

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Amoxil og relaterede navne (se bilag I)

Amoxil indeholder amoxicillin (som amoxicillinnatrium eller amoxicillintrihydrat), der er et bakteriolytisk β -lactamantibiotikum med moderat spektrum til behandling af bakterielle infektioner forårsaget af følsomme mikroorganismer. Amoxicillins virkning skyldes hæmning af penicillinbindende transpeptidase-proteiner, som afbryder peptidoglycan-tværbindingen ved syntesen af cellevæggen hos både gramnegative og grampositive organismer. Peptidoglycan er en integreret strukturel komponent i bakteriers cellevæg og tjener til opretholdelse af cellens form og integritet. Hæmning af peptidoglycan-syntesen medfører svækkelse af strukturen og efterfølges sædvanligvis af bakteriens lyse og død.

Amoxil er indiceret til både voksne og børn til oral og parenteral behandling af mange almindelige infektioner, bl.a. i knogler/led, hud/underliggende væv, urinveje, luftveje, mave-tarmkanal og kønsveje.

Efter at det første amoxicillinprodukt blev godkendt i 1972, er Amoxil siden blevet godkendt i EU ved nationale procedurer. Det er nu godkendt i 12 medlemsstater i EU. Amoxil har markedsføringstilladelse i Europa i 17 forskellige formuleringer: To styrker kapsler (250 mg og 500 mg), to styrker orodispersible tabletter (750 mg og 1 g), 4 styrker pulver til oral suspension (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), fire styrker afdelt pulver til oral suspension (250 mg, 500 mg, 1 g og 3 g) og fire styrker 125 mg/1,25 ml pulver til injektionsvæske eller infusionsvæske til intravenøs eller intramuskulær (IV/IM) indgift eller begge dele (250 mg (intravenøs eller intramuskulær, IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM og IM) samt 2 g (IV)).

På grund af de divergerende nationale afgørelser, der er truffet af medlemsstaterne ved godkendelsen af ovenstående produkter (og relaterede navne), foretog Europa-Kommissionen en officiel indbringelse for Det Europæiske Lægemiddelagentur i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF for at få ophævet divergenserne mellem de nationalt godkendte produktinformationer og dermed harmonisere dem i EU.

Harmoniseringen af dokumentationen vedrørende kvalitet (modul 3) er ligeledes omfattet af denne procedure på anmodning af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Aspekter vedrørende kvalitet

Det forelagte harmoniserede dossier omfattede det aktive stof (amoxicillinnatrium og amoxicillintrihydrat) og de forskellige formuleringer af det færdige produkt med dette aktive stof. Som resultat af denne harmoniseringsprocedure blev modul 3 væsentligt ajourført og revideret, idet der blev tilføjet data, som er blevet tilgængelige i årene siden den første markedsføringstilladelse. Fremstilling og kontrol af både lægemiddelstoffet og det færdige præparat er i overensstemmelse med retningslinjerne fra CHMP og fra den internationale konference om harmonisering (ICH). Produktets kvalitet anses for tilfredsstillende.

Kliniske aspekter

Til støtte for den foreslåede harmoniserede produktinformation har indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagt små kliniske undersøgelser, der blev udført som led i den oprindelige kliniske udvikling af oralt og parenteralt amoxicillin, en lang række senere kliniske undersøgelser, hovedsagelig udført af uafhængige forskningsgrupper og personer, samt undersøgelser publiceret i tidsskrifter med peer-review. Til at underbygge anvendelsen af amoxicillin til de påberåbte indikationer har indehaveren af markedsføringstilladelsen anvendt det nuværende datasæt, anbefalinger fra nyere evidens- og konsensusbaserede europæiske eller nationale retningslinjer samt CHMP's retningslinjer for vurdering af lægemidler til behandling af bakterielle infektioner og tillægget hertil (CPMP/EWP/558/95 rev. 2 og EMA/CHMP/351889/2013). Indehaveren af markedsføringstilladelsen har desuden taget hensyn til retningslinjerne for produktresuméer og implementeret den gældende QRD-skabelon. CHMP gennemgik samtlige data og rådførte sig med arbejdsgruppen vedrørende infektionssygdomme om den

foreslåede harmoniserede produktinformation. Nedenfor er sammenfattet hovedpunkterne i harmoniseringen af de forskellige afsnit af produktresuméet.

Punkt 4.1 – Terapeutiske indikationer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog et harmoniseret sæt indikationer baseret på de forskellige indikationer, der er godkendt i medlemsstaterne, dog bortset fra godkendte brede enkeltindikationer (f.eks. infektioner forårsaget af amoxicillinfølsomme organismer). Tidligt under proceduren foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen at fjerne visse indikationer, som amoxicillin ikke længere anses for egnet til, og som derfor ikke er omhandlet i rapporten. Disse indikationer er bronchitis, akut lungesygdom, urethritis, gonokokinfektioner, infektioner i de mandlige genitalier, gonorré, enteritis med bakteræmi, intraabdominale infektioner såsom peritonitis, kolecystitis og akut kolangitis samt alvorlige infektioner forårsaget af *Haemophilus influenzae*. I henhold til CHMP's retningslinjer skal indikationerne beskrive de specifikke typer kliniske infektioner, for hvilke benefit/risk-forholdet anses for positivt. Indikationer såsom øvre eller nedre luftvejsinfektion kan derfor ikke længere godtages, og indehaveren af markedsføringstilladelsen har specificeret dem nærmere. For alle indikationer indsættes følgende sætning i dette afsnit for at tilskynde til forsvarlig brug af antibakterielle midler og gøre den ordinerende læge opmærksom på eventuelle foreliggende nationale eller lokale retningslinjer og udtalelser om korrekt brug af antibakterielle midler: "*Officielle retningslinjer for forsvarlig brug af antibiotika bør følges*". Desuden tilføjes en krydshenvisning til punkt 4.2, 4.4 og 5.1 i begyndelsen af afsnittet, navnlig for at fremhæve, at "*til visse infektionstyper er amoxicillin ikke egnet som behandling, medmindre den patogene organisme i forvejen er identificeret og vides at være følsom, eller der er meget stor sandsynlighed for, at den pågældende patogen er egnet til behandling med amoxicillin*".

Øvre luftvejsinfektioner

Indikationen "*øvre luftvejsinfektioner*" er godkendt i alle lande, hvor Amoxil har markedsføringstilladelse. En sådan generel indikation kan imidlertid ikke længere godkendes, og CHMP godtog markedsføringstilladelsesindehaverens forslag om at erstatte den med specifikke indikationer som beskrevet nedenfor.

Akut bakteriel sinusitis (ABS) – orale formuleringer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde en række kliniske undersøgelser, der er udført hos voksne og børn mellem 1986 og 1999, hvor amoxicillin blev sammenlignet med placebo eller andre antibiotika, foruden anbefalinger fra retningslinjer og en metaanalyse til støtte for anvendelse af amoxicillin hos voksne og børn med sinusitis. Behandling med amoxicillin resulterede sædvanligvis i høje kliniske og bakteriologiske responsrater (omkring 90 %) og en virkning svarende til de antibiotika, det blev sammenlignet med. CHMP anså fortsat amoxicillin for effektivt til behandling af akut bakteriel sinusitis.

Akut otitis media – orale formuleringer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde kliniske pædiatriske undersøgelser udført mellem 1986 og 2005, herunder sammenlignende undersøgelser med makrolider og cefalosporiner, samt anbefalinger fra forskellige retningslinjegrupper i USA og EU, der støtter anvendelsen af amoxicillin ved "*akut otitis media*". Med forskellige dosisregimer fra 40 mg/kg/dag til 90 mg/kg/dag opnåedes virkningsrater omkring 90 % i de fleste af undersøgelserne. Der foreligger kun få kliniske undersøgelser hos voksne patienter med akut otitis media. Det skønnedes imidlertid, at de kliniske data til dokumentation af amoxicillins effektivitet ved akut bakteriel sinusitis kan ekstrapoleres til støtte for virkningen ved akut otitis media hos voksne på baggrund af ligheden i bakteriologisk ætiologi og patogenese mellem sinusitis og akut otitis media hos voksne. CHMP fandt, at amoxicillin er et egnet behandlingsvalg til akut otitis media hos både voksne og børn.

Akut streptokoktonsillitis og -faryngitis – orale formuleringer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde kliniske undersøgelser udført hos voksne og børn mellem 1993 og 2008 samt anbefalinger fra retningslinjegrupper, der støtter anvendelsen af amoxicillin ved tonsillitis og faryngitis, navnlig forårsaget af betahæmolytiske streptokokker gruppe A. Ved forskellige dosisregimer var virkningsraten omkring 90 % i størstedelen af undersøgelserne, og virkningen svarede til sammenligningspræparaterne. Flere nationale retningslinjer og internationale sammenslutninger, herunder WHO, anbefaler amoxicillin som enten første- eller andetvalgsbehandling ved streptokokfaryngitis. CHMP betragtede derfor fortsat amoxicillin som et gyldigt behandlingsvalg til denne indikation.

Svære øre-næse-hals-infektioner (såsom mastoiditis, peritonsillære infektioner, epiglottitis og sinusitis, som er ledsaget af svære systemiske tegn og symptomer) – parenteral formulering

Den voksende resistens over for amoxicillin af *H. influenzae* og *M. catarrhalis* (gennem produktion af β -lactamase) og *S. pneumoniae* og *H. influenzae* (gennem ændringer i proteinbindingssted) øger risikoen for behandlingssvigt, hvorfor amoxicillin ikke bør anvendes som empirisk behandling ved disse infektioner. CHMP fandt, at der bør foretages følsomhedsbestemmelse før påbegyndelse af behandling med amoxicillin, og udvalget anmodede om indsættelse af en advarsel herom i punkt 4.4 (med krydshenvisning til punkt 4.1). CHMP anså den parenterale rute for hensigtsmæssig til sværere øre-næse-hals-infektioner.

Nedre luftvejsinfektioner

Indikationen "*nedre luftvejsinfektioner*" er godkendt i alle lande, hvor Amoxil har markedsføringstilladelse. En sådan generel indikation kan imidlertid ikke længere godtages, og CHMP godtog markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til at erstatte den med specifikke indikationer som beskrevet nedenfor.

Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis – alle formuleringer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde syv kliniske undersøgelser udført mellem 1989 og 2001 samt anbefalinger fra behandlingsretningslinjegrupper til støtte for anvendelsen af amoxicillin ved akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis. I de kliniske undersøgelser gav amoxicillin i en dosering på 1 000 mg to gange dagligt eller 500 mg to eller tre gange dagligt samme responsrate som sammenligningspræparaterne (vellykket klinisk og mikrobiologisk udfald hos hhv. ≥ 81 % og ≥ 85 % af patienterne). I mange nationale og europæiske retningslinjer anbefales amoxicillin som et af flere behandlingsvalg ved akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis hos voksne patienter med øget dyspnø, sputmængde og sputpurulens og til patienter med eksacerbationer af svær kronisk obstruktiv lungelidelse (KOL). CHMP fandt derfor denne indikation hensigtsmæssig.

Samfundserhvervet pneumoni – alle formuleringer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde kliniske undersøgelser udført mellem 1992 og 2008 samt anbefalinger fra behandlingsretningslinjegrupper til støtte for anvendelsen af amoxicillin ved samfundserhvervet pneumoni. Behandling med oralt amoxicillin i doseringen 1 000 mg tre gange dagligt eller 500 mg tre gange dagligt i 7-10 dage gav samme resultater som andre antibiotika, idet den kliniske responsrate var 86-90 % og den bakteriologiske responsrate var 82-92 %. I de forelagte pædiatriske undersøgelser havde amoxicillin en virkning svarende til sammenligningspræparaterne og samme responsrate som hos voksne, idet virkningen var størst med de højeste doser. Den parenterale formulering gav resultater svarende til den orale formulering. Anvendelsen af amoxicillin til behandling af luftvejsinfektioner afspejler sig yderligere i mange nationale og europæiske retningslinjer, der anbefaler amoxicillin til empirisk behandling af samfundserhvervet pneumoni hos voksne og børn. CHMP fandt, at disse undersøgelser godtgjorde, at amoxicillin fortsat er effektivt til behandling af samfundserhvervet pneumoni.

Urogenitale infektioner

Indikationen "*urogenitale infektioner*" er godkendt i alle lande, hvor Amoxil har markedsføringstilladelse, men kun i syv af dem blev denne generelle indikation anvendt. CHMP godtog markedsføringstilladelsesindehaverens forslag i det omfang det var tilstrækkeligt specificeret efter infektionssted som angivet nedenfor for orale og parenterale formuleringer.

Akut cystitis, asymptomatisk graviditetsbetinget bakteriuri og akut pyelonefritis – alle formuleringer

Til støtte for anvendelsen af amoxicillin ved disse indikationer forelagde indehaveren af markedsføringstilladelsen kliniske undersøgelser udført mellem 1973 og 1993 med oralt og parenteralt amoxicillin hos børn og voksne, herunder gravide kvinder, og anbefalinger fra forskellige behandlingsretningslinjegrupper. Helbredelsesraterne var som helhed lavere end ved de andre indikationer, og tilbagefald var hyppige. Helbredelsesraten var dog højere ved længere behandling (7-10 dage), og når de sygdomsfremkaldende organismer var følsomme for amoxicillin. Ikke alle de kliniske undersøgelser ved denne indikation er af nyere dato, men en række nyere kliniske retningslinjer anbefaler amoxicillin til indikationen urinvejsinfektioner. CHMP kunne derfor godkende denne indikation for amoxicillin, men med krydshenvisning til supplerende oplysninger i punkt 4.4 om nødvendigheden af, at patogenet vides eller stærkt formodes at være følsomt for amoxicillin, hvilket havde baggrund i de stigende resistensrater.

Infektioner i de kvindelige kønsveje – parenteral formulering

Infektioner i de kvindelige kønsveje er både ætiologisk og klinisk meget forskelligartede. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde seks kliniske undersøgelser udført mellem 1975 og 1986 samt en nyere gennemgang af antibiotika ved postpartum-infektion. Den forelagte evidens var ikke af nyere dato, men viser, at amoxicillin med varierende resultat har været anvendt til behandling af en række forskellige genitale infektioner hos kvinder. I betragtning af de forskellige infektionssteder er dataene imidlertid utilstrækkelige til at underbygge disse mulige indikationer. Desuden støtter de nyere retningslinjer ikke anvendelse af amoxicillin til genitale infektioner såsom inflammatorisk bækken sygdom eller vaginose, hvortil der anbefales andre antibiotika. CHMP var derfor af den opfattelse, at denne indikation ikke længere var relevant for amoxicillin og burde slettes af produktinformationen i alle medlemsstater.

Gastrointestinale infektioner

Tyfus og paratyfus – orale formuleringer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde fire kliniske undersøgelser, hvor oralt amoxicillin blev sammenlignet med chloramphenicol eller ampicillin hos voksne og børn. Desuden forelagde indehaveren af markedsføringstilladelsen dels en åben undersøgelse hos 30 voksne, hvor amoxicillin (1 g amoxicillin fire gange dagligt) blev sammenlignet med chloramphenicol (1 g tre gange dagligt indtil defervescens, efterfulgt af 500 mg fire gange dagligt i en uge), dels en undersøgelse, der sammenlignede 3 g oralt amoxicillin dagligt med 2 g oralt amoxicillin indgivet sammen med 1 g probenecid til 8 patienter, og dels to åbne, ikke sammenlignende undersøgelser hos 12 og 7 patienter, der yderligere støttede anvendelsen ved denne indikation. Uanset den udbredte opfattelse af fluorquinoloner som det optimale behandlingsvalg til tyfus hos voksne anså CHMP fortsat amoxicillin for et egnet alternativ til behandling af tyfus i områder med høj forekomst af fluorquinolonresistens. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har kun forelagt et begrænset antal undersøgelser, men disse godtgør virkningen af amoxicillin, når bakteriens følsomhed kendes. Amoxicillin anbefales desuden som behandlingsvalg i flere nyere kliniske retningslinjer. Skønt amoxicillin ikke bør anvendes som empirisk behandling med denne indikation, konkluderede CHMP derfor, at indikationen bør opretholdes med krydshenvisning til punkt 4.4.

Infektioner i hud og underliggende væv

(Svær) dental absces med udbredt cellulitis – alle formuleringer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde fem randomiserede, dobbeltblindede undersøgelser, der var udført mellem 1981 og 1989 og sammenlignede amoxicillin med andre antibiotika, én åben undersøgelse, ni ikke-sammenlignende undersøgelser og en oversigtsartikel vedrørende forskellige akutte hudinfektioner. Derudover fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen fire kliniske undersøgelser udført mellem 1990 og 2005 hos patienter med dentoalveolære abscesser af forskellig sværhedsgrad og en audit af udfald vedrørende virkningen af forskellige antibiotika på udfaldet ved behandling af akut dentoalveolær infektion. Behandlingen af akutte hudinfektioner var effektiv hos 60-90 % af patienterne, afhængigt af undersøgelsen. Amoxicillin er et muligt valg til disse indikationer, men da de fleste tilfælde er forårsaget af stafylokokker eller streptokokker, behøves mere bredspektrede midler. I nyere retningslinjer (Public Health England guideline 2015, Infectious Diseases Society of America guidelines 2014 og Surgical Society Infections guideline 2011) anbefales andre antibiotika end amoxicillin til de fleste infektioner i hud og underliggende væv. CHMP fandt derfor ikke længere denne indikation hensigtsmæssig for amoxicillin. Amoxicillin, enten alene eller i kombination af metronidazol, blev derimod fundet effektivt til behandling af svære dentale infektioner i flere undersøgelser udført mellem 1990 og 2005. Flere retningslinjer anbefaler desuden amoxicillin som førstevalgsbehandling ved disse infektioner. CHMP kunne derfor godtage indikationen "*dental absces med udbredt cellulitis*" for den orale formulering og "*svær dental absces med udbredt cellulitis*" for den parenterale formulering.

Andre infektioner

Infektioner i ledproteser – alle formuleringer

Der er kun få veltilrettelagte, randomiserede, kontrollerede undersøgelser med sammenligning af forskellige antibiotika hos patienter. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde to små kliniske undersøgelser og fem retrospektive case-undersøgelser samt oversigtsartikler og retningslinjer. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde dels data, der tyder på, at penetrationen af amoxicillin i knoglerne er tilstrækkelig selv i inficeret væv, dels farmakokinetiske/farmakodynamiske data til støtte for anvendelsen af amoxicillin ved disse sygdomme. Den kliniske evidens er imidlertid meget begrænset. De få forelagte undersøgelser omfatter forskellige sygdomme, hvilket yderligere begrænser evidensen til støtte for hver sygdom. I nogle af undersøgelserne blev amoxicillin desuden kun anvendt som opfølgende behandling efter at andre antibiotika var anvendt intravenøst. Flere retrospektive undersøgelser peger dog på god virkning ved behandling af infektioner i ledproteser. Der er ikke mange retningslinjer for denne type infektion, men flere videnskabelige selskaber anbefaler amoxicillin som førstevalgsbehandling. CHMP fandt derfor denne indikation hensigtsmæssig.

Behandling og profylakse af endokarditis – alle formuleringer

Der findes kun meget få randomiserede undersøgelser, der har vurderet virkningen af antibiotisk profylakse ved infektiøs endokarditis. Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde en lang række ikke-kliniske undersøgelser udført mellem 1983 og 2007 til vurdering af amoxicillin til forebyggelse og behandling af endokarditis i dyremodeller. Der blev desuden forelagt tre undersøgelser af amoxicillin til forebyggelse af bakteræmi efter tandudtrækning: En åben undersøgelse og to case-undersøgelser af amoxicillin til behandling af endokarditis. Disse kliniske data er begrænsede, men underbygger virkningen af amoxicillin til forebyggelse af bakteræmi og til behandling af infektiøs endokarditis. Derudover fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen data fra anerkendte dyremodeller til underbygning af profylakse- og behandlingsindikationen. Brug af amoxicillin til profylakse af infektiøs endokarditis hos højrisikopatienter støttes af internationale retningslinjer, der nylig er ført ajour. Flere nationale retningslinjer støtter brugen af amoxicillin, også som førstevalg, til behandling og profylakse af endokarditis. CHMP var derfor af den opfattelse, at profylakseindikationen fortsat er hensigtsmæssig for alle formuleringer. På baggrund af sygdommens alvorlighed fandt CHMP imidlertid, at kun den

parenterale formulering var nyttig til behandling af endokarditis, hvilket er på linje med retningslinjerne fra European Society of Cardiology (ESC), American Heart Association (AHA), British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) og British Cardiac Society (BCS). Udvalget anmodede derfor om, at denne indikation slettes for den orale formulering.

Eradikation af *Helicobacter pylori* – orale formuleringer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har forelagt en række kontrollerede kliniske undersøgelser hos voksne og børn med amoxicillin, hovedsagelig i triplek-kombinationsbehandling som førstevalgsbehandling (9 undersøgelser, heraf én specifikt vedrørende børn, og én metaanalyse af 22 undersøgelser), andetvalgsbehandling (4 undersøgelser) og i mindre omfang tredjevalgsbehandling (1 undersøgelse), hvilket yderligere underbygges af ukontrollerede undersøgelser. Amoxicillin i triplek-kombinationsbehandling bevirkede en eradikationsrate på 80-85 % i de forskellige forelagte undersøgelser. Amoxicillin anbefales yderligere i flere retningslinjer (f.eks. fra American College of Gastroenterology og National Institute for Health and Care Excellence) i kombination med en protonpump hæmmer og clarithromycin. CHMP fandt virkningen af amoxicillin i triplek-kombinationsbehandling til eradikation af *Helicobacter pylori* tilfredsstillende påvist hos voksne og børn som førstevalgsbehandling og som redningsbehandling.

Lyme-sygdom – alle formuleringer

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde resultaterne af seks randomiserede, kontrollerede undersøgelser, hvor amoxicillin alene eller i kombination med probenecid 500 mg tre gange dagligt blev sammenlignet med andre antibiotika og placebo, samt en observationskohorteundersøgelse med amoxicillin hos børn og voksne udført mellem 1989 og 2008. Alle undersøgelserne vedrørte behandling af Lyme-sygdom type I (erythema migrans). Der er kun få kliniske undersøgelser, der vurderede antibiotisk behandling i sene stadier af Lyme-sygdom, men indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde tre undersøgelser af virkningen af amoxicillin til behandling af Lyme-sygdom i stadium II/III. Virkningsraterne for amoxicillin var omkring 80 %, som er sammenligneligt med de forskellige aktive kontrolbehandlinger i de forelagte undersøgelser. Behandling med amoxicillin nævnes yderligere i flere europæiske nationale og paneuropæiske konsensus- og evidensbaserede retningslinjer og for Lyme-sygdom, herunder dissemineret Lyme-sygdom og Lyme-arthritis. CHMP fandt, at denne indikation var underbygget med tilstrækkelige data.

Bakteriel meningitis – parenteral formulering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde farmakodynamiske og farmakokinetiske data i dyremodeller (én undersøgelse i rotter og én i kaniner), hos børn (fem undersøgelser) og voksne (to undersøgelser). Undersøgelserne viste god penetration af amoxicillin i cerebrospinalvæsken. Desuden fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen flere små kliniske undersøgelser hos børn og hos voksne foruden case-undersøgelser, der støtter virkningen af amoxicillin til behandling af bakteriel meningitis. De forelagte data viser, at amoxicillin er i stand til at penetrere inflammerede meninges hos børn og voksne. Der er ikke mange kliniske undersøgelser af god kvalitet, men de få kontrollerede og ukontrollerede undersøgelser viser virkningen af amoxicillin til behandling af bakteriel meningitis, navnlig når patogenet vides at være følsomt for amoxicillin. I betragtning af, at meningitis er en forholdsvis sjælden infektion, og at anvendelse af amoxicillin ved meningitis anbefales i flere retningslinjer, fandt CHMP, at de forelagte data som helhed støtter anvendelsen af amoxicillin til denne indikation.

Manifest eller formodet bakteræmi ved enhver af de ovennævnte infektioner – parenteral formulering

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde data, der viser, at amoxicillin opnår god vævspenetrations og er blevet anvendt til behandling af bakteræmi i forbindelse med en række af de godkendte indikationer. I mange oversigter og anbefalinger i litteraturen og i konsensus- og evidensbaserede behandlingsretningslinjer anses amoxicillin desuden for en vigtig behandlingsmulighed ved bakteriel meningitis hos voksne og børn. I betragtning af, at amoxicillin har været i brug i mange år og er indiceret til en bred række infektioner, fandt CHMP den ansøgte indikation tilfredsstillende

begrundet med de foreliggende data. Dette er på linje med tillægget til retningslinjerne for vurdering af lægemidler indiceret til behandling af bakterielle infektioner (EMA/CHMP/351889/2013).

Punkt 4.2 – Dosering og administration

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog harmoniserede doseringsanbefalinger, der var baseret på de anvendte doser i kliniske undersøgelser, underbygget af farmakodynamiske og farmakokinetiske data og i overensstemmelse med internationale, europæiske og nationale retningslinjer. Disse anbefalinger afspejler forskellene mellem medlemsstaterne hvad angår det fremherskende baggrundsniveau af resistens. I de forskellige nationale produktresuméer anbefales en dosering til voksne og børn over 40 kg på 250 mg-1 mg tre gange dagligt, hvilket udtrykkes forskelligt og er omfattet af den foreslåede harmoniserede dosering. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog at harmonisere den pædiatriske dosis anbefaling ved at anvende den hyppigst godkendte dosering i mg/kg (40-90 mg/kg/dag fordelt på flere doser).

Mange kliniske undersøgelser har vist, at amoxicillin er lige så effektivt og veltolereret når dagsdosis fordeles på to doser som på tre doser. På baggrund af farmakokinetikken anbefales den totale dagsdosis sædvanligvis fordelt på tre doser. Hos nogle patientgrupper (navnlig spædbørn og børn) kan der dog være compliance-problemer ved administration hver 8. time. Derfor er begge disse to mulige regimer angivet, så den ordinerende læge kan tilpasse doseringsregimet til patientens behov og forbedre compliance.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at angive dosisregime og behandlingsvarighed tabuleret for hver indikation – i overensstemmelse med retningslinjerne for vurdering af lægemidler indiceret til behandling af bakterielle infektioner (CPMP/EWP/558/95 rev. 2). Disse tabeller forudgås af generelle anbefalinger om faktorer, der skal tages i betragtning ved valg af dosis og behandlingsvarighed, med krydshenvisning til 4.4, og efterfølges af en henvisning til behandlingsretningslinjer for valg af dosering.

Der er særskilte dosis anbefalinger for de orale, parenterale og intramuskulære formuleringer til voksne og børn over 40 kg, til børn under 40 kg og til patienter med nedsat nyrefunktion, herunder dialysepatienter. Fra de parenterale og intramuskulære formuleringer er der desuden dosis anbefalinger for nyfødte over 4 kg op til 3 måneder og for præmature nyfødte på under 4 kg.

Punkt 4.3 – Kontraindikationer

Kun kontraindikationerne vedrørende overfølsomhed for det aktive stof (eller ethvert penicillin eller β -lactamantibiotikum) og hjælpestofferne er harmoniseret. Enkelte medlemsstater anvendte andre kontraindikationer: infektiøs mononukleose, kombination med methotrexat og akut lymfatisk leukæmi. CHMP konkluderede, at de tilknyttede risici måtte anses for at være tilstrækkeligt imødegået af ordlyden i andre afsnit af produktinformationen, hvorfor de blev slettet fra dette afsnit.

Punkt 4.4 – Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der var flere forskellige advarsler i kraft i alle medlemsstater (eller i alle undtagen en) med lidt forskellig ordlyd (hypersensitivitetsreaktioner, nyrefunktionsnedsættelse, krystalluri, hudreaktioner (bl.a. hos patienter med infektiøs mononukleose eller i antikoagulationsbehandling), overvækst af ikke-følsomme mikroorganismer, langvarig behandling), og markedsføringstilladelsesindehaverens harmoniseringsforslag kunne godtages. Der blev desuden foreslået en harmoniseret ordlyd til den advarsel om potentiel interferens med diagnostest, der i forvejen blev anvendt i fem medlemsstater, således at den blev gældende i alle medlemsstater, hvilket blev godkendt. Ligeledes harmoniseredes en række vigtige oplysninger om hjælpestoffer, som blev anvendt i nogle medlemsstater (natrium, aspartam, natriumbenzoat, lactose og sorbitol). CHMP anmodede om bibeholdelse af den advarsel, der blev anvendt i én medlemsstat, om mulig forekomst af krampeanfald ved behandling med høje doser,

nyreinsufficiens, krampeanfald i anamnesen, behandling for epilepsi eller meningeal skade, da β -lactamantibiotika har givet anledning til tilknyttede indberetninger såsom myoklonisk aktivitet og krampeanfald. Risikoen for Jarisch-Herxheimer-reaktion, når amoxicillin anvendes til behandling af Lyme-sygdom, er ligeledes medtaget i den harmoniserede produktinformation. I betragtning af resistensandelen blandt specifikke mikroorganismer tilføjes desuden en generel advarsel mod at anvende amoxicillin til behandling af visse typer infektioner, medmindre den patogene organisme er identificeret og vides eller med stor sandsynlighed antages at være følsom, med krydshenvisning til punkt 5.1 vedrørende detaljer om specifikke patogener.

Punkt 4.5 – Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

De fleste eksisterende angivelser i medlemsstaterne om interaktioner fandtes velunderbyggede (probenecid, allopurinol, tetracykliner, orale antikoagulantia, methotrexat), og den af markedsføringstilladelsesindehaveren foreslåede ordlyd blev godkendt af CHMP. Oplysningerne om mulig interaktion med orale kontraceptiva gennem indvirkning på tarmfloraen blev slettet. Dette fulgte den nylige anbefaling fra koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker (CMDh) om at slette denne interaktion fra produktinformationen for en lang række antibiotika, herunder amoxicillin (CMDh/326/2015, Rev.0). Aminopenicilliner kan reducere plasmakoncentrationen af sulfasalazin, en virkning, som undersøgelserne dog ikke viser for amoxicillin, og der blev ikke fundet relevante indberetninger i sikkerhedsdatabasen hos indehaveren af markedsføringstilladelsen. Det kunne derfor godkendes at slette denne oplysning. Interaktion med undersøgelser blev flyttet til punkt 4.4 i overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméer.

Punkt 4.6 – Fertilitet, graviditet og amning

Indholdet af dette punkt var det samme i alle medlemsstater, dog med lidt afvigende ordlyd. De foreliggende data fra dyr og mennesker tyder ikke på reproduktionstoksicitet. Den foreslåede ordlyd fra indehaveren af markedsføringstilladelsen blev godkendt med mindre præciseringer, og der blev anmodet om tilføjelse af de foreliggende oplysninger om virkning på fertilitet.

Punkt 4.7 – Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

I alle medlemsstater angives det i dette punkt konsekvent, at amoxicillin ikke påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Under dette punkt er dog anført kendte bivirkninger med indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dette er på linje med retningslinjerne for produktresuméer og blev godkendt af CHMP.

Punkt 4.8 – Bivirkninger

Markedsføringstilladelsesindehaveren har opført bivirkningerne fordelt på MedDRA-systemorganklasse i henhold til retningslinjerne for produktresuméer og ORD-skabelonen. Bivirkningerne er udledt af kliniske undersøgelser og overvågning efter markedsføring.

Punkt 4.9 – Overdosering

CHMP godtog markedsføringstilladelsesindehaverens forslag til en harmoniseret ordlyd, herunder oplysninger om mulige gastrointestinale symptomer og krystalluri med tilføjelse af den potentielle risiko for krampeanfald. Risikoen for udfældning i et blærekateter for den parenterale formulering blev ligeledes medtaget.

Punkt 5.1 – Farmakodynamiske egenskaber

Ordlyden vedrørende farmakoterapeutisk gruppe, virkningsmekanisme og ATC-kode blev harmoniseret. Listen over amoxicillin-følsomme organismer blev ajourført. Tabellen over afskærpingspunkter blev ført

ajour på grundlag af EUCAST (version 4) dateret 1. januar 2014. Også resistensmekanismen blev harmoniseret.

Punkt 5.2 – Farmakokinetiske egenskaber

Indehaveren af markedsføringstilladelsen ajourførte dette punkt i overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméer, hvilket blev godtaget af CHMP.

Punkt 5.3 – Prækliniske sikkerhedsdata

Da dette punkt ikke indgik i de nationale produktresuméer, foreslog markedsføringstilladelsesindehaveren en generel ordlyd, der afspejlede produktresuméet for den faste kombination amoxicillin/clavulansyre (EMA/H/A-30/979). Dette blev godtaget af CHMP med mindre ændringer.

Andre punkter i produktresuméet

Andre punkter i produktresuméet er blevet ajourført i overensstemmelse med den pågældende harmoniserede dokumentation om kvalitet i modul 3 og i overensstemmelse med den gældende QRD-skabelon. Punkt 1, 6.3 og 6.4 er kun delvis blevet harmoniseret, da udvalget fandt, at de bør tilpasses nationalt.

Etikettering

De foretagne ændringer af produktresuméet blev konsekvent afspejlet i etiketteringen, dog blev de fleste punkter overladt til national udarbejdelse.

Indlægsseddel

Indlægssedlen blev ændret i overensstemmelse med de foreslåede ændringer af produktresuméet. Der blev derudover foretaget mindre redaktionelle ændringer til forbedring af læsbarheden. Til indlægssedlerne for de forskellige formuleringer blev der forelagt brugertest og brobygningsrapporter eller begrundelse for ikke at fremlægge dem. Dette blev godkendt af CHMP.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede indbringelsen i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF
- udvalget behandlede de konstaterede divergenser for Amoxil og relaterede navne hvad angår indikationer, dosering, kontraindikationer, særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen samt de øvrige punkter i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen
- udvalget gennemgik de af markedsføringstilladelsesindehaveren forelagte data til underbygning af den foreslåede harmonisering af produktinformationen, herunder kliniske undersøgelser, åbne undersøgelser, litteraturundersøgelser og oversigtsartikler samt evidens- og konsensusbaserede retningslinjer. Udvalget tog endvidere anvisningerne fra arbejdsgruppen vedrørende infektionssygdomme i betragtning
- derudover gennemgik udvalget markedsføringstilladelsesindehaverens dokumentation af det påtænkte harmoniserede afsnit om kvalitet (modul 3)
- udvalget godtog den harmonisering af produktresuméet, etiketteringen, indlægssedlen og kvalitetsdokumentationen i modul 3, der er foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelse

anbefalede CHMP ændring af betingelserne for de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægssedler fremgår af bilag III for Amoxil og relaterede navne (se bilag I)

konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for Amoxil og relaterede navne fortsat er positivt under forudsætning af de vedtagne ændringer af produktinformationen.