

Приложение II

**Научни заключения и основания за изменение на условията на
разрешението за употреба**

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка за Атохил и свързаните с него имена (вж. Приложение I)

Атохил съдържа амоксицилин (*amoxicillin*) (под формата на амоксицилин натрий или амоксицилин трихидрат) — бактериолитичен, β -лактам антибиотик с умерен спектър на действие, който се използва за лечение на бактериални инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми.

Амоксицилин упражнява действието си, като инхибира свързващите се с пеницилина транспептидазни протеини, нарушавайки напречното свързване на пептидогликани при синтеза на клетъчните стени както на грам-отрицателните, така и на грам-положителните организми.

Пептидогликанът е съществен структурен компонент на бактериалната клетъчна стена и служи за поддържане на формата и целостта на клетката. Инхибирането на синтеза на пептидогликани води до отслабване на структурата, обикновено последвано от клетъчен лизис и смърт на бактериите.

Атохил е показан при възрастни и деца за перорално и парентерално лечение на редица често срещани инфекции, включително на костите/ставите, кожата/подкожната тъкан и инфекции на пикочните и дихателните пътища и стомашно-чревния и гениталния тракт.

Първият лекарствен продукт, съдържащ амоксицилин, е разрешен за употреба през 1972 г., а впоследствие в ЕС са издадени разрешения за употреба на Атохил чрез национални процедури. Понастоящем е разрешен за употреба в 12 държави членки (ДЧ) на Европейския съюз (ЕС). В Европа Атохил е одобрен под 17 различни форми: капсули в две концентрации (250 mg и 500 mg), диспергиращи се таблетки в две концентрации (750 mg и 1 g), прах за перорална суспензия в четири концентрации (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), прах за перорална суспензия в сашета в четири концентрации (250, 500, 1 g и 3 g) и четири концентрации на 125 mg/1,25 ml прах за инжекционен или инфузионен разтвор за интравенозно или интрамускулно приложение (IV/IM) или и двете (250 mg (интравенозно или интрамускулно, IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM и IM) и 2 g (IV)).

Поради различните национални решения, взети от държавите членки относно разрешаването на горепосочените продукти (и свързаните с тях имена), Европейската комисия уведоми Европейската агенция по лекарствата за официално сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО, за да се премахнат различията в разрешената на национално ниво информация за продукта и по този начин да се хармонизира разнородната информация за продукта в ЕС.

По молба на притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) настоящата процедура включва и хармонизацията на документацията относно качеството (модул 3).

Аспекти на качеството

Представено е хармонизирано досие за активното вещество (амоксицилин натрий и амоксицилин трихидрат) и за различните форми на крайния продукт, съдържащ това вещество. В резултат на процедурата по хармонизация модул 3 е актуализиран и преработен в значителна степен, за да се включат данните, станали налични през годините след първото разрешаване за употреба.

Производството и контролът на активното вещество и крайния продукт отговарят на насоките на CHMP и Международната конференция по хармонизация (ICH). Качеството на продукта се счита за задоволително.

Клинични аспекти

В подкрепа на предложената хармонизирана ИП ПРУ представя малки клинични изпитвания, проведени като част от първоначалната програма за клинично разработване на амоксицилин за перорално и парентерално приложение, редица клинични проучвания, проведени впоследствие, предимно от независими изследователски групи и отделни лица, и проучвания, публикувани в

литературата, по-конкретно в рецензирани журналы. ПРУ взема предвид наличния към момента набор от данни, препоръките от най-новите, основани на доказателства и консенсусни европейски или национални клинични насоки за предписване в подкрепа на приложението на амоксицилин при заявените показания, както и насоките на CHMP относно оценката на лекарствени продукти, показани за лечение на бактериални инфекции и приложението към тях (CPMP/EWP/558/95 rev 2 и EMA/CHMP/351889/2013). ПРУ взема предвид и Насоките относно КХП и приложи актуалния образец за QRD. CHMP разгледа съвкупността от данни и проведе консултация относно предложената хармонизирана ИП с Работната група по инфекциозни заболявания. По-долу са обобщени основните положения, обсъдени с цел хармонизация на различните точки от КХП.

Точка 4.1 — Терапевтични показания

ПРУ предлага хармонизиран набор от показания въз основа на различните показания, разрешени в ДЧ. Ако обаче са одобрени единични, широки показания (напр. инфекции, причинени от организми, чувствителни към амоксицилин), те не се взимат предвид. На ранен етап от процедурата ПРУ предлага да се премахнат някои показания, за които амоксицилин вече не се счита за подходящ, и следователно не са обсъдени в доклада. Те включват бронхит, остра белодробна болест, уретрит, гонококова инфекция, генитални инфекции при мъже, гонорея, ентерит с бактериемия и вътрешнокоремни инфекции като перитонит, холецистит и остър холангит — сериозни инфекции, причинени от *haemophilus influenza*. Съгласно насоките на CHMP показанията трябва да описват конкретни видове клинични инфекции, при които съотношението полза/риск се счита за благоприятно, следователно показания като инфекции на горните или долните дихателни пътища вече не се приемат и ПРУ допълнително ги конкретизира. За да се насърчи отговорната употреба на антибактериални средства и да се препоръча на предписващите лекари да вземат предвид наличните местни или национални насоки и становища относно начина, по който трябва да се използват антибактериалните средства, за всички показания в тази точка ще бъде включено следното изречение: *„Трябва да се вземат предвид официалните насоки относно правилната употреба на антибактериални средства“*. В допълнение, в началото на точката се включва кръстосана препратка към точки 4.2, 4.4 и 5.1, за да се подчертае по-конкретно, че *„амоксицилин не е подходящ за лечение на някои видове инфекции, освен ако патогенът вече е документиран и е известно, че показва чувствителност, или ако има много висока вероятност патогенът да е подходящ за лечение с амоксицилин“*.

Инфекции на горните дихателни пътища

Показанието *„инфекции на горните дихателни пътища“* е одобрено във всички държави, където Amoxil е разрешен за употреба. Въпреки това такова общо показание вече не е приемливо и CHMP се съгласява с предложението на ПРУ за смяна с конкретни термини, както е описано по-долу.

Остър бактериален синусит (ABS) — перорални форми

ПРУ представя няколко клинични проучвания, проведени при възрастни и деца между 1986 и 1999 г., които сравняват амоксицилин с плацебо или други антибиотици, както и препоръки на групите, изготвящи насоките, и мета-анализи, които подкрепят приложението на амоксицилин при възрастни и деца със синусит. Лечението с амоксицилин по принцип води до висок клиничен и бактериологичен процент на повлияване (около 90%), като ефикасността е сходна с антибиотичите, използвани за сравнение. CHMP счита, че амоксицилин остава ефективно лечение за остър бактериален синусит.

Остър отит на средното ухо (ABS) — перорални форми

ПРУ представя клинични проучвания при педиатричната популация, проведени между 1986 и 2005 г., включително сравнителни изпитвания с макролиди и цефалоспорины, както и препоръки от различни групи, изготвящи насоки за лечение, базирани в САЩ и ЕС, които подкрепят

приложението на амоксицилин при „остър отит на средното ухо“. При употреба на различни режими на дозиране, вариращи от 40 mg/kg/ден до 90 mg/kg/ден, в голяма част от изпитванията са показани проценти на ефикасност, възлизащи на около 90%. Въпреки че има малък брой клинични проучвания при възрастни пациенти с АОМ, предвид сходството на бактериологичната етиология и патогенезата на синусита при възрастни и АОМ, се счита, че клиничните данни, които демонстрират, че амоксицилин е ефективно лечение за АБС може да се екстраполират в подкрепа на ефикасността на амоксицилин за лечение на АОМ при възрастни. СНМР счита, че амоксицилин е подходяща възможност за лечение на АОМ при възрастни и деца.

Остър стрептококов тонзилит и фарингит — перорални форми

ПРУ представя клинични проучвания, проведени при възрастни и деца между 1993 и 2008 г., както и препоръки от различни групи, изготвящи насоки за лечение, които подкрепят приложението на амоксицилин при тонзилит и фарингит, дължащи се по-конкретно на бета-хемолитични стрептококови инфекции от група А (GABHS). При употребата на различни режими на дозиране в голяма част от изпитванията са показани проценти на ефикасност, възлизащи на около 90%, като ефикасността е сравнима със сравнителните средства. Няколко национални насоки и международни сдружения, включително Световната здравна организация, препоръчват амоксицилин като лечение от първа или втора линия за стрептококов фарингит. Поради това становището на СНМР е, че амоксицилин остава валидна терапевтична възможност при това показание.

Тежки инфекции на ушите, носа и гърлото (напр. мастоидит, перитонзиларни инфекции, епиглотит и синусит, придружени от тежки системни признаци и симптоми) — парентерална форма

Нарастващата резистентност към амоксицилин на *H. influenzae* и *M. catarrhalis* (чрез производство на β -лактамаза) и *S. pneumoniae* и *H. influenzae* (чрез промени в мястото на свързване на протеините) увеличава риска от неуспех от лечението, следователно амоксицилин не трябва да се използва като емпирично лечение при тези инфекции. Становището на СНМР е, че чувствителността на организмите към амоксицилин трябва да се потвърди от лабораторни резултати, преди да започне лечение с амоксицилин, и поставя искане за включване на предупреждение в този смисъл в точка 4.4 (и кръстосана препратка в точка 4.1). СНМР счита, че парентералният път на приложение е достатъчен за по-тежките инфекции на ушите, носа и гърлото.

Инфекции на горните дихателни пътища

Показанието „инфекции на долните дихателни пътища“ е одобрено във всички държави, където Амохил е разрешен за употреба. Въпреки това такова общо показание вече не е приемливо и СНМР се съгласява с предложението на ПРУ за смяна с конкретни термини, както е описано по-долу.

Остри екзацербации на хроничен бронхит (АЕСВ) — всички форми

ПРУ представя седем клинични проучвания, проведени между 1989 и 2001 г., както и препоръки от различни групи, изготвящи насоки за лечение, които подкрепят приложението на амоксицилин при АЕСВ. В клиничните изпитвания е установено, че амоксицилин, прилаган в доза 1000 mg два пъти дневно (BID) или в доза 500 mg BID или три пъти дневно (TID), води до проценти на отговор, сходни със сравнителните средства (успешни клинични и микробиологични резултати при съответно $\geq 81\%$ и $\geq 85\%$ от пациентите). Много национални и европейски насоки препоръчват амоксицилин като една от няколко възможности за лечение на АЕСВ при възрастни пациенти с повишена диспнея, обем на храчките или пурулентност на храчките или в случаи на екзацербации при пациенти с тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). Поради това СНМР счита показанието за подходящо.

Придобита в обществото пневмония (ПОП) — всички форми

ПРУ представя клинични проучвания при възрастни и деца, проведени между 1992 и 2008 г., както и препоръки от различни групи, изготвящи насоки за лечение, които подкрепят приложението на

амоксацилин при ПОП. Лечението с амоксицилин за перорално приложение в доза 1000 mg TID или 500 mg TID за 7 до 10 дни води до резултати, сходни с тези на другите антибиотици, като клиничните проценти на повлияване варират от 86 до 90%, а процентите на бактериологично повлияване варират от 82% до 92%. В представените проучвания при педиатричната популация амоксицилин показва ефикасност, сравнима с тази на сравнителните средства, и процент на повлияване, сходен с наблюдавания при възрастни. По-добра и по-силна ефикасност е наблюдавана при по-високите дози. При употреба на парентерални форми са показани резултати, сходни с пероралните форми. Приложението на амоксицилин за лечение на дихателни инфекции е допълнително отразено в много национални и европейски насоки, които препоръчват емпирично лечение с амоксицилин на придобита в обществото пневмония при възрастни и деца. СМНР счита, че проучванията демонстрират, че амоксицилин продължава да е ефикасно лечение за ПОП.

Инфекции на пикочо-половите пътища

Показанието „инфекции на пикочо-половите пътища“ е одобрено във всички държави, където Amoxil е разрешен за употреба, но това общо показание се използва само в 7. СМНР приема предложението на ПРУ, ако е задоволително конкретизирано по място на инфекцията, както е описано по-долу за пероралните и парентералните форми.

Остър цистит, асимптоматична бактериурия при бременност и остър пиелонефрит — всички форми

ПРУ представя клинични проучвания с амоксицилин за перорално и парентерално приложение при деца и възрастни, включително при бременни жени, проведени между 1973 и 1993 г., както и препоръки от различни групи, изготвящи насоки за лечение, които подкрепят употребата на амоксицилин при тези показания. По принцип процентите на излекуване са по-ниски, отколкото при другите показания, с по-висока честота на рецидиви и повторно възникване. При по-голяма продължителност на лечение (7–10 дни) и при чувствителност на причиняващите организми към амоксицилин обаче се наблюдават по-високи проценти на излекуване. Въпреки че всички клинични изпитвания, проведени във връзка с показанието, не са отскоро, редица по-нови клинични насоки препоръчват употреба на амоксицилин при инфекции на пикочните пътища. Поради това СМНР счита, че показанието е приемливо за амоксицилин, но с оглед на все по-високите проценти на резистентност отправя искане за кръстосана препратка към допълнителна информация в точка 4.4 относно нуждата от чувствителността на патогена към амоксицилин да е известна или основателно да се допуска, преди да се започне лечение.

Генитална инфекция при жени — парентерална форма

Инфекциите на гениталния тракт при жени са различни от етиологична и клинична гледна точка. ПРУ представя шест клинични изпитвания, проведени между 1975 и 1986 г., както и по-нов преглед на приложението на антибиотици при следродилна инфекция. Въпреки че не са отскоро, представените доказателства демонстрират, че амоксицилин се използва за лечение на различни генитални инфекции при жени с променливи резултати. Предвид различните места на инфекция обаче наличните данни са недостатъчни, за да подкрепят тези потенциални показания. В допълнение, най-новите насоки не подкрепят употребата на амоксицилин за генитални инфекции като тазово-възпалителна болест или вагиноза. Препоръчват се други антибиотици. Поради това становището на СМНР е, че амоксицилин вече не е от значение за това показание и то трябва да се премахне от информация за продукта във всички държави членки.

Стомашно-чревни инфекции

Тифоидна и паратифоидна треска — перорални форми

ПРУ представя 4 клинични изпитвания, които сравняват ефикасността на амоксицилин за перорално приложение с хлорамфеникол или ампицилин при възрастни и деца. В допълнение, ПРУ представя открито проучване при 30 възрастни, което сравнява амоксицилин (1 g амоксицилин четири пъти дневно) с хлорамфеникол (1 g TID до спадане на температурата, последвано от 500 mg четири пъти

дневно (QID) в продължение на една седмица), проучване, което сравнява ефикасността на 3 g амоксицилин за перорално приложение дневно с 2 g амоксицилин за перорално приложение в допълнение към 1 g пробенецид при 8 пациенти и две немаскирани, несравнителни проучвания при 12 и 7 пациенти, които допълнително подкрепят употребата при това показание. CHMP счита, че въпреки широко разпространеното мнение, че флуорохинолоните са оптимални за лечение на тифозна треска при възрастни, в области с високи проценти на резистентност към флуорохинолони амоксицилин остава подходяща алтернатива за лечение на тифозна треска. Въпреки че ПРУ представя ограничен брой проучвания, те показват ефикасността на амоксицилин при известна чувствителност на бактерията. В допълнение, амоксицилин се препоръчва като възможност за лечение в няколко по-нови клинични насоки. Следователно, въпреки че амоксицилин не трябва да се използва като емпирично лечение при това показание, CHMP заключи, че показанието трябва да остане заедно с кръстосана препратка към точка 4.4.

Инфекции на кожата и подкожната тъкан (SSTI)

(Тежък) дентален абсцес с разпространяващ се целулит — всички форми

ПРУ представя пет рандомизирани, двойно-слепи изпитвания, проведени между 1981 и 1989 г., които сравняват ефикасността на амоксицилин с други антибиотици, едно открито проучване, 9 несравнителни проучвания и преглед при пациенти с различни остри инфекции на кожата. В допълнение, ПРУ представя 4 клинични проучвания, проведени между 1990 и 2005 г. при пациенти с дентоалвеоларни абсцеси с различна тежест, и проверка на резултатите, за да се определи въздействието на терапията с различни антибиотици върху резултата от лечението на остра дентоалвеоларна инфекция. Лечението на остри инфекции на кожата е ефективно при около 60–90% от пациентите, в зависимост от проучването. Приложението на амоксицилин може да е възможно при тези показания, но тъй като повечето случаи се дължат на *staphylococci* или *streptococci*, се изискват средства с по-широк спектър на действие. Най-новите насоки (Английските насоки за общественото здравеопазване за 2015 г., Насоките на Американското дружество по инфекциозни заболявания за 2014 г. и Насоките за лечение на инфекции на Хирургическото дружество за 2011 г.) препоръчват за лечение на повечето инфекции на кожата и подкожната тъкан да се използват антибиотици, различни от амоксицилин. Поради това CHMP счита, че амоксицилин вече не е подходящ при това показание. Няколко проучвания, проведени между 1990 и 2005 г., обаче установяват, че амоксицилин, прилаган самостоятелно или в комбинация с метронидазол, е ефективен за лечение на тежки дентални инфекции. В допълнение, няколко насоки препоръчват употребата на амоксицилин като първи избор при тези инфекции. Поради това CHMP счита за приемливо показанието „дентален абсцес с разпространяващ се целулит“ за пероралната форма и показанието „тежък дентален абсцес с разпространяващ се целулит“ за парентералната форма.

Други инфекции

Инфекции на изкуствени стави (PJI) — всички форми

Няколко рандомизирани, контролирани изпитвания със задоволителен дизайн сравняват ефикасността на различни антибиотици при пациентите. ПРУ представя две малки клинични изпитвания и пет ретроспективни проучвания на отделни случаи, както и прегледи и насоки. ПРУ представя данни, въз основа на които се предполага, че амоксицилин прониква в костта в достатъчна степен дори при инфектиране на тъканта и фармакокинетичните/фармакодинамичните данни подкрепят употребата на амоксицилин при тези условия, въпреки че клиничните доказателства са много ограничени. Няколкото представени проучвания включват различни условия, което допълнително намалява доказателствата в подкрепа на приложението при всяко заболяване. В допълнение, в някои проучвания амоксицилин се използва само като последваща терапия след интравенозното приложение на други антибиотици. Няколко ретроспективни проучвания обаче показват добра ефикасност за лечение на инфекции на изкуствени стави. Въпреки че за този вид

инфекция няма много насоки, няколко научни общества препоръчват амоксицилин като лечение първи избор. Поради това СНМР счита това конкретно показание за приемливо.

Лечение и профилактика на ендокардит — всички форми

Много малко рандомизирани изпитвания оценяват ефикасността на антибиотичната профилактика при инфекциозен ендокардит. ПРУ представя множество неклинични проучвания, проведени между 1983 и 2007 г., които оценяват ефикасността на амоксицилин за превенция и лечение на ендокардит при животински модели. В допълнение, ПРУ представя три проучвания на ефикасността на амоксицилин за превенция на бактериемия след вадене на зъби, открито проучване и две проучвания на отделни случаи, в които амоксицилин се прилага за лечение на ендокардит. Въпреки че са ограничени, тези клинични данни подкрепят ефикасността на амоксицилин за превенция на бактериемия, както и за лечение на инфекциозен ендокардит. В допълнение, ПРУ представя данни в подкрепа на профилактиката и лечението от признати животински модели. Наскоро актуализираните международни насоки подкрепят употребата на амоксицилин за профилактика на инфекциозен ендокардит при пациенти в по-висок риск. Няколко национални насоки подкрепят употребата на амоксицилин за лечение и профилактика на ендокардит, включително като първи избор. Поради това становището на СНМР е, че показанието профилактика продължава да е подходящо за всички форми. СНМР обаче смята, че поради сериозността на заболяването и съгласно насоките на Европейското дружество по кардиология (ESC), Американското кардиологично дружество (AHA), Британското дружество по антимикробна химиотерапия (BSAC) и Британското дружество по кардиология (BCS) само парентералната форма е от полза за лечение на ендокардит и отправя искане показанието да се премахне от пероралната форма.

Премахване на *Helicobacter pylori* — перорални форми

ПРУ представя няколко контролирани клинични изпитвания при възрастни и деца, в които амоксицилин принципно се прилага в тройна терапия като първа (9 изпитвания, включително едно конкретно при деца и мета-анализ на 22 проучвания), втора (4 изпитвания) и до по-малка степен трета (1 изпитване) линия, допълнително подкрепени от неконтролирани проучвания. В различните представени проучвания амоксицилин, прилаган в тройна терапия, постига проценти на премахване, възлизащи на около 80–85%. В допълнение, амоксицилин се препоръчва в няколко насоки (напр. на Американската колегия по гастроентерология, на Националния институт за здравеопазване и добри клинични практики) в комбинация с инхибитор на протонната помпа и кларитромицин. СНМР счита, че ефикасността на амоксицилин в тройна терапия за премахване на *Helicobacter pylori* е демонстрирана в достатъчна степен при възрастни и деца като първа линия или като облекчаваща терапия.

Лаймска болест — всички форми

ПРУ представя резултати от шест рандомизирани, контролирани изпитвания, които сравняват амоксицилин, прилаган самостоятелно или в комбинация с пробенецид 500 mg TID, с други антибиотици и плацебо, както и обсервационно, кохортно проучване с амоксицилин, проведено при деца и възрастни между 1989 и 2008 г., всичките за лечение на лаймска болест от тип I (*erythema migrans*). Въпреки че има малък брой клинични проучвания, които оценяват антибиотичната терапия в късните стадии на лаймска болест, ПРУ представя три проучвания, изследващи ефикасността на амоксицилин за лечение на лаймска болест в стадий II/III. Процентите на ефикасност на амоксицилин възлизат на около 80%, което е сравнимо с различните активни контролни средства, използвани в представените проучвания. В допълнение, лечението с амоксицилин е споменато в няколко публикувани в Европа, национални и общеевропейски консенсусни и основани на доказателствата насоки за лечение на лаймска болест, включително дисеминирана лаймска болест и лаймски артрит. СНМР счита, че това показание е подкрепено от подходящи данни.

Бактериален менингит — парентерална форма

ПРУ представя фармакодинамични и фармакокинетични данни, получени от животински модели (едно проучване при плъхове и друго при зайци), деца (пет проучвания) и възрастни (две проучвания), които показват добро проникване на амоксицилин в гръбначно-мозъчната течност (ГМТ). В допълнение, ПРУ представя резултати от няколко малки клинични изпитвания при деца и възрастни, както и проучвания на отделни случаи, които подкрепят ефикасността на амоксицилин за лечение на бактериален менингит. Представените данни показват, че амоксицилин може да прониква добре в менингите при възпаление както при деца, така и при възрастни. Приема се, че броят на клиничните изпитвания с добро качество е малък, въпреки това няколко контролирани и неконтролирани проучвания показват ефикасността на амоксицилин за лечение на бактериален менингит, по-конкретно когато е известно, че патогенът е чувствителен към амоксицилин. Като се има предвид, че менингитът е сравнително рядка инфекция, както и че няколко насоки препоръчват употребата на амоксицилин при менингит, СНМР счита, че съвкупността от данни подкрепя приложението на амоксицилин при това показание.

Бактериемия, която възниква във връзка със или се подозира, че има връзка с някоя от инфекциите, изброени по-горе — парентерална форма

ПРУ представя данни, които показват, че амоксицилин прониква добре в тъканите и се използва за лечение на бактериемия, свързана с няколко от одобрените показания. В допълнение, според много прегледи и препоръки в литературата заедно с консенсусни и основани на доказателствата насоки за лечение амоксицилин е важна терапевтична възможност за лечение на бактериален менингит при възрастни и деца. Като се има предвид, че амоксицилин се използва от много години и е показан за употреба при широк диапазон от инфекции, съгласно приложението към Насоките относно оценката на лекарствени продукти, показани за лечение на бактериални инфекции (ЕМА/СНМР/351889/2013), СНМР счита, че въз основа на наличните данни предложеното показание е обосновано в достатъчна степен.

Точка 4.2 Дозировка и начин на приложение

ПРУ предлага хармонизирани препоръки за дозировката въз основа на дозите, проучени в клинични изпитвания и подкрепени от фармакодинамични и фармакокинетични данни, и съгласно международните, европейски и национални насоки. Насоките отразяват разликите в държавите членки, свързани с преобладаващото основно ниво на резистентност. Дозите, препоръчвани в различни национални КХП при възрастни и деца над 40 kg варират от 250 mg до 1 mg TID, изразени по различен начин, и са представени в предложената хармонизирана дозировка. ПРУ предлага препоръките за дозировката при деца да се хармонизират с използване на най-често одобрената доза на база mg/kg (40–90 mg/kg/ден в отделни дози).

Много клинични изпитвания показват, че амоксицилин е ефикасен и към него има добра поносимост, когато общата дневна доза се раздели на две дози, както и когато се раздели на три дози. Въз основа на фармакокинетиката общото дневно количество, което се препоръчва, обикновено се прилага в три отделни дози. Въпреки това при някои групи пациенти (особено при бебета и деца) приложението на лекарството на 8 часа може да породи известни проблеми със спазването на режима. Поради това тези два възможни режима са отразени, за да може предписващият лекар да пригоди режима на дозиране към нуждите на пациента и да подобри спазването му.

Съгласно Насоките относно оценката на лекарствени продукти, показани за лечение на бактериални инфекции (СРМР/EWP/558/95 rev 2), от ПРУ се изисква да представи дозовия режим и продължителността на курса на лечение в табличен вид по показания. Преди тези таблици трябва да има общи препоръки относно факторите, които трябва да се вземат предвид при избор на дозата

и продължителността на лечение, с кръстосана препратка към точка 4.4, и след тях трябва да има позоваване на насоките за лечение, които трябва да се вземат предвид при избор на дозировката.

Осигурени са отделни препоръки за дозиране за пероралните, парентерални и интрамускулни форми за възрастни и деца над 40 kg, за деца под 40 kg, за пациенти с бъбречни увреждания, включително на хемодиализа. В допълнение, за парентералните и интрамускулни форми се дават допълнителни препоръки за дозировката, предназначени за новородени над 4 kg на възраст до 3 месеца и преждевременно родени бебета с тегло по-малко от 4 kg.

Точка 4.3 — Противопоказания

Хармонизирани са единствено противопоказанията, свързани със свръхчувствителност към активното вещество (или към някои от пеницилините и бета-лактамовите средства) и към помощните вещества. В няколко държави членки са налични други противопоказания при пациенти с инфекциозна мононуклеоза, при приложение в комбинация с метотрексат и при пациенти с остра лимфоцитна левкемия. CHMP заключи, че рисковете, свързани с тях, се считат за преодолявани в достатъчна степен чрез текстовете в другите точки от ИП и се премахват от тази точка.

Точка 4.4 — Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Няколко предупреждения са налични във всички (с изключение на една) държави членки с малки различия в текстовете (реакции на свръхчувствителност, бъбречно увреждане, кристалурия, кожни реакции (включително при пациенти с инфекциозна мононуклеоза, при прием на антикоагулант), свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми, продължителна терапия) и хармонизираното предложение на ПРУ се счита за приемливо. Предложено е също хармонизираният текст на предупреждението относно потенциалното въздействие върху диагностичните изследвания, вече наличен в 5 държави членки, да се приложи във всички ДЧ, което е прието. Хармонизирани са и няколко изречения, включващи важна информация за помощните съставки, налични в някои държави членки (натрий, аспартам, натриев бензоат, лактоза и сорбитол). CHMP отправя искане да бъде оставено наличното в една ДЧ предупреждение за потенциалното възникване на гърчове при пациенти, лекувани с високи дози, или при пациенти с бъбречна недостатъчност или анамнеза за гърчове, епилепсия, за която се прилага лечение, и менингеално увреждане, тъй като при бета-лактамовите антибиотици са съобщени свързани нежелани събития като миоклонална активност и гърчове. Рискът от реакция на Jarisch-Herxheimer при приложение на амоксицилин за лечение на лаймска болест също е включен в хармонизираната ПИ. В допълнение, предвид процента на резистентност на специфичните микроорганизми се отправя искане за включване на общо предупреждение амоксицилин да не се използва за лечение на някои видове инфекции, освен ако патогенът вече е документиран и е известно, че е чувствителен или че е много вероятно да е чувствителен, заедно с кръстосана препратка към точка 5.1 за повече данни относно специфичните патогени.

Точка 4.5 — Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Повечето от съществуващите в ДЧ изречения относно взаимодействията се считат за обосновани (пробенецид, алопуринол, тетрациклини, перорални антикоагуланти, метотрексат) и хармонизираният текст, предложен от ПРУ, е приет от CHMP. Възможното взаимодействие с перорални контрацептиви чрез действие върху стомашната флора е премахнато съгласно скорошната препоръка на Координационната група за взаимно признаване и за децентрализираната процедура — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh) това взаимодействие да се премахне от ИП на редица антибиотици, включително амоксицилин (CMDh/326/2015, Rev.0). Плазмената концентрация на сулфасалазин може да намалее при приложение на аминопеницилини. Проучванията обаче не

подкрепят наличието това действие при амоксицилин и в базата данни на ПРУ не са открити свързани съобщения. Поради това е счтено за приемливо това изречение да се премахне. Взаимодействието с резултатите от изследванията е преместено в точка 4.4 съгласно Насоките относно КХП.

Точка 4.6 — Фертилитет, бременност и кърмене

Съдържанието на тази точка е еднакво в ДЧ, но в използвания текст има малки разлики. Наличните данни при животни и хора не предполагат токсичност за възпроизводителната система. Предложеният от ПРУ текст е приет с малки разяснения и е поставено искане за включване на наличната информация относно въздействието върху фертилитета.

Точка 4.7 — Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В държавите членки информацията в тази точка последователно отразява, че амоксицилин не повлиява на способността за шофиране или работа с машини. Съгласно насоките относно КХП нежеланите събития, които въпреки това могат да възникнат и да повлияят на способността за шофиране или работа с машини, са изброени в точката. CHMP приема това.

Точка 4.8 — Нежелани лекарствени реакции

Съгласно насоките относно КХП и образеца на QRD ПРУ изброи нежеланите лекарствени реакции, данните за които са получени от клинични проучвания и наблюдението след разрешаване за употреба на амоксицилин, групирани съгласно системо-органи класове по MedDRA.

Точка 4.9 — Предозиране

CHMP приема предложението на ПРУ за хармонизиран текст, който включва информация относно възможните стомашно-чревни симптоми и кристалурия, с добавяне на потенциалния риск от гърчове. За парентералната форма е включен и рискът от утаяване в катетъра, поставен в пикочния мехур.

Точка 5.1 — Фармакодинамични свойства

Хармонизиран е текстът относно фармакотерапевтичната група, механизмът на действие и АТС кода. Актуализиран е списъкът на организмите, чувствителни на амоксицилин. Таблицата относно граничните стойности е актуализирана въз основа на EUCAST (версия 4) от 1 януари 2014 г. Хармонизиран е и механизмът на резистентност.

Точка 5.2 — Фармакокинетични свойства

ПРУ актуализира точката съгласно Насоките за КХП, което е прието от CHMP.

Точка 5.3 — Предклинични данни за безопасност

Тъй като тази точка не е включена в националните КХП, CHMP приема предложението на ПРУ за общ текст, като се вземе предвид КХП на фиксираната комбинация амоксицилин/клавуланик (ЕМЕА/Н/А-30/979) с малки изменения.

Други точки от КХП

Другите точки са актуализирани съгласно съответната хармонизирана документация относно качеството, представена в модул 3, и съгласно настоящия образец на QRD. Точки 1, 6.3 и 6.4 са хармонизирани само частично, тъй като се счита, че трябва да се хармонизират на национално ниво.

Етикет

Промените в КХП са последователно отразени в етикета, като повечето точки са оставени за попълване на национално ниво.

Листовка

Листовката е изменена съгласно промените, направени в КХП. В допълнение са направени малки редакционни промени, за да се подобри четимостта. За листовките на различните форми са представени изследване при потребителите и обобщаващи доклади или обосновка да не се представи нито един от документите и CHMP счита това за приемливо.

Основания за изменението на условията на разрешенията за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът взе предвид сезирането по член 30 от Директива 2001/83/ЕО.
- Комитетът взе предвид установените разлики за Amoxil и свързаните с него имена по отношение на показанията, дозировката, противопоказанията, специалните предупреждения и предпазни мерки при употреба, както и останалите точки от КХП, етикета и листовката.
- Комитетът разгледа данните, представени от ПРУ в подкрепа на предложената хармонизация на информацията за продукта, включително клинични изпитвания, открити проучвания, проучвания и прегледи от литературата, както и насоки, основани на доказателства, и консенсусни насоки. Освен това Комитетът взе предвид препоръките на Работната група по инфекциозни заболявания.
- В допълнение, Комитетът разгледа документацията, представена от ПРУ в подкрепа на предложената хармонизирана документация относно качеството (модул 3).
- Комитетът приема хармонизирането на кратката характеристика на продукта, етикета, листовката и документацията относно качеството в модул 3, предложени от притежателите на разрешения за употреба.

CHMP препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба, като за целта в Приложение III за Amoxil и свързаните с него имена са поместени кратката характеристика на продукта, етикета и листовката (вж. Приложение I).

Следователно, CHMP заключава, че съотношението полза/риск за Amoxil и свързаните с него имена остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените промени.