo zvyčajne rozdelené do troch dávok. V niektorých skupinách pacientov (najmä u dojčiat a detí) však podávanie lieku každých 8 hodín môže predstavovať problém s dodržaním liečby. Preto boli uvedené tieto dva možné režimy, aby predpisujúci lekár mohol prispôsobiť dávkovací režim potrebám pacienta a zlepšiť dodržiavanie liečby u pacienta.

V súlade s usmernením k hodnoteniu liekov indikovaných na liečbu bakteriálnych infekcií (CPMP/EWP/558/95 rev. znenie 2) bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadaný, aby predložil dávkovací režim a trvanie liečby v tabuľke podľa indikácie. Pred týmito tabuľkami sú uvedené všeobecné odporúčania k faktorom, ktoré treba vziať do úvahy pri voľbe dávky a trvania liečby spolu s krížovým odkazom na časť 4.4, po ktorom nasleduje odkaz na usmernenia k liečbe, ktoré treba vziať do úvahy pri voľbe dávkovania.

Samostatné odporúčania k dávkovaniu sú k dispozícii pre perorálne, parenterálne a intramuskulárne formy pre dospelých a deti s vyššou hmotnosťou ako 40 kg, pre deti s nižšou hmotnosťou ako 40 kg a pre pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov na hemodialýze. Okrem toho, pre parenterálne a intramuskulárne formy sú k dispozícii ďalšie odporúčania k dávkovaniu pre novorodencov do 3 mesiacov s vyššou hmotnosťou ako 4 kg a pre predčasne narodených novorodencov s nižšou hmotnosťou ako 4 kg.

Časť 4.3 – Kontraindikácie

Harmonizované sú len kontraindikácie týkajúce sa precitlivosti na účinnú látku (alebo na niektorý z penicilínov a beta-laktámové lieky) a na pomocné látky. V niektorých členských štátoch boli zavedené ďalšie kontraindikácie u pacientov s infekčnou mononukleózou v kombinácii s metotrexátom a u pacientov s akútnou lymfocytovou leukémiou. Výbor CHMP dospel k záveru, že riziká súvisiace s týmito liekmi sa považujú za dostatočne vyriešené znením, ktoré je uvedené v iných častiach informácií o lieku a z tejto časti boli odstránené.

Časť 4.4 - Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vo všetkých členských štátoch (okrem jedného) bolo uvedených niekoľko upozornení s trochu odlišným znením (reakcie z precitlivosti, porucha funkcie obličiek, kryštálie, kožné reakcie (vrátane pacientov s infekčnou mononukleózou, antikoagulant), nadmerný rast necitlivých mikroorganizmov, predĺžená terapia) a harmonizovaný návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh sa považoval za prijateľný. Bolo tiež navrhnuté, aby sa harmonizované znenie upozornenia na potenciálnu interferenciu s diagnostickými testami, ktoré už je prítomné v 5 členských štátoch, zaviedlo vo všetkých členských štátoch, čo sa akceptovalo. Boli tiež harmonizované niektoré výroky týkajúce sa dôležitých informácií o pomocných látkach, ktoré sú prítomné v niektorých členských štátoch (sodík, aspartám, benzoan sodný, laktóza a sorbitol). Výbor CHMP požiadal, aby sa zachovalo upozornenie na potenciálny výskyt záchvatov u pacientov liečených vysokými dávkami, alebo u pacientov s renálnou nedostatočnosťou alebo so záchvatmi v anamnéze, liečenou epilepsiou a poškodením mozgových blán, ktoré je prítomné v jednom členskom štáte, keďže pri použití beta-laktámových antibiotík boli hlásené súvisiace nežiaduce skúsenosti, napríklad myoklonická aktivita a záchvaty. V harmonizovaných informáciách o výrobku bolo tiež uvedené riziko Jarischovej-Herxheimerovej reakcie, keď je amoxicilín použitý pri liečbe Lymfkej choroby. Vzhľadom na mieru rezistencie konkrétnych mikroorganizmov sa tiež vyžadovalo, aby bolo uvedené všeobecné upozornenie na používanie amoxicilínu pri liečbe niektorých typov infekcie, ak je patogén už dokumentovaný a je známe, že je citlivý, alebo je veľmi pravdepodobné, že je citlivý, spolu s krížovým odkazom na časť 5.1, kde sú uvedené ďalšie informácie o konkrétnych patogénoch.

Časť 4.5 – Liekové a iné interakcie

Väčšina existujúcich výrokov o interakciách v členských štátoch sa považovala za podporenú (probenecid, alopurinol, tetracyklíny, perorálne antikoagulanty, metotrexát) a výbor CHMP akceptoval harmonizované znenie, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Bola odstránená možná interakcia s perorálnou antikoncepciou prostredníctvom účinku na črevnú flóru, v súlade s novým odporúčaním koordinačnej skupiny pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy - humánne lieky (CMDh), aby bola táto interakcia odstránená z informácií o výrobku pre mnohé antibiotiká vrátane amoxicilínu (CMDh/326/2015, rev. znenie 0). Plazmatická koncentrácia sulfasalazínu môže byť znížená aminopenicilínmi, štúdie však nepodporujú tento účinok v prípade amoxicilínu a v bezpečnostnej databáze držiteľa povolenia na uvedenie na trh neboli identifikované žiadne relevantné hlásenia; preto sa považovalo za prijateľné tento výrok odstrániť. Interakcia s výsledkami testov bola presunutá do časti 4.4 v súlade s usmernením k súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Časť 4.6 – Fertilita, gravidita a laktácia

Obsah tejto časti bol rovnaký vo všetkých členských štátoch, použité znenie však bolo trochu odlišné. Dostupné údaje o zvieratách a ľuďoch nenaznačujú reprodukčnú toxicitu. Navrhnuté znenie

od držiteľa povolenia na uvedenie na trh bolo akceptované s menšími vysvetleniami a požadovalo sa, aby boli uvedené dostupné informácie o účinku na fertilitu.

Časť 4.7 – Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Informácie v tejto časti konzistentne uvádzajú vo všetkých členských štátoch, že amoxicilín neovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. V tejto časti sú uvedené nežiaduce udalosti, ktoré sa môžu vyskytnúť a ktoré by mohli ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje v súlade s usmernením k súhrnu charakteristických vlastností lieku; výbor CHMP to akceptoval.

Časť 4.8 – Nežiaduce účinky

V súlade s usmernením k súhrnu charakteristických vlastností lieku a so vzorom QRD držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol nežiaduce liekové reakcie odvodené z klinických štúdií a získané v rámci dohľadu nad amoxicilínom po uvedení na trh a zoradil ich podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA.

Časť 4.9 – Predávkovanie

Výbor CHMP akceptoval návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh na harmonizované znenie vrátane informácií o možných gastrointestinálnych symptómoch, kryštalúrii, s pridaním potenciálneho rizika záchvatov. Bolo tiež uvedené riziko precipitácie v katetri močového mechúra pre parenterálnu formu.

Časť 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Bolo harmonizované znenie o farmakoterapeutickej skupine, mechanizme účinku a ATC kóde. Bol aktualizovaný zoznam organizmov citlivých na amoxicilín. Bola aktualizovaná tabuľka breakpointov na základe testu EUCAST (verzia 4) z 1. januára 2014. Bola tiež harmonizovaný mechanizmus rezistencie.

Časť 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh aktualizoval túto časť v súlade s usmernením k súhrnu charakteristických vlastností lieku, čo výbor CHMP akceptoval.

Časť 5.3 – Predklinické údaje o bezpečnosti

Keďže táto časť nebola uvedená vo vnútroštátnych súhrnoch charakteristických vlastností lieku, výbor CHMP akceptoval návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh na všeobecné znenie, pričom vzal do úvahy súhrn charakteristických vlastností lieku pre pevnú kombináciu amoxicilínu/kyseliny klavulanovej (EMA/H/A-30/979) s menšími zmenami.

Ďalšie časti súhrnu charakteristických vlastností lieku

Boli aktualizované ďalšie časti súhrnu charakteristických vlastností lieku v súlade s príslušnou harmonizovanou dokumentáciou o kvalite uvedenou v module 3 a v súlade s aktuálnym vzorom QRD. Časti 1, 6.3 a 6.4 boli harmonizované len čiastočne, keďže sa usudzuje, že majú byť upravené na vnútroštátnej úrovni.

Označenie obalu

Zmeny zavedené v súhrne charakteristických vlastností lieku sa konzistentne odzrkadľovali v označení obalu, avšak väčšina častí bola ponechaná na doplnenie na vnútroštátnej úrovni.

Písomná informácia pre používateľa

Písomná informácia pre používateľa bola zmenená a doplnená v súlade so zmenami v súhrne charakteristických vlastností lieku. Okrem toho boli zavedené menšie redakčné zmeny na zlepšenie zrozumiteľnosti. Pre písomnú informáciu pre používateľa rôznych foriem bol predložený používateľský test a premostňovacie správy alebo odôvodnenie neposkytnutia a výbor CMHP ich považoval za prijateľné.

Odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Keďže

- výbor vzal do úvahy postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal do úvahy zistené rozdiely lieku Amoxil a súvisiace názvy, pokiaľ ide o indikácie, dávkovanie, kontraindikácie, osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, ako aj ostatné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľa,
- výbor preskúmal údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu navrhutej harmonizácie informácií o výrobku vrátane klinických skúšaní, otvorených štúdií, štúdií z literatúry a preskúmaní, ako aj usmernenia na základe dôkazov a konsenzu, výbor vzal tiež do úvahy odporúčanie pracovnej skupiny pre infekčné choroby,
- výbor tiež preskúmal dokumentáciu, ktorú predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu navrhutej harmonizovanej dokumentácie o kvalite (modul 3),
- výbor schválil harmonizáciu súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu, písomnej informácie pre používateľa a dokumentácie o kvalite v module 3, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh,

výbor CHMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa sú uvedené v prílohe III pre liek Amoxil a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre liek Amoxil a súvisiace názvy ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku.