

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Amoxil και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε Παράρτημα Ι)

Το Amoxil περιέχει αμοξυκιλλίνη (υπό μορφή νιτρικής αμοξυκιλλίνης ή τριυδρικής αμοξυκιλλίνης), η οποία είναι ένα μεσαίου φάσματος βακτηριολυτικό αντιβιοτικό β-λακτάμης και χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων οι οποίες προκαλούνται από ευαίσθητους σε αυτό μικροοργανισμούς. Η αμοξυκιλλίνη αποκλείει τις τρανσπεπτιδάσες, οι οποίες είναι πενικιλινο-δεσμευτικές πρωτεΐνες, παρεμποδίζοντας τον σχηματισμό σταυροδεσμών με την πεπτιδογλυκάνη κατά τη σύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος σε αμφοτέρους τους αρνητικούς και θετικούς κατά Gram οργανισμούς. Η πεπτιδογλυκάνη αποτελεί δομικό συστατικό του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος και συμβάλλει στη διατήρηση του σχήματος και της ακεραιότητας του βακτηριακού κυττάρου. Η αναστολή της σύνθεσης της πεπτιδογλυκάνης εξασθενίζει την κυτταρική δομή, προκαλώντας κατ' επέκταση λύση του κυττάρου και θάνατο του βακτηρίου.

Το Amoxil χορηγείται από το στόμα και διά της παρεντερικής οδού σε παιδιά και ενήλικες για τη θεραπεία πολλών κοινών λοιμώξεων, όπως οι λοιμώξεις των οστών/αρθρώσεων, του δέρματος/των μαλακών μοριών και του ουροποιητικού, του αναπνευστικού, του γαστρεντερικού και του γεννητικού συστήματος.

Το πρώτο προϊόν που περιείχε αμοξυκιλλίνη εγκρίθηκε το 1972. Έκτοτε, το Amoxil έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ μέσω εθνικών διαδικασιών. Επί του παρόντος είναι εγκεκριμένο σε 12 κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ). Το Amoxil έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη υπό μορφή 17 διαφορετικών σκευασμάτων: καψάκια σε δύο περιεκτικότητες (250 mg και 500 mg), δισκία για διασπορά σε δύο περιεκτικότητες (750 mg και 1 g), κόνις για πόσιμο εναιώρημα σε τέσσερις περιεκτικότητες (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), κόνις σε σακουλάκια για πόσιμο εναιώρημα σε τέσσερις περιεκτικότητες (250, 500, 1 g και 3 g) και κόνις 125 mg/1,25 ml για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση διά της ενδοφλέβιας ή της ενδομυϊκής οδού (IV/IM) σε τέσσερις περιεκτικότητες ή μέσω και των δύο οδών (250 mg (ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή, IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM και IM) και 2 g (IV)).

Λόγω των αποκλινοσών εθνικών αποφάσεων που έλαβαν τα κράτη μέλη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για τα προαναφερθέντα προϊόντα (και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες τους), η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κοινοποίησε στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων την κίνηση επίσημης διαδικασίας παραπομπής, βάσει του άρθρου 30 της οδηγίας 2001/83/EK, με σκοπό να διευθετήσει τις αποκλίσεις μεταξύ των εθνικά εγκεκριμένων πληροφοριών προϊόντος και, κατ' επέκταση, να εναρμονίσει τις αποκλίνουσες πληροφορίες προϊόντος σε ολόκληρη την ΕΕ.

Κατόπιν αιτήματος του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), αντικείμενο της διαδικασίας αποτέλεσε και η εναρμόνιση των εγγράφων τεκμηρίωσης της ποιότητας του προϊόντος (ενότητα 3).

Ζητήματα ποιότητας

Για τη δραστική ουσία (νιτρική αμοξυκιλλίνη ή τριυδρική αμοξυκιλλίνη) και τα διάφορα σκευάσματα του τελικού προϊόντος που περιέχει την ουσία υποβλήθηκε εναρμονισμένος φάκελος. Κατόπιν της συγκεκριμένης διαδικασίας εναρμόνισης, η ενότητα 3 επικαιροποιήθηκε και αναθεωρήθηκε σε μεγάλο βαθμό προκειμένου να συμπεριληφθούν δεδομένα τα οποία προέκυψαν μετά τη χορήγηση της πρώτης άδειας κυκλοφορίας. Η παρασκευή και ο έλεγχος τόσο της δραστικής ουσίας όσο και του τελικού προϊόντος συμμορφώνονται προς τις κατευθυντήριες γραμμές της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) και της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση των Διαδικασιών για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα Ανθρώπινης Χρήσης (ICH). Η ποιότητα του προϊόντος κρίνεται ικανοποιητική.

Κλινικές πτυχές

Για την τεκμηρίωση των προτεινόμενων εναρμονισμένων πληροφοριών προϊόντος, ο ΚΑΚ υπέβαλε κλινικές μελέτες περιορισμένης έκτασης οι οποίες διεξήχθησαν στο πλαίσιο της αρχικής κλινικής ανάπτυξης της χορηγούμενης από το στόμα και διά της παρεντερικής οδού αμοξυκιλλίνης, πολυάριθμες κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν έκτοτε, κυρίως από ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες και μεμονωμένα άτομα, και μελέτες που έχουν δημοσιευθεί σε επιστημονικές επιθεωρήσεις. Ο ΚΑΚ έλαβε υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα, συστάσεις από πρόσφατες ευρωπαϊκές ή εθνικές κατευθυντήριες γραμμές συνταγογράφησης οι οποίες εκδόθηκαν κατόπιν επιστημονικής τεκμηρίωσης και συναίνεσης της επιστημονικής κοινότητας για τη χρήση της αμοξυκιλλίνης στις αιτούμενες ενδείξεις. Επίσης, ο ΚΑΚ έλαβε υπόψη τις κατευθυντήριες γραμμές CPMP/EWP/558/95 rev 2 και EMA/CHMP/351889/2013 της CHMP σχετικά με την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που ενδείκνυνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων, μαζί με τις προσθήκες τους. Ο ΚΑΚ έλαβε επίσης υπόψη την κατευθυντήρια γραμμή για την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και εφάρμοσε το ισχύον πρότυπο της επιτροπής ελέγχου ποιότητας των εγγράφων. Η CHMP εξέτασε το σύνολο των δεδομένων και ζήτησε τη γνώμη της ομάδας εργασίας για τις λοιμώδεις νόσους σχετικά με την προτεινόμενη εναρμόνιση των πληροφοριών προϊόντος. Στη συνέχεια συνοψίζονται τα βασικά σημεία που εξετάστηκαν στο πλαίσιο της εναρμόνισης των διαφόρων παραγράφων της ΠΧΠ.

Παράγραφος 4.1 - Θεραπευτικές ενδείξεις

Ο ΚΑΚ υπέβαλε ένα σύνολο προτάσεων εναρμόνισης των διαφόρων ενδείξεων που είναι εγκεκριμένες στα κράτη μέλη. Εντούτοις, δεν ελήφθησαν υπόψη οι προτάσεις που αφορούσαν εγκεκριμένες μεμονωμένες ενδείξεις γενικής διατύπωσης (π.χ. λοιμώξεις που προκαλούνται από οργανισμούς ευαίσθητους στην αμοξυκιλλίνη) . Σε αρχικό στάδιο της διαδικασίας, ο ΚΑΚ πρότεινε τη διαγραφή ορισμένων ενδείξεων για τις οποίες η αμοξυκιλλίνη έχει παύσει να θεωρείται κατάλληλη. Ως εκ τούτου, οι ενδείξεις αυτές δεν εξετάζονται στην έκθεση. Συγκεκριμένα, πρόκειται για τη βρογχίτιδα, την οξεία πνευμονοπάθεια, την ουρηθρίτιδα, τη γονοκκοκική λοίμωξη, τις λοιμώξεις των ανδρικών γεννητικών οργάνων, τη γονόρροια, την εντερίτιδα συνοδευόμενη από βακτηριαίμια, τις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις όπως η περιτονίτιδα, η χολοκυστίτιδα και η οξεία χολαγγειίτιδα, καθώς και τις σοβαρές λοιμώξεις που προκαλούνται από τον αιμόφιλο της γρίπης. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της CHMP, οι ενδείξεις πρέπει να περιγράφουν συγκεκριμένες μορφές κλινικής λοίμωξης για τις οποίες η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική. Κατά συνέπεια, ενδείξεις όπως οι λοιμώξεις της ανώτερης ή κατώτερης αναπνευστικής οδού παύουν να είναι αποδεκτές και πρέπει να συγκεκριμενοποιηθούν περαιτέρω από τον ΚΑΚ. Για την ενθάρρυνση της υπεύθυνης χρήσης αντιβακτηριακών παραγόντων και την παρότρυνση των συνταγογράφων να λαμβάνουν υπόψη τυχόν εθνικές ή τοπικές οδηγίες ή συστάσεις σχετικά με τον ενδεδειγμένο τρόπο χρήσης των αντιβακτηριακών παραγόντων, πρέπει για όλες τις ενδείξεις να προστεθεί στη συγκεκριμένη παράγραφο η ακόλουθη πρόταση: *«Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην επίσημη καθοδήγηση σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων»*. Επιπλέον, στην αρχή της παραγράφου προστίθεται παραπομπή στις παραγράφους 4.2., 4.4 και 5.1 προκειμένου να επισημανθεί ειδικότερα ότι *«η αμοξυκιλλίνη δεν είναι κατάλληλη για τη θεραπεία ορισμένων τύπων λοιμώξεων, εκτός εάν για το παθογόνο υπάρχει ήδη τεκμηρίωση και είναι γνωστή η ευαισθησία του ή εάν υπάρχει μεγάλη πιθανότητα θεραπείας από το παθογόνο με την αμοξυκιλλίνη»*.

Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

Η ένδειξη *«λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος»* είναι εγκεκριμένη σε όλες τις χώρες στις οποίες έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας το Amoxil. Ωστόσο, λόγω της γενικότητάς της δεν είναι πλέον

αποδεκτή. Η CHMP έκανε δεκτή την πρόταση του ΚΑΚ για αντικατάστασή της με συγκεκριμένους όρους, όπως περιγράφεται αναλυτικά στη συνέχεια.

Οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα - πόσιμα σκευάσματα

Ο ΚΑΚ υπέβαλε διάφορες κλινικές μελέτες σύγκρισης της αμοξυκιλλίνης με εικονικό φάρμακο ή άλλα αντιβιοτικά, στις οποίες μετείχαν ενήλικες και παιδιά κατά το διάστημα 1986-1999, συστάσεις από ομάδες κατάρτισης κατευθυντήριων γραμμών και μετα-αναλύσεις οι οποίες υποστηρίζουν τη χρήση της αμοξυκιλλίνης σε ενήλικες και παιδιά με παραρρινοκολπίτιδα. Η θεραπεία με αμοξυκιλλίνη κατέγραψε σε γενικές γραμμές υψηλά ποσοστά κλινικής και βακτηριολογικής απόκρισης (περίπου 90%), η δε αποτελεσματικότητά της ήταν παρόμοια με την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών με τα οποία συγκρίθηκε. Η CHMP ήταν της άποψης ότι η αμοξυκιλλίνη παραμένει αποτελεσματική θεραπεία για την οξεία βακτηριακή παραρρινοκολπίτιδα.

Οξεία μέση ωτίτιδα - πόσιμα σκευάσματα

Ο ΚΑΚ υπέβαλε κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν στον παιδιατρικό πληθυσμό μεταξύ του 1986 και του 2005, περιλαμβανομένων συγκριτικών δοκιμών με μακρολίδες και κεφαλοσπορίνες, καθώς και συστάσεις διαφόρων ομάδων κατάρτισης κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας από τις ΗΠΑ και την ΕΕ οι οποίες υποστηρίζουν τη χρήση της αμοξυκιλλίνης στην «οξεία μέση ωτίτιδα». Στις περισσότερες μελέτες, η αποτελεσματικότητα με τη χρήση σχημάτων μεταβλητής δόσης από 40 mg/kg/ημέρα έως 90 mg/kg/ημέρα ανήλθε σε ποσοστό της τάξης του 90%. Παρότι οι κλινικές μελέτες σε ενήλικες με οξεία μέση ωτίτιδα είναι λιγοστές, λόγω της ομοιότητας της παραρρινοκολπίτιδας στους ενήλικες και της οξείας μέσης ωτίτιδας ως προς τη βακτηριολογική αιτιολογία και την παθογένεση, τα κλινικά δεδομένα που αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της αμοξυκιλλίνης στη θεραπεία της οξείας βακτηριακής παραρρινοκολπίτιδας μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας της αμοξυκιλλίνης στη θεραπεία ενηλίκων με οξεία μέση ωτίτιδα. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η αμοξυκιλλίνη αποτελεί κατάλληλη θεραπευτική επιλογή για την οξεία μέση ωτίτιδα τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

Οξεία στρεπτοκοκκική αμυγδαλίτιδα και φαρυγγίτιδα - πόσιμα σκευάσματα

Ο ΚΑΚ υπέβαλε κλινικές μελέτες στις οποίες μετείχαν ενήλικες και παιδιά κατά το διάστημα 1993-2008, καθώς και συστάσεις από ομάδες κατάρτισης κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας, οι οποίες υποστηρίζουν τη χρήση της αμοξυκιλλίνης στην αμυγδαλίτιδα και στη φαρυγγίτιδα, ιδίως στις περιπτώσεις που οι λοιμώξεις αυτές οφείλονται σε β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο ομάδας Α (GABHS). Στις περισσότερες δοκιμές, η αποτελεσματικότητα με τη χρήση σχημάτων μεταβλητής δόσης κυμάνθηκε σε ποσοστό 90% και ήταν συγκρίσιμη με την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων σύγκρισης. Αρκετές εθνικές κατευθυντήριες γραμμές και διεθνείς οργανισμοί, όπως η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, συνιστούν την αμοξυκιλλίνη ως πρώτη ή δεύτερη γραμμή θεραπείας της στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας. Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε ότι η αμοξυκιλλίνη παραμένει έγκυρη θεραπευτική επιλογή για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Σοβαρές λοιμώξεις του αυτιού, της μύτης και του λάρυγγα (όπως μαστοειδίτιδα, περιαμυγδαλικές λοιμώξεις, επιγλωττίτιδα και παραρρινοκολπίτιδα συνοδευόμενες από σοβαρές συστηματικές ενδείξεις και συμπτώματα) - Παρεντερικό σκεύασμα

Η αυξανόμενη αντοχή του *H. influenzae* και του *M. catarrhalis* (λόγω της παραγωγής β-λακταμασών) και του *S. pneumoniae* και του *H. influenzae* στην αμοξυκιλλίνη (λόγω αλλαγών στη θέση δέσμευσης των πρωτεϊνών) αύξησε τον κίνδυνο της θεραπευτικής αστοχίας, με αποτέλεσμα να αντενδείκνυται η χρήση της αμοξυκιλλίνης ως εμπειρικής θεραπείας για αυτές τις λοιμώξεις. Η CHMP ήταν της άποψης ότι η ευαισθησία του μικροοργανισμού στην αμοξυκιλλίνη πρέπει να επιβεβαιώνεται μέσω εργαστηριακών εξετάσεων πριν από την έναρξη της θεραπείας και ζήτησε τη συμπερίληψη σχετικής προειδοποίησης στην παράγραφο 4.4 (καθώς και την προσθήκη σχετικής παραπομπής στην παράγραφο 4.1). Η CHMP έκρινε ότι

η χορήγηση διά της παρεντερικής οδού ενδείκνυται για τις πιο σοβαρές λοιμώξεις του αυτιού, της μύτης και του λάρυγγα.

Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος

Η ένδειξη «*λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος*» είναι εγκεκριμένη σε όλες τις χώρες στις οποίες έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας το Amoxil. Εντούτοις, λόγω της γενικότητάς της δεν είναι πλέον αποδεκτή και η CHMP έκανε δεκτή την πρόταση του ΚΑΚ για αντικατάστασή της με συγκεκριμένους όρους, όπως περιγράφεται αναλυτικά στη συνέχεια.

Οξείες εξάρσεις χρόνιας βρογχίτιδας (AECB) - όλα τα σκευάσματα

Ο ΚΑΚ υπέβαλε επτά κλινικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν μεταξύ 1989 και 2001, καθώς και συστάσεις διαφόρων ομάδων κατάρτισης κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας οι οποίες υποστηρίζουν τη χρήση της αμοξικιλίνης στις οξείες εξάρσεις της χρόνιας βρογχίτιδας. Στις κλινικές δοκιμές διαπιστώθηκε ότι τα ποσοστά απόκρισης στην αμοξικιλίνη, είτε με δόση 1.000 mg δύο φορές την ημέρα είτε με δόση 500 mg δύο ή τρεις φορές την ημέρα, είναι παρόμοια με τα ποσοστά απόκρισης των φαρμάκων σύγκρισης (κλινικά μικροβιολογικά αποτελέσματα επιτυχή σε ποσοστό $\geq 81\%$ και $\geq 85\%$ των ασθενών αντιστοίχως). Σε πολλές εθνικές και ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές η αμοξικιλίνη συνιστάται ως μία μεταξύ διαφόρων θεραπευτικών επιλογών για τις οξείες εξάρσεις της χρόνιας βρογχίτιδας σε ενήλικες ασθενείς με αυξημένη δύσπνοια, αυξημένη παραγωγή πτυέλων και αυξημένη παραγωγή πύου ή σε περίπτωση παροξυσμού σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι η συγκεκριμένη ένδειξη είναι αποδεκτή.

Πνευμονία της κοινότητας (CAP) - όλα τα σκευάσματα

Ο ΚΑΚ υπέβαλε κλινικές μελέτες στις οποίες μετείχαν ενήλικες και παιδιά κατά την περίοδο 1992-2008, καθώς και συστάσεις διαφόρων ομάδων κατάρτισης κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας οι οποίες υποστηρίζουν τη χρήση της αμοξικιλίνης στην πνευμονία της κοινότητας. Η θεραπεία με αμοξικιλίνη από το στόμα σε δόση 1.000 mg τρεις φορές την ημέρα ή 500 mg τρεις φορές την ημέρα για 7 έως 10 ημέρες είχε παρόμοια αποτελέσματα με άλλα αντιβιοτικά, με τα ποσοστά κλινικής απόκρισης να κυμαίνονται μεταξύ 86% και 90% και τα ποσοστά βακτηριολογικής απόκρισης μεταξύ 82% και 92%. Στις παιδιατρικές μελέτες που υποβλήθηκαν, η αποτελεσματικότητα της αμοξικιλίνης ήταν παρόμοια με την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων σύγκρισης και ενίοτε μεγαλύτερη όταν χορηγήθηκαν υψηλότερες δόσεις, τα δε ποσοστά απόκρισης στην αμοξικιλίνη ήταν παρόμοια με εκείνα των ενηλίκων. Τα αποτελέσματα του παρεντερικού σκευάσματος ήταν παρόμοια με εκείνα του πόσιμου σκευάσματος. Η χρήση της αμοξικιλίνης στη θεραπεία αναπνευστικών λοιμώξεων αποτυπώνεται και σε πολλές εθνικές και ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές οι οποίες συνιστούν την εμπειρική θεραπεία με αμοξικιλίνη για ενήλικες και παιδιά με πνευμονία της κοινότητας. Η CHMP έκρινε ότι οι μελέτες αυτές αποδεικνύουν ότι η αμοξικιλίνη παραμένει αποτελεσματική θεραπεία για την πνευμονία της κοινότητας.

Λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος

Η ένδειξη «*λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος*» είναι εγκεκριμένη σε όλες τις χώρες στις οποίες έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας το Amoxil. Ωστόσο, η γενική αυτή διατύπωση χρησιμοποιείται μόνο σε 7 χώρες. Η CHMP έκρινε αποδεκτή την πρόταση του ΚΑΚ αφότου ο τελευταίος προσδιόρισε δεόντως το σημείο της λοίμωξης, όπως περιγράφεται αναλυτικά στη συνέχεια για τα παρεντερικά και τα πόσιμα σκευάσματα.

Οξεία κυστίτιδα, ασυμπτωματική βακτηριουρία κατά την εγκυμοσύνη και οξεία πυελονεφρίτιδα - όλα τα σκευάσματα

Ο ΚΑΚ υπέβαλε κλινικές μελέτες της χορηγούμενης από το στόμα και διά της παρεντερικής οδού αμοξυκιλλίνης στις οποίες μετείχαν παιδιά και ενήλικες, περιλαμβανομένων εγκύων γυναικών, κατά την περίοδο 1973-1993, καθώς και συστάσεις διαφόρων ομάδων κατάρτισης κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας οι οποίες υποστηρίζουν τη χρήση της αμοξυκιλλίνης σε αυτές τις ενδείξεις. Σε γενικές γραμμές, τα ποσοστά ίασης ήταν χαμηλότερα από ό,τι σε άλλες ενδείξεις, η δε συχνότητα υποτροπής και επανεμφάνισης ήταν υψηλή. Παρόλα αυτά, τα ποσοστά ίασης αυξήθηκαν όταν αυξήθηκε η διάρκεια της θεραπείας (7-10 ημέρες), όπως και στις περιπτώσεις που οι παθογόνοι οργανισμοί ήταν ευαίσθητοι στην αμοξυκιλλίνη. Αν και οι κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν για αυτήν την ένδειξη δεν είναι πρόσφατες, υπάρχουν πρόσφατες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές οι οποίες συνιστούν τη χρήση της αμοξυκιλλίνης για λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Κατά συνέπεια, η ΣΜΗΡ διατύπωσε την άποψη ότι η αμοξυκιλλίνη ενδείκνυται για τη συγκεκριμένη ένδειξη, όμως λόγω των προοδευτικά αυξανόμενων ποσοστών αντοχής, ζήτησε την προσθήκη παραπομπής στην παράγραφο 4.4 για συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη διερεύνησης ή εξακρίβωσης της ευαισθησίας του παθογόνου στην αμοξυκιλλίνη πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Λοιμώξεις των γυναικείων γεννητικών οργάνων - παρεντερικό σκεύασμα

Οι λοιμώξεις των γυναικείων γεννητικών οργάνων παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία τόσο από άποψη κλινικής εικόνας όσο και αιτιολογίας. Ο ΚΑΚ υπέβαλε έξι κλινικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν μεταξύ 1975 και 1986, καθώς και μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται σε επιλόχειες λοιμώξεις. Από τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, αν και δεν είναι πρόσφατα, προκύπτει ότι η αμοξυκιλλίνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία διαφόρων λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων με ποικίλα αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, τα διαθέσιμα δεδομένα για τα διάφορα σημεία λοίμωξης δεν επαρκούν για την τεκμηρίωση των πιθανών αυτών ενδείξεων. Επιπλέον, στις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές δεν υποστηρίζεται η χρήση της αμοξυκιλλίνης για τις λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων όπως η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου ή η κολπίτιδα, αλλά συνιστώνται άλλα αντιβιοτικά. Κατά συνέπεια, η ΣΜΗΡ διατύπωσε την άποψη ότι η ένδειξη αυτή παύει να είναι συναφής προς την αμοξυκιλλίνη και πρέπει να διαγραφεί από τις πληροφορίες προϊόντος σε όλα τα κράτη μέλη.

Γαστρεντερικές λοιμώξεις

Τυφοειδής και παρατυφοειδής πυρετός - πόσιμα σκευάσματα

Ο ΚΑΚ υπέβαλε 4 κλινικές δοκιμές σύγκρισης της αποτελεσματικότητας της πόσιμης αμοξυκιλλίνης με χλωραμφενικόλη ή αμπικιλίνη σε ενήλικες και παιδιά. Επιπλέον, για την στήριξη της συγκεκριμένης ένδειξης ο ΚΑΚ υπέβαλε μια ανοιχτή μελέτη σύγκρισης της αμοξυκιλλίνης (1 g αμοξυκιλλίνης τέσσερις φορές την ημέρα) με τη χλωραμφενικόλη (1 g τρεις φορές την ημέρα έως την επίτευξη απυρεξίας ακολουθούμενο από 500 mg τέσσερις φορές την ημέρα για μία εβδομάδα) σε 30 ενήλικες, μια μελέτη σύγκρισης της αποτελεσματικότητας των 3 g πόσιμης αμοξυκιλλίνης την ημέρα με 2 g πόσιμης αμοξυκιλλίνης σε συνδυασμό με 1 g προβενεσίδης σε 8 ασθενείς, καθώς και δύο ανοιχτές, μη συγκριτικές μελέτες με 12 και 7 ασθενείς. Η ΣΜΗΡ ήταν της γνώμης ότι, αν και οι φθοριοκινολόνες θεωρούνται εν πολλοίς ως η βέλτιστη επιλογή για τη θεραπεία του τυφοειδούς πυρετού στους ενήλικες, σε περιοχές με υψηλά ποσοστά αντοχής στις φθοριοκινολόνες η αμοξυκιλλίνη εξακολουθεί να αποτελεί πρόσφορη εναλλακτική επιλογή για τη θεραπεία του τυφοειδούς πυρετού. Αν και λιγοστές, οι μελέτες που υπέβαλε ο ΚΑΚ αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της αμοξυκιλλίνης σε περιπτώσεις γνωστής ευαισθησίας του βακτηρίου σε αυτήν. Επιπλέον, η αμοξυκιλλίνη συνιστάται ως θεραπευτική επιλογή από αρκετές πρόσφατες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές. Κατά συνέπεια, παρότι η αμοξυκιλλίνη αντενδείκνυται ως

εμπειρική θεραπεία για αυτήν την ένδειξη, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ένδειξη πρέπει να διατηρηθεί με την προσθήκη παραπομπής στην παράγραφο 4.4.

Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων

(Σοβαρό) οδοντικό απόστημα με εξαπλούμενη κυτταρίτιδα -όλα τα σκευάσματα

Ο ΚΑΚ υπέβαλε πέντε τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές δοκιμές οι οποίες διενεργήθηκαν κατά την περίοδο 1981-1989 για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας της αμοξυκιλλίνης με την αποτελεσματικότητα άλλων αντιβιοτικών, μία ανοιχτή μελέτη, 9 μη συγκριτικές μελέτες και μια ανασκόπηση ασθενών με σοβαρές οξείες λοιμώξεις του δέρματος. Επιπλέον, ο ΚΑΚ υπέβαλε 4 κλινικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν κατά την περίοδο 1990-2005 σε ασθενείς με οδοντοφατνιακά αποστήματα ποικίλου βαθμού σοβαρότητας, καθώς και έναν έλεγχο έκβασης για την εξακρίβωση της επίδρασης διαφόρων ειδών αντιβιοτικής αγωγής στην έκβαση της θεραπείας της οξείας οδοντοφατνιακής λοίμωξης. Η θεραπεία ήταν αποτελεσματική στο 60-90% των ασθενών με οξεία λοίμωξη του δέρματος, ανάλογα με τη μελέτη. Η αμοξυκιλλίνη μπορεί να αποτελεί θεραπευτική επιλογή για αυτές τις ενδείξεις, όμως οι περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε *σταφυλόκοκκους* ή *στρεπτόκοκκους* και συνεπώς απαιτούνται παράγοντες με ευρύτερο φάσμα δραστηριότητας. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες γραμμές (Public Health England guideline 2015, Infectious Diseases Society of America guidelines 2014 και Surgical Society Infections guideline 2011), για τη θεραπεία της πλειονότητας των λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων συνιστώνται άλλα αντιβιοτικά και όχι η αμοξυκιλλίνη. Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε ότι η αμοξυκιλλίνη παύει να είναι κατάλληλη για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Παρόλα αυτά, σε διάφορες μελέτες που διενεργήθηκαν μεταξύ του 1990 και του 2005, διαπιστώθηκε ότι η αμοξυκιλλίνη, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη, είναι αποτελεσματική στη θεραπεία σοβαρών οδοντικών λοιμώξεων. Εξάλλου, πολλές κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν τη χρήση αμοξυκιλλίνης ως πρώτη επιλογή για τις συγκεκριμένες λοιμώξεις. Κατά συνέπεια, η ένδειξη «*οδοντικό απόστημα με εξαπλούμενη κυτταρίτιδα*» για το πόσιμο σκεύασμα και «*σοβαρό οδοντικό απόστημα με εξαπλούμενη κυτταρίτιδα*» για το παρεντερικό σκεύασμα κρίθηκαν αποδεκτές από τη CHMP.

Άλλες λοιμώξεις

Λοιμώξεις προσθετικών αρθρώσεων - όλα τα σκευάσματα

Μεταξύ των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που διενεργήθηκαν για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων αντιβιοτικών στους ασθενείς λιγοστές είναι εκείνες που χαρακτηρίζονται από κατάλληλο σχεδιασμό. Ο ΚΑΚ υπέβαλε δύο κλινικές μελέτες μικρής έκτασης και πέντε αναδρομικές μελέτες περιπτώσεων, καθώς και ανασκοπήσεις και κατευθυντήριες γραμμές. Υπέβαλε επίσης δεδομένα που υποστηρίζουν την ικανοποιητική διείσδυση της αμοξυκιλλίνης στο οστό, ακόμη και όταν ο ιστός είναι μολυσμένος, καθώς και φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα για την υποστήριξη της χρήσης της αμοξυκιλλίνης σε αυτές τις παθήσεις. Παρόλα αυτά, τα κλινικά δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα. Ο μικρός αριθμός μελετών που υποβλήθηκε περιλαμβάνει διάφορες παθήσεις, με συνέπεια να μειώνονται ακόμη περισσότερο τα δεδομένα προς στήριξη της κάθε πάθησης. Επιπλέον, σε ορισμένες μελέτες η αμοξυκιλλίνη χρησιμοποιήθηκε μόνο ως συμπληρωματική θεραπεία μετά την ενδοφλέβια χορήγηση άλλων αντιβιοτικών. Παρόλα αυτά, αρκετές αναδρομικές μελέτες υποδεικνύουν ικανοποιητική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία των λοιμώξεων των προσθετικών αρθρώσεων. Αν και για τις συγκεκριμένες λοιμώξεις δεν υπάρχουν πολλές κατευθυντήριες γραμμές, αρκετές επιστημονικές οργανώσεις συνιστούν την αμοξυκιλλίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι η συγκεκριμένη ένδειξη είναι αποδεκτή.

Θεραπεία και προφύλαξη από την ενδοκαρδίτιδα - όλα τα σκευάσματα

Δεν υπάρχουν πολλές τυχαίοποιημένες δοκιμές που αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της προφύλαξης από τη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα με αντιβιοτικά. Ο ΚΑΚ υπέβαλε πολλές μη κλινικές μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της αμοξυκιλλίνης στην πρόληψη και τη θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας σε μοντέλα ζώων, οι οποίες διενεργήθηκαν κατά την περίοδο 1983-2007. Επιπλέον, ο ΚΑΚ υπέβαλε τρεις μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αμοξυκιλλίνης στην πρόληψη της βακτηριαιμίας μετά από εξαγωγή δοντιών, μια ανοιχτή μελέτη και δύο περιπτώσιολογικές μελέτες της αμοξυκιλλίνης στη θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας. Τα κλινικά αυτά δεδομένα, μολονότι περιορισμένα, υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της αμοξυκιλλίνης στην πρόληψη της βακτηριαιμίας και στη θεραπεία της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Για την τεκμηρίωση των ενδείξεων της προφύλαξης και της θεραπείας, ο ΚΑΚ υπέβαλε επίσης δεδομένα από αναγνωρισμένα μοντέλα ζώων. Πρόσφατα επικαιροποιημένες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές υποστηρίζουν τη χρήση της αμοξυκιλλίνης για την προφύλαξη από τη λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Η χρήση της αμοξυκιλλίνης, μεταξύ άλλων ως θεραπείας πρώτης επιλογής για την αντιμετώπιση και την προφύλαξη από την ενδοκαρδίτιδα, υποστηρίζεται και από αρκετές εθνικές κατευθυντήριες γραμμές. Κατά συνέπεια, η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι η ένδειξη της προφύλαξης εξακολουθεί να είναι κατάλληλη για όλα τα σκευάσματα. Ωστόσο, η CHMP έκρινε ότι, λόγω της σοβαρότητας της πάθησης και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC), της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας (AHA), της Βρετανικής Εταιρείας Αντιμικροβιακής Χημειοθεραπείας (BSAC) και της Βρετανικής Καρδιολογικής Εταιρίας (BCS), μόνο το παρεντερικό σκευάσμα είναι χρήσιμο για τη θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας και, ως εκ τούτου, ζήτησε τη διαγραφή της ένδειξης από τις πληροφορίες του πόσιμου σκευάσματος.

Εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*Helicobacter pylori*) – πόσιμα σκευάσματα

Ο ΚΑΚ υπέβαλε διάφορες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές τριπλής θεραπείας ενηλίκων και παιδιών με αμοξυκιλλίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής (9 δοκιμές, εκ των οποίων μία ειδικά σε παιδιά και μια μετα-ανάλυση 22 μελετών), δεύτερης γραμμής (4 δοκιμές) και, σε μικρότερο βαθμό, τρίτης γραμμής (1 δοκιμή), οι οποίες υποστηρίχθηκαν περαιτέρω από μη ελεγχόμενες μελέτες. Στις διάφορες μελέτες που υποβλήθηκαν, τα ποσοστά εκρίζωσης που επιτεύχθηκαν με την αμοξυκιλλίνη στο πλαίσιο τριπλής θεραπείας κυμαίνονται μεταξύ 80-85%. Επιπλέον, η αμοξυκιλλίνη συνιστάται από αρκετές κατευθυντήριες γραμμές (π.χ. American College of Gastroenterology, National Institute for Health and Care Excellence), σε συνδυασμό με την κλαριθρομυκίνη και έναν αποκλειστή αντλίας πρωτονίων. Η CHMP έκρινε επαρκώς τεκμηριωμένη την αποτελεσματικότητα της αμοξυκιλλίνης στο πλαίσιο τριπλής θεραπείας για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε ενήλικες και παιδιά, ως θεραπείας πρώτης γραμμής ή θεραπείας διάσωσης.

Νόσος του Lyme– όλα τα σκευάσματα

Ο ΚΑΚ υπέβαλε τα αποτελέσματα έξι τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών σύγκρισης της αμοξυκιλλίνης ως μονοθεραπείας ή σε συνδυασμό με προβενεσίδη 500 mg τρεις φορές την ημέρα με άλλα αντιβιοτικά και εικονικό φάρμακο, καθώς και μια μελέτη παρατήρησης κοόρτης που διενεργήθηκε κατά το διάστημα 1989-2008 με την αμοξυκιλλίνη χορηγούμενη σε παιδιά και ενήλικες για τη θεραπεία του τύπου I της νόσου του Lyme (μεταναστευτικό ερύθημα). Παρά την έλλειψη κλινικών μελετών αξιολόγησης της αντιβιοτικής θεραπείας σε προχωρημένα στάδια της νόσου του Lyme, ο ΚΑΚ υπέβαλε τρεις μελέτες διερεύνησης της αποτελεσματικότητας της αμοξυκιλλίνης στη θεραπεία των σταδίων II/III της νόσου του Lyme. Τα ποσοστά αποτελεσματικότητας της αμοξυκιλλίνης κυμάνθηκαν στο 80% περίπου, ποσοστό το οποίο είναι συγκρίσιμο με το ποσοστό αποτελεσματικότητας των διαφόρων ενεργών ομάδων μαρτύρων που χρησιμοποιήθηκαν στις υποβληθείσες μελέτες. Η θεραπεία με αμοξυκιλλίνη αναφέρεται και σε αρκετές ευρωπαϊκές, εθνικές και πανευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές οι οποίες εκδόθηκαν κατόπιν επιστημονικής τεκμηρίωσης ή συναίνεσης της επιστημονικής κοινότητας για τη νόσο του Lyme, περιλαμβανομένης της διάχυτης νόσου

του Lyme και της αρθρίτιδας του Lyme. Η CHMP έκρινε ότι η ένδειξη αυτή υποστηρίζεται από κατάλληλα δεδομένα.

Βακτηριακή μηνιγγίτιδα - Παρεντερικό σκεύασμα

Ο ΚΑΚ υπέβαλε φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα από μοντέλα ζώων (μελέτη σε ποντικούς και μελέτη σε κουνέλια), από παιδιατρικές μελέτες (πέντε) και από μελέτες σε ενήλικες (δύο), από τα οποία προκύπτει ικανοποιητική διείσδυση της αμοξικιλίνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Επιπλέον, ο ΚΑΚ υπέβαλε αποτελέσματα από διάφορες κλινικές μελέτες περιορισμένης έκτασης σε παιδιά και ενήλικες, καθώς και περιπτωσιολογικές μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της αμοξικιλίνης στη θεραπεία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας. Από τα υποβληθέντα δεδομένα προκύπτει ικανοποιητική διείσδυση της αμοξικιλίνης στις φλεγμαίνουσες μήνιγγες, τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Αν και η έλλειψη κλινικών μελετών υψηλής ποιότητας είναι γεγονός, στις λιγοστές ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες μελέτες διαπιστώθηκε η αποτελεσματικότητα της αμοξικιλίνης στη θεραπεία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας, ιδίως όταν είναι γνωστό ότι το παθογόνο είναι ευαίσθητο στην αμοξικιλίνη. Δεδομένου ότι η μηνιγγίτιδα είναι σχετικά σπάνια λοίμωξη και ότι η χρήση της αμοξικιλίνης κατά της μηνιγγίτιδας συνιστάται από αρκετές κατευθυντήριες γραμμές, η CHMP έκρινε ότι τα υποβληθέντα δεδομένα υποστηρίζουν συνολικά τη χρήση της αμοξικιλίνης για αυτήν την ένδειξη.

Βακτηριαμία που συνδέεται, ή πιθανολογείται ότι συνδέεται, με οποιαδήποτε από τις προαναφερόμενες λοιμώξεις - Παρεντερικό σκεύασμα

Ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα τα οποία συνδέονται με διάφορες εγκεκριμένες ενδείξεις της αμοξικιλίνης και αποδεικνύουν την ικανοποιητική διείσδυσή της στους ιστούς, καθώς και τη χρήση της στη θεραπεία της βακτηριαμίας. Επιπλέον, σύμφωνα με πολλές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και συστάσεις, όπως και κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας οι οποίες εκδόθηκαν κατόπιν συναίνεσης της επιστημονικής κοινότητας και επιστημονικής τεκμηρίωσης, η αμοξικιλίνη θεωρείται σημαντική επιλογή στη θεραπεία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας σε ενήλικες και παιδιά. Λαμβανομένου υπόψη ότι η αμοξικιλίνη χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια και ότι ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενός ευρέος φάσματος λοιμώξεων, και σύμφωνα με την προσθήκη στην Κατευθυντήρια γραμμή για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που ενδείκνυται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (EMA/CHMP/351889/2013), η CHMP έκρινε ότι, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η προτεινόμενη ένδειξη είναι επαρκώς τεκμηριωμένη.

Παράγραφος 4.2 - Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ο ΚΑΚ πρότεινε εναρμονισμένες συστάσεις δοσολογίας βάσει των δόσεων που εξετάστηκαν στις κλινικές δοκιμές και υποστηρίχθηκαν τόσο από φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα όσο και από διεθνείς, ευρωπαϊκές και εθνικές κατευθυντήριες γραμμές. Οι συστάσεις αυτές αποτυπώνουν τις διαφορές μεταξύ κρατών μελών όσον αφορά το εκάστοτε βασικό επίπεδο αντοχής. Οι δόσεις που συνιστώνται στις διάφορες εθνικές ΠΧΠ για ενήλικες και παιδιά βάρους άνω των 40 kg ποικίλλουν από 250 mg έως 1 mg τρεις φορές την ημέρα, εκφράζονται με διαφορετικό τρόπο και περιλαμβάνονται στην προτεινόμενη εναρμονισμένη δοσολογία. Ο ΚΑΚ πρότεινε την εναρμόνιση των συστάσεων δοσολογίας για τον παιδιατρικό πληθυσμό βάσει της συνηθέστερα εγκεκριμένης δόσης mg/kg (40 – 90 mg/kg/ημέρα σε διαιρεμένες δόσεις).

Από πολλές κλινικές δοκιμές έχει προκύψει ότι η αμοξικιλίνη είναι το ίδιο αποτελεσματική και ανεκτή τόσο όταν η συνολική ημερήσια δόση διαιρείται σε δύο ποσότητες όσο και όταν διαιρείται σε τρεις. Βάσει της φαρμακοκινητικής της αμοξικιλίνης, η συνολική ημερήσια συνιστώμενη ποσότητα συνήθως διαιρείται σε τρεις ίσες ισόποσες δόσεις. Σε ορισμένες όμως ομάδες ασθενών (ιδίως σε νεογνά και παιδιά), η χορήγηση του φαρμάκου κάθε 8 ώρες μπορεί να αποδειχθεί δύσκολη ως προς την τήρηση του θεραπευτικού σχήματος. Για αυτόν τον λόγο, εξετάστηκαν δύο δοσολογικά σχήματα, προκειμένου ο

συνταγογράφος να μπορεί να προσαρμόσει τη δοσολογία στις ανάγκες του ασθενούς και να επιτύχει καλύτερη τήρηση του θεραπευτικού σχήματος.

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που ενδείκνυνται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (CPMP/EWP/558/95 rev 2), ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να υποβάλει πίνακες με το δοσολογικό σχήμα και τη διάρκεια των κύκλων θεραπείας ανά ένδειξη. Οι πίνακες πρέπει να συνοδεύονται από γενικές συστάσεις σχετικά με τους παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την επιλογή της δόσης και της διάρκειας της θεραπείας, με παραπομπή στην παράγραφο 4.4 ενώ κατά την επιλογή της δοσολογίας πρέπει να γίνεται μνεία στις αντίστοιχες κατευθυντήριες γραμμές θεραπειών που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Χωριστές συστάσεις δοσολογίας παρέχονται όσον αφορά τα πόσιμα, παρεντερικά και ενδομυϊκά σκευάσματα για ενήλικες και παιδιά βάρους άνω των 40 kg, για παιδιά βάρους κάτω των 40 kg και για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, περιλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Επίσης, παρέχονται περαιτέρω συστάσεις δοσολογίας όσον αφορά τα παρεντερικά και ενδομυϊκά σκευάσματα για νεογνά βάρους άνω των 4 kg και ηλικίας έως 3 μηνών, καθώς και για πρόωρα νεογνά βάρους κάτω των 4 kg.

Παράγραφος 4.3 - Αντενδείξεις

Η εναρμόνιση αφορά μόνο τις αντενδείξεις σχετικά με την υπερευαισθησία στη δραστική ουσία (ή σε οποιαδήποτε από τις πενικιλίνες και τους β-λακταμικούς παράγοντες) και τα έκδοχα. Σε ορισμένα κράτη μέλη εγκρίθηκαν άλλες αντενδείξεις για ασθενείς με λοιμώδη μονοπυρήνωση, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, και για ασθενείς με οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι κίνδυνοι που συνδέονται με αυτές τις αντενδείξεις καλύπτονται επαρκώς από τη διατύπωση σε άλλες παραγράφους των πληροφοριών προϊόντος και, συνεπώς, τους διέγραψε από τη συγκεκριμένη παράγραφο.

Παράγραφος 4.4 - Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η πρόταση εναρμόνισης του ΚΑΚ κρίθηκε αποδεκτή, δεδομένου ότι σε όλα τα κράτη μέλη (ή σχεδόν σε όλα πλην ενός) ίσχυαν διάφορες προειδοποιήσεις με μικρές διαφορές στη διατύπωση (αντιδράσεις υπερευαισθησίας, νεφρική δυσλειτουργία, κρυσταλλουρία, δερματικές αντιδράσεις (επίσης για ασθενείς με λοιμώδη μονοπυρήνωση, αντιπηκτική θεραπεία), υπερανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών, παρατεταμένη θεραπεία). Επίσης, εγκρίθηκε για όλα τα κράτη μέλη εναρμονισμένη διατύπωση της προειδοποίησης που ίσχυε ήδη σε 5 κράτη μέλη σχετικά με την πιθανότητα παρεμβολής στις διαγνωστικές εξετάσεις. Εναρμονίστηκαν επίσης διάφορες διατυπώσεις σημαντικών πληροφοριών για έκδοχα, οι οποίες ίσχυαν σε ορισμένα κράτη μέλη (νάτριο, ασπαρτάμη, βενζοϊκό νάτριο, λακτόζη και σορβιτόλη). Κατόπιν της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών με τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, όπως μυοκλονική δραστηριότητα και κρίσεις, η CHMP ζήτησε τη διατήρηση της προειδοποίησης που ισχύει σε ένα κράτος μέλος σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης κρίσεων σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν υψηλές δόσεις ή πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια ή έχουν ιστορικό κρίσεων, υποβάλλονται σε θεραπεία για επιληψία και βλάβες στις μήνιγγες. Στις εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος συμπεριλήφθηκε επίσης ο κίνδυνος αντίδρασης Jarisch-Herxheimer με τη χρήση αμοξικιλίνης στη θεραπεία της νόσου του Lyme. Επιπλέον, δεδομένων των ποσοστών αντοχής συγκεκριμένων μικροοργανισμών, ζητήθηκε η συμπερίληψη γενικής προειδοποίησης περί αποφυγής της χρήσης αμοξικιλίνης για τη θεραπεία ορισμένων τύπων λοίμωξης, εκτός εάν για το παθογόνο υπάρχει ήδη τεκμηρίωση και είναι γνωστή ή εικάζεται η ευαισθησία του στην αμοξικιλίνη, καθώς και παραπομπή στην παράγραφο 5.1 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τα συγκεκριμένα παθογόνα.

Παράγραφος 4.5 - Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Οι υφιστάμενες διατυπώσεις στις πληροφορίες προϊόντος των κρατών μελών σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις (προβενεσίδη, αλλοπουρινόλη, τετρακυκλίνες, πόσιμα αντιπηκτικά, μεθοτρεξάτη) κρίθηκαν στην πλειονότητά τους τεκμηριωμένες, η δε εναρμονισμένη διατύπωση που πρότεινε ο ΚΑΚ έγινε αποδεκτή από τη CHMP. Η πιθανή αλληλεπίδραση με αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα μέσω επίδρασης στη χλωρίδα του εντέρου διαγράφηκε, σε ευθυγράμμιση με την πρόσφατη σύσταση της Συντονιστικής Ομάδας για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) περί διαγραφής της αλληλεπίδρασης αυτής από τις πληροφορίες προϊόντος διαφόρων αντιβιοτικών, μεταξύ των οποίων και της αμοξυκιλλίνης (CMDh/326/2015, Rev.0). Αν και η συγκέντρωση της σουλφασαλαζίνης στο πλάσμα μπορεί να μειωθεί με τη χρήση αμινοπενικιλλινών, οι μελέτες δεν επιβεβαιώνουν την επίδραση αυτή για την αμοξυκιλλίνη, ούτε έχουν εντοπιστεί σχετικές εκθέσεις στη βάση δεδομένων ασφαλείας του ΚΑΚ. Κατά συνέπεια, κρίθηκε αποδεκτή η διαγραφή αυτής της διατύπωσης. Οι διακυμάνσεις που παρατηρήθηκαν στα εργαστηριακά αποτελέσματα μεταφέρθηκαν στην παράγραφο 4.4, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για την ΠΧΠ.

Παράγραφος 4.6 – Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αν και το περιεχόμενο αυτής της παραγράφου ήταν το ίδιο στα κράτη μέλη, η διατύπωση παρουσίαζε μικρές διαφορές. Από τα διαθέσιμα δεδομένα για ζώα και ανθρώπους δεν προκύπτει τοξικότητα στην αναπαραγωγή. Η διατύπωση που προτάθηκε από τον ΚΑΚ κρίθηκε αποδεκτή κατόπιν διευκρινίσεων περιορισμένης έκτασης, ενώ ζητήθηκε η συμπερίληψη διαθέσιμων πληροφοριών σχετικά με την επίδραση στη γονιμότητα.

Παράγραφος 4.7 - Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η συγκεκριμένη παράγραφος σε όλα τα κράτη μέλη αναφέρει ότι η αμοξυκιλλίνη δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για την ΠΧΠ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται, παρόλα αυτά, να εμφανιστούν και να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών παρατίθενται στη συγκεκριμένη παράγραφο, γεγονός το οποίο βρίσκει σύμφωνη τη CHMP.

Παράγραφος 4.8 - Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για την ΠΧΠ και βάσει του προτύπου της επιτροπής ελέγχου ποιότητας των εγγράφων, ο ΚΑΚ πρόβη σε απαρίθμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που διαπιστώθηκαν στις κλινικές δοκιμές και κατά την παρακολούθηση της αμοξυκιλλίνης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, βασισμένη στην κατάταξη ανά οργανικό σύστημα κατά MedDRA.

Παράγραφος 4.9 - Υπερδοσολογία

Η CHMP έκανε δεκτή την πρόταση του ΚΑΚ για εναρμόνιση της διατύπωσης, περιλαμβανομένης της προσθήκης πληροφοριών σχετικά με πιθανά γαστρεντερικά συμπτώματα, κρυσταλλουρία και τον πιθανό κίνδυνο κρίσεων. Συμπεριλήφθηκε επίσης ο κίνδυνος κατακρήμνισης του παρεντερικού σκευάσματος στον καθετήρα κύστεως.

Παράγραφος 5.1 - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Εναρμονίστηκε η διατύπωση σχετικά με τη φαρμακοθεραπευτική ομάδα, τον μηχανισμό δράσης και τον κωδικό ATC. Επικαιροποιήθηκε ο κατάλογος των ευαίσθητων στην αμοξυκιλλίνη οργανισμών, καθώς και ο

πίνακας της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Δοκιμών της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST) σχετικά με τα όρια ευαισθησίας, με ημερομηνία 01 Ιανουαρίου 2014. Εναρμονίστηκε επίσης ο μηχανισμός αντοχής.

Παράγραφος 5.2 - Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η CHMP έκρινε αποδεκτή την επικαιροποίηση αυτής της παραγράφου από τον ΚΑΚ, σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή για την ΠΧΠ.

Παράγραφος 5.3 - Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεδομένου ότι η παράγραφος αυτή δεν περιλαμβάνεται στις εθνικές ΠΧΠ, η CHMP έκανε δεκτή, με μικρές τροποποιήσεις, την πρόταση του ΚΑΚ για μια γενική διατύπωση με βάση την ΠΧΠ για τον σταθερό συνδυασμό αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού οξέος (ΕΜΕΑ/Η/Α-30/979).

Άλλες παράγραφοι της ΠΧΠ

Αντικείμενο επικαιροποίησης αποτέλεσαν και άλλες παράγραφοι της ΠΧΠ σύμφωνα με την αντίστοιχη εναρμονισμένη τεκμηρίωση της ποιότητας που προβλέπεται στην Ενότητα 3 και με το ισχύον πρότυπο της επιτροπής ελέγχου ποιότητας. Οι παράγραφοι 1, 6.3 και 6.4 εναρμονίστηκαν εν μέρει, καθώς κρίθηκε ότι πρέπει να προσαρμοστούν σε εθνικό επίπεδο.

Επισήμανση

Οι αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν στην ΠΧΠ αποτυπώθηκαν με ακρίβεια στην επισήμανση. Ωστόσο, οι περισσότερες παράγραφοι αναμένεται να συμπληρωθούν σε εθνικό επίπεδο.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Το φύλλο οδηγιών χρήσης τροποποιήθηκε σύμφωνα με τις προτεινόμενες αλλαγές στην ΠΧΠ. Επίσης, πραγματοποιήθηκαν μικρής έκτασης συντακτικές αλλαγές προκειμένου να γίνει πιο κατανοητό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Πραγματοποιήθηκαν δοκιμαστικές αναγνώσεις του φύλλου οδηγιών χρήσης των διαφόρων σκευασμάτων και υποβλήθηκαν εκθέσεις σύγκρισης των φύλλων οδηγιών. Η CHMP έκανε δεκτές τις υποβληθείσες εκθέσεις ή συμφώνησε με τη μη υποβολή τους σε περίπτωση που αυτή ήταν αιτιολογημένη.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 30 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η επιτροπή εξέτασε τις αποκλίσεις που διαπιστώθηκαν για το Amoxil και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του σε ό,τι αφορά τις παραγράφους για τις ενδείξεις, τη δοσολογία, τις αντενδείξεις, τις ειδικές προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις κατά τη χρήση, καθώς και τις υπόλοιπες παραγράφους της ΠΧΠ, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης.
- Η επιτροπή εξέτασε τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ για την τεκμηρίωση της προτεινόμενης εναρμόνισης των πληροφοριών προϊόντος, περιλαμβανομένων κλινικών δοκιμών, ανοιχτών μελετών, βιβλιογραφικών μελετών και ανασκοπήσεων, καθώς και κατευθυντήριες

γραμμές που εκδόθηκαν κατόπιν επιστημονικής τεκμηρίωσης και συναίνεσης της επιστημονικής κοινότητας. Επίσης, η επιτροπή έλαβε υπόψη τις συστάσεις της ομάδας εργασίας για τις λοιμώδεις νόσους.

- Επιπλέον, η επιτροπή εξέτασε τα έγγραφα που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ προς υποστήριξη της προτεινόμενης εναρμονισμένης τεκμηρίωσης της ποιότητας του προϊόντος (Ενότητα 3).
- Η επιτροπή ενέκρινε την εναρμόνιση που προτάθηκε από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας ως προς την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση, το φύλλο οδηγιών χρήσης και την τεκμηρίωση της ποιότητας του προϊόντος στην Ενότητα 3.

Η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο Παράρτημα ΙΙΙ, για το Amoxil και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του.

Ως εκ τούτου, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Amoxil και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των προαναφερθεισών αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.