

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique d'Amoxil et noms associés (voir annexe I)

Amoxil contient de l'amoxicilline (sous forme d'amoxicilline sodique ou d'amoxicilline trihydrate), un antibiotique β -lactame bactériolytique à spectre modéré servant à traiter les infections bactériennes provoquées par des microorganismes sensibles. L'amoxicilline agit en inhibant les protéines de transpeptidase se liant à la pénicilline, interrompant ainsi la réticulation du peptidoglycane durant la synthèse de la paroi cellulaire des organismes Gram négatif et Gram positif. Le peptidoglycane est un composant structurel à part entière de la paroi cellulaire de la bactérie, qui sert à maintenir la forme et l'intégrité de la cellule. L'inhibition de la synthèse du peptidoglycane entraîne un affaiblissement de la structure, généralement suivi de la lyse cellulaire et du décès de la bactérie.

Amoxil est indiqué chez les adultes et les enfants pour le traitement oral et parentéral de nombreuses infections courantes, notamment, des os/articulations et de la peau/des tissus mous, ainsi que des infections des voies urinaires, respiratoires, gastro-intestinales et génitales.

Le premier produit contenant de l'amoxicilline a été autorisé en 1972; Amoxil a depuis été autorisé dans l'UE dans le cadre de procédures nationales. Il est actuellement autorisé dans 12 États membres (EM) de l'Union européenne (UE). Amoxil est approuvé pour la mise sur le marché en Europe sous 17 formulations différentes: deux doses de gélules (250 mg et 500 mg), deux doses de comprimés dispersibles (750 mg et 1 g), quatre doses de poudre pour suspension orale (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), quatre doses de poudre pour suspension orale en sachets (250 mg, 500 mg, 1 g et 3 g) et quatre doses de poudre de 125 mg/1,25 ml pour solution pour injection ou perfusion par voie intraveineuse ou intramusculaire (IV/IM) ou les deux [250 mg, par voie intraveineuse ou intramusculaire, IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM et IM) et 2 g (IV)].

Compte tenu des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation des produits susmentionnés (et noms associés), la Commission européenne a notifié à l'Agence européenne des médicaments une saisine officielle aux termes de l'article 30 de la directive 2001/83/CE afin de remédier aux divergences entre les informations sur le produit autorisé nationalement et, donc, d'harmoniser ces informations divergentes sur le produit dans toute l'UE.

L'harmonisation de la documentation Qualité (Module 3) a également été incluse dans cette procédure à la demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM).

Aspects qualitatifs

Le dossier harmonisé a été présenté pour le principe actif (amoxicilline sodique et amoxicilline trihydrate) et pour les différentes formulations du produit fini contenant cette substance. En conséquence de cette procédure d'harmonisation, le Module 3 a été substantiellement mis à jour et révisé afin d'y inclure les données devenues disponibles au fil des années suivant la première autorisation de mise sur le marché. La fabrication et le contrôle du principe actif et du produit fini sont conformes aux directives du CHMP et de la Conférence internationale sur l'harmonisation (CIH). La qualité du produit est jugée satisfaisante.

Aspects cliniques

Le TAMM a soumis de petits essais cliniques menés dans le cadre du développement clinique initial de l'amoxicilline par voies orale et parentérale, de nombreuses études cliniques menées depuis lors, principalement par des groupes de recherche et des chercheurs indépendants, et des études publiées dans la littérature et des revues révisées par des pairs, pour étayer les informations sur le produit harmonisées proposées. Le TAMM a tenu compte des données actuelles, des recommandations émises

dans le cadre de récentes directives de prescription clinique européennes ou nationales factuelles et consensuelles pour soutenir l'utilisation de l'amoxicilline dans les indications revendiquées, ainsi que des directives du CHMP sur l'évaluation des médicaments destinés au traitement des infections bactériennes et son addendum (CPMP/EWP/558/95 rév. 2 et EMA/CHMP/351889/2013). Le TAMM a également pris en considération la directive relative au RCP et a appliqué le modèle QRD en vigueur. Le CHMP a révisé l'intégralité des données et a consulté son groupe de travail sur les maladies infectieuses concernant les informations sur le produit harmonisées proposées. Les principaux points abordés concernant l'harmonisation des différentes rubriques du RCP sont résumés ci-après.

Rubrique 4.1. - Indications thérapeutiques

Le TAMM a proposé un ensemble d'indications harmonisé concernant l'indication autorisée divergente dans les EM. Toutefois, lorsque de vastes indications uniques (par ex. infections dues à des organismes sensibles à l'amoxicilline) étaient approuvées, elles n'ont pas été prises en compte. Dès le début de la procédure, le TAMM a proposé de supprimer certaines indications pour lesquelles l'amoxicilline n'est plus considérée comme adaptée; elles ne sont donc pas évoquées dans le rapport. Il s'agissait de la bronchite, la pneumonie aiguë, l'urétrite, l'infection à gonocoques, l'infection génitale chez l'homme, la blennorragie, l'entérite avec bactériémie et les infections intra-abdominales, telles que la péritonite, la cholécystite et l'angiocholite aiguë, et les infections graves dues à *Haemophilus influenzae*. Conformément aux directives du CHMP, les indications doivent décrire les types spécifiques d'infections cliniques pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est considéré comme favorable. Par conséquent, les indications telles que les infections des voies respiratoires supérieures ou inférieures ne sont plus acceptables et le TAMM les a précisées. Pour toutes les indications, pour encourager l'utilisation responsable des agents antibactériens et inviter les prescripteurs à tenir compte des éventuelles recommandations et opinions nationales ou locales existantes sur la manière dont les agents antibactériens doivent être utilisés, la phrase suivante sera incluse dans cette rubrique: *«Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.»* En outre, un renvoi aux rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 est inclus au début de la rubrique, notamment pour souligner que *«l'amoxicilline n'est pas adaptée pour le traitement de certains types d'infection, sauf si le pathogène est déjà documenté et connu comme sensible ou s'il y a une très forte probabilité que le pathogène soit adapté au traitement par amoxicilline»*.

Infections des voies respiratoires supérieures

L'indication *«infections des voies respiratoires supérieures»* est approuvée dans tous les pays où Amoxil dispose d'une autorisation de mise sur le marché. Cependant, cette indication générale n'est plus acceptable et le CHMP a accepté la proposition du TAMM de la remplacer par des termes spécifiques, comme précisé ci-dessous.

Sinusite bactérienne aiguë (SBA) - formulations orales

Le TAMM a présenté un certain nombre d'études cliniques menées chez des adultes et des enfants entre 1986 et 1999 comparant l'amoxicilline à un placebo ou à d'autres antibiotiques, ainsi que des recommandations émises par des groupes proposant des directives et une méta-analyse soutenant l'utilisation de l'amoxicilline chez les adultes et les enfants souffrant de sinusite. Le traitement par amoxicilline a généralement produit des taux de réponses cliniques et bactériologiques élevés (environ 90 %), avec une efficacité similaire à celle des antibiotiques comparatifs. Le CHMP a été d'avis que l'amoxicilline reste un traitement efficace pour la sinusite bactérienne aiguë.

Otite moyenne aiguë (OMA) - formulations orales

Le TAMM a présenté des études cliniques menées chez des enfants entre 1986 et 2005, y compris des essais comparatifs avec des macrolides et des céphalosporines, ainsi que des recommandations émises

par divers groupes proposant des directives relatives aux traitements basés aux États-Unis et dans l'UE soutenant l'utilisation de l'amoxicilline en cas d'«otite moyenne aiguë». L'utilisation de posologies variables, allant de 40 mg/kg/jour à 90 mg/kg/jour a démontré des taux d'efficacité d'environ 90 % dans la majorité des essais. Bien que l'on manque d'études cliniques portant sur des patients adultes souffrant d'OMA, en tenant compte de la similarité de l'étiologie bactériologique et de la pathogenèse de la sinusite et de l'OMA chez l'adulte, il a été considéré que les données cliniques démontrant que l'amoxicilline est un traitement efficace de la SBA peuvent être extrapolées pour soutenir l'efficacité de l'amoxicilline dans le traitement de l'OMA chez l'adulte. Le CHMP a considéré que l'amoxicilline est une option de traitement adaptée pour l'OMA chez l'adulte et l'enfant.

Amygdalite et pharyngite à streptocoques aiguë - formulations orales

Le TAMM a présenté des études cliniques menées chez des adultes et des enfants entre 1993 et 2008, ainsi que des recommandations émises par divers groupes proposant des directives relatives aux traitements soutenant l'utilisation de l'amoxicilline en cas d'amygdalite et de pharyngite, notamment celles qui sont dues aux infections à streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A. L'utilisation de posologies variables a démontré des taux d'efficacité d'environ 90 % dans la majorité des essais, avec une efficacité comparable à celle des agents comparatifs. Plusieurs directives nationales et sociétés internationales, y compris l'Organisation mondiale de la santé, recommandent l'amoxicilline comme traitement de première ou seconde intention pour la pharyngite à streptocoques. Le CHMP a donc considéré que l'amoxicilline reste une option thérapeutique valide dans cette indication.

Infections graves de l'oreille, du nez et de la gorge (par exemple, mastoïdite, infections péri-amygdaliennes, épiglottite et sinusite, lorsqu'elles sont accompagnées de signes et symptômes systémiques graves) - formulation parentérale

La résistance croissante à l'amoxicilline de *H. influenzae* et *M. catarrhalis* (par le biais de la production de β -lactamase) et de *S. pneumoniae* et *H. influenzae* (via les changements de site de liaison à la protéine) a augmenté le risque d'échec du traitement. L'amoxicilline ne doit donc pas être utilisée comme traitement empirique dans le cadre de ces infections. Le CHMP a considéré que la sensibilité de l'organisme à l'amoxicilline doit être confirmée par des résultats d'analyse de laboratoire avant d'entreprendre un traitement par amoxicilline et a demandé qu'un avertissement relatif à cet effet soit inclus dans la rubrique 4.4 (et fasse l'objet d'une référence dans la rubrique 4.1). Le CHMP a considéré que la voie parentérale était adaptée pour les infections plus graves de l'oreille, du nez et de la gorge.

Infections des voies respiratoires inférieures

L'indication «infections des voies respiratoires inférieures» est approuvée dans tous les pays où Amoxil dispose d'une autorisation de mise sur le marché. Cependant, cette indication générale n'est plus acceptable et le CHMP a accepté la proposition du TAMM de la remplacer par des termes spécifiques, comme précisé ci-dessous.

Exacerbations aiguës de la bronchite chronique (EABC) - toutes les formulations

Le TAMM a présenté sept études cliniques menées entre 1989 et 2001, ainsi que des recommandations émises par divers groupes proposant des directives relatives aux traitements soutenant l'utilisation de l'amoxicilline en cas d'EABC. Dans les essais cliniques, l'amoxicilline administrée soit à une dose de 1 000 mg deux fois par jour (BID), soit à une dose de 500 mg BID, ou trois fois par jour (TIB) a produit des taux de réponses similaires à ceux des agents comparatifs (résultats cliniques et microbiologiques positifs respectivement chez au moins 81 % et au moins 85 % des patients). De nombreuses directives nationales et européennes recommandent l'amoxicilline comme l'une des diverses options de traitement de l'EABC chez les patients adultes présentant une dyspnée, un volume de crachat et une purulence du crachat accrus ou en cas d'exacerbations chez des patients souffrant

d'une bronchopneumonie chronique obstructive (BPCO). Le CHMP a donc considéré que cette indication est adéquate.

Pneumonie aiguë communautaire (PAC) - toutes les formulations

Le TAMM a présenté des études cliniques menées chez des adultes et des enfants entre 1992 et 2008, ainsi que des recommandations émises par divers groupes proposant des directives relatives aux traitements soutenant l'utilisation de l'amoxicilline en cas de PAC. Le traitement par amoxicilline par voie orale à une dose de 1 000 mg TID ou 500 mg TID pendant 7 à 10 jours a produit des résultats similaires à ceux d'autres antibiotiques, les taux de réponse clinique allant de 86 % à 90 %, et les taux de réponse bactériologique allant de 82 % à 92 %. Dans les études soumises portant sur des enfants, l'amoxicilline a démontré une efficacité comparable à celle des agents comparatifs et des taux de réponse comparables à ceux observés chez les adultes, et une plus grande efficacité a été observée à plus fortes doses. L'utilisation de la formulation parentérale a démontré des résultats similaires à ceux obtenus avec la formulation orale. L'utilisation d'amoxicilline pour le traitement des infections respiratoires est en outre évoquée dans de nombreuses directives nationales et européennes, qui recommandent un traitement empirique par amoxicilline de la pneumonie aiguë communautaire chez les adultes et les enfants. Le CHMP a considéré que ces études ont démontré que l'amoxicilline reste un traitement efficace de la PAC.

Infections des voies génito-urinaires

L'indication «*infections des voies génito-urinaires*» est approuvée dans tous les pays où Amoxil dispose d'une autorisation de mise sur le marché, mais 7 seulement utilisent cette indication générale. Le CHMP a accepté la proposition du TAMM lorsqu'elle était correctement spécifiée par site d'infection, comme détaillé ci-dessous pour les formulations orale et parentérale.

Cystite aiguë, bactériurie asymptomatique pendant la grossesse et pyélonéphrite aiguë - toutes les formulations

Le TAMM a présenté des études cliniques menées chez des enfants et des adultes, y compris des femmes enceintes, entre 1973 et 1993, avec l'amoxicilline par voies orale et parentérale, ainsi que des recommandations émises par divers groupes proposant des directives relatives aux traitements soutenant l'utilisation de l'amoxicilline dans ces indications. Globalement, les taux de guérison étaient inférieurs à ceux observés dans les autres indications, avec une incidence élevée de rechute et de récurrence. Cependant, des taux de guérison supérieurs ont été observés avec une durée de traitement plus longue (7-10 jours) et lorsque les organismes à l'origine de la pathologie étaient sensibles à l'amoxicilline. Bien que tous les essais cliniques menés pour cette indication ne soient pas récents, un certain nombre de directives cliniques récentes recommandent d'utiliser l'amoxicilline dans les indications d'infections des voies urinaires. Par conséquent, le CHMP a été d'avis que cette indication était acceptable pour l'amoxicilline, mais à la lumière des taux de résistance de plus en plus élevés, a demandé une référence aux informations supplémentaires dans la rubrique 4.4 concernant la nécessité de connaître le pathogène ou de suspecter fortement que le pathogène soit sensible à l'amoxicilline avant l'initiation du traitement.

Infection génitale chez la femme - formulation parentérale

Les infections des voies génitales de la femme sont variées d'un point de vue étiologique et clinique. Le TAMM a présenté six essais cliniques menés entre 1975 et 1986, ainsi qu'une révision plus récente des antibiotiques dans l'infection postpartum. Bien qu'ancienne, la preuve avancée démontre que l'amoxicilline a été utilisée pour traiter diverses infections génitales chez la femme, avec des résultats variables. Cependant, si l'on considère les différents sites d'infection, on manque de données pour soutenir ces indications potentielles. De plus, de récentes directives ne soutiennent pas l'utilisation de l'amoxicilline pour les infections génitales, telles que la maladie inflammatoire pelvienne ou la

vaginose, où d'autres antibiotiques sont recommandés. Le CHMP a donc été d'avis que cette indication n'est plus pertinente pour l'amoxicilline et doit être supprimée des informations sur le produit dans tous les États membres.

Infections gastro-intestinales

Fièvres typhoïde et paratyphoïde - formulations orales

Le TAMM a présenté 4 essais cliniques comparant l'efficacité de l'amoxicilline par voie orale au chloramphénicol ou à l'ampicilline chez l'adulte et l'enfant. De plus, le TAMM a présenté une étude ouverte menée sur 30 adultes, comparant l'amoxicilline (1 g d'amoxicilline quatre fois par jour) au chloramphénicol [1 g TID jusqu'à défervescence, puis 500 mg quatre fois par jour (QID) pendant une semaine], une étude comparant l'efficacité de 3 g d'amoxicilline par voie orale à 2 g d'amoxicilline administrée par voie orale avec 1 g de probénécide chez 8 patients, et deux études ouvertes et non comparatives portant respectivement sur 12 et 7 patients soutenant également l'utilisation dans cette indication. Le CHMP a considéré que, bien que les fluoroquinolones soient largement considérées comme optimales pour le traitement de la fièvre typhoïde chez l'adulte, dans les zones présentant des taux élevés de résistance aux fluoroquinolones, l'amoxicilline reste une alternative appropriée pour le traitement de la fièvre typhoïde. Bien que le TAMM ait soumis un nombre d'études limité, celles-ci démontrent l'efficacité de l'amoxicilline lorsque la sensibilité de la bactérie est connue. En outre, l'amoxicilline est recommandée en tant qu'option de traitement dans plusieurs directives cliniques récentes. Par conséquent, bien que l'amoxicilline ne doive pas être utilisée comme traitement empirique dans cette indication, le CHMP a conclu que l'indication devait être maintenue avec un renvoi à la rubrique 4.4.

Infections de la peau et des tissus mous (IPTM)

Abcès dentaire (grave) avec propagation de cellulite - toutes les formulations

Le TAMM a présenté cinq essais randomisés en double aveugle, menés entre 1981 et 1989, comparant l'efficacité de l'amoxicilline à d'autres antibiotiques, une étude ouverte, 9 études non comparatives et une révision chez des patients souffrant de diverses infections cutanées aiguës. En outre, le TAMM a présenté 4 études cliniques menées entre 1990 et 2005 sur des patients souffrant d'abcès dento-alvéolaires de gravité variable et un audit des résultats pour déterminer l'influence de différentes antibiothérapies sur les résultats de traitement de l'infection dento-alvéolaire aiguë. Le traitement des infections cutanées aiguës a été efficace chez 60 à 90 % des patients environ selon l'étude.

L'amoxicilline aurait pu être une option dans ces indications, mais comme la plupart des cas étaient dus à *staphylococci* ou *streptococci*, des agents à plus large spectre ont été nécessaires. De récentes directives (directive de la *Public Health England* en 2015, de l'*Infectious Diseases Society of America* en 2014 et de la *Surgical Infection Society* en 2011) recommandent d'autres antibiotiques que l'amoxicilline pour le traitement de la plupart des infections cutanées et des tissus mous. Par conséquent, le CHMP a considéré que cette indication n'était plus appropriée pour l'amoxicilline. Cependant, l'amoxicilline seule ou associée à du métronidazole s'est avérée efficace dans le traitement des infections dentaires graves dans plusieurs études menées entre 1990 et 2005. De plus, plusieurs directives recommandent l'utilisation d'amoxicilline comme premier choix dans ces infections. Les indications «*abcès dentaire avec propagation de cellulite*» pour la formulation orale et «*abcès dentaire grave avec propagation de cellulite*» pour la formule parentérale ont donc été considérées comme acceptables par le CHMP.

Autres infections

Infections sur prothèses articulaires (IPA) - toutes les formulations

Il existe quelques essais contrôlés et randomisés bien conçus menés sur des patients et comparant l'efficacité de plusieurs antibiotiques. Le TAMM a présenté deux petits essais cliniques et cinq études de cas rétrospectives, ainsi que des révisions et des directives. Le TAMM a fourni des données suggérant que la pénétration de l'amoxicilline dans l'os est adéquate, même lorsque le tissu est infecté, et des données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques soutenant l'utilisation de l'amoxicilline dans ces conditions. La preuve clinique reste toutefois très limitée. Les quelques études présentées incluent différentes pathologies, qui affaiblissent d'autant la preuve soutenant chaque condition. En outre, dans certaines études, l'amoxicilline a seulement été utilisée comme traitement de suivi après administration intraveineuse d'autres antibiotiques. Cependant, plusieurs études rétrospectives indiquent une bonne efficacité dans le traitement des infections sur prothèses articulaires. Bien qu'il y ait peu de directives en place concernant ce type d'infection, plusieurs sociétés savantes recommandent l'amoxicilline comme traitement de premier choix. Le CHMP a donc considéré que cette indication spécifique est acceptable.

Traitement et prophylaxie de l'endocardite - toutes les formulations

Il existe très peu d'essais randomisés ayant évalué l'efficacité de la prophylaxie antibiotique dans l'endocardite infectieuse. Le TAMM a présenté de nombreuses études non cliniques menées entre 1983 et 2007 et évaluant l'efficacité de l'amoxicilline dans la prévention et le traitement de l'endocardite sur des modèles animaux. En outre, le TAMM a présenté trois études sur l'efficacité de l'amoxicilline dans la prévention de la bactériémie après des extractions dentaires, une étude ouverte et deux études de cas portant sur l'amoxicilline dans le traitement de l'endocardite. Bien que limitées, ces données cliniques soutiennent l'efficacité de l'amoxicilline dans la prévention de la bactériémie, ainsi que dans le traitement de l'endocardite infectieuse. De plus, le TAMM a fourni des données issues de modèles animaux reconnus pour soutenir les indications de prophylaxie et de traitement. Des directives internationales récemment mises à jour soutiennent l'utilisation de l'amoxicilline dans la prophylaxie de l'endocardite infectieuse chez des patients présentant un risque accru. Plusieurs directives nationales soutiennent l'utilisation de l'amoxicilline, y compris en tant qu'option de première intention, pour le traitement et la prophylaxie de l'endocardite. Par conséquent, le CHMP a été d'avis que l'indication de prophylaxie reste appropriée pour toutes les formulations. Cependant, le CHMP a considéré que, compte tenu de la gravité de la pathologie et conformément aux directives de la *European Society of Cardiology* (ESC), l'*American Heart Association* (AHA), la *British Society of Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC) et la *British Cardiac Society* (BCS), seule la formulation parentérale était utile dans le traitement de l'endocardite et a demandé que l'indication soit supprimée de la formulation orale.

Éradication de *Helicobacter pylori* – formulations orales

Le TAMM a fourni un certain nombre d'essais cliniques contrôlés portant sur des adultes et des enfants, l'amoxicilline étant généralement administrée en trithérapie en tant que traitement de première intention (9 essais, dont un portant spécifiquement sur l'enfant et une méta-analyse de 22 études), de seconde intention (4 essais) et, dans une moindre mesure, de troisième intention (1 essai), en outre soutenus par des études non contrôlées. L'amoxicilline administrée en trithérapie a permis d'obtenir des taux d'éradication d'environ 80-85 % dans les diverses études présentées. En outre, l'amoxicilline est recommandée dans plusieurs directives (par ex. *American College of Gastroenterology*, *National Institute for Health and Care Excellence*) conjointement à un inhibiteur de la pompe à protons et à la clarithromycine. Le CHMP a considéré que l'efficacité de l'amoxicilline administrée en trithérapie pour

L'éradication de *Helicobacter pylori* était correctement démontrée chez les adultes et les enfants en tant que traitement de première intention ou adjuvant.

Maladie de Lyme - toutes les formulations

Le TAMM a soumis les résultats de six essais contrôlés et randomisés comparant l'amoxicilline seule ou associée à du probénécide 500 mg TID à d'autres antibiotiques et à un placebo, ainsi qu'une étude de cohorte observationnelle menée avec l'amoxicilline chez des enfants et des adultes entre 1989 et 2008, tous dans le traitement de la maladie de Lyme de type I (érythème migrant). Bien que l'on manque d'études cliniques évaluant l'antibiothérapie à des stades avancés de la maladie de Lyme, le TAMM a fourni trois études portant sur l'efficacité de l'amoxicilline dans le traitement de la maladie de Lyme aux stades II/III. Les taux d'efficacité atteints pour l'amoxicilline ont été d'environ 80 %, soit un score comparable aux différents contrôles actifs utilisés dans les études présentées. Le traitement par amoxicilline est en outre mentionné dans plusieurs directives nationales européennes et paneuropéennes factuelles et consensuelles, et pour la maladie de Lyme, y compris la maladie de Lyme disséminée et l'arthrite de Lyme. Le CHMP a considéré que cette indication était soutenue par des données appropriées.

Méningite bactérienne - formulation parentérale

Le TAMM a fourni des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques obtenues sur des modèles animaux (une étude chez le rat et une autre chez le lapin), avec des enfants (cinq études) et des adultes (deux études), qui ont démontré une bonne pénétration de l'amoxicilline dans le liquide céphalorachidien (LCR). En outre, le TAMM a fourni les résultats de plusieurs petits essais cliniques menés chez des enfants et des adultes, ainsi que des études de cas soutenant l'efficacité de l'amoxicilline dans le traitement de la méningite bactérienne. Les données soumises montrent que l'amoxicilline peut pénétrer les méninges correctement en cas d'inflammation, tant chez les enfants que chez les adultes. Le manque d'essais cliniques de bonne qualité est reconnu, mais les quelques études contrôlées et non contrôlées démontrent l'efficacité de l'amoxicilline pour le traitement de la méningite bactérienne, notamment lorsque le pathogène est connu pour être sensible à l'amoxicilline. Considérant que la méningite est une infection relativement rare et que plusieurs directives recommandent l'utilisation de l'amoxicilline dans la méningite, le CHMP a été d'avis que, dans l'ensemble, les données fournies soutiennent l'utilisation de l'amoxicilline dans cette indication.

Bactériémie survenant en association avec ou suspectée d'être associée aux infections répertoriées ci-dessus - formulation parentérale

Le TAMM a fourni des données démontrant que l'amoxicilline pénètre bien dans les tissus et qu'elle avait été utilisée pour le traitement de la bactériémie en association avec un certain nombre de ses indications approuvées. De plus, de nombreuses révisions et recommandations proposées dans la littérature, ainsi que les directives factuelles et consensuelles relatives aux traitements, considèrent l'amoxicilline comme une option thérapeutique importante dans le traitement de la méningite bactérienne chez l'adulte et l'enfant. Considérant que l'amoxicilline est utilisée depuis de nombreuses années et est indiquée pour une utilisation dans une grande diversité d'infections, conformément à l'Addendum à la directive relative à l'évaluation des médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes (EMA/CHMP/351889/2013), le CHMP a été d'avis que, d'après les données disponibles, l'indication proposée était correctement justifiée.

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Le TAMM a proposé des recommandations de dosage harmonisées selon les doses étudiées dans des essais cliniques, soutenues par des données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, et conformément aux directives internationales, européennes et nationales. La variabilité entre les États

membres, liée au taux de résistance de fond prévalant, est évoquée dans ces recommandations. Les doses recommandées dans divers RCP nationaux chez l'adulte et l'enfant pesant plus de 40 kg s'étendent de 250 mg à 1 mg TID, sont exprimées différemment et figurent dans la posologie harmonisée proposée. Le TAMM a proposé d'harmoniser les recommandations relatives au dosage chez l'enfant en utilisant la dose en mg/kg la plus largement approuvée (40 - 90 mg/kg/jour en plusieurs prises).

De nombreux essais cliniques ont démontré que l'amoxicilline est aussi efficace et bien tolérée lorsque la dose quotidienne totale est répartie en deux prises que lorsqu'elle est répartie en trois prises. Sur la base de ses propriétés pharmacocinétiques, la quantité quotidienne totale recommandée est généralement administrée en trois prises. Cependant, dans certains groupes de patients (notamment les nourrissons et les enfants), l'administration du médicament toutes les 8 heures peut provoquer certains problèmes d'observance. Par conséquent, ces deux posologies possibles ont été indiquées, afin que le prescripteur puisse adapter le traitement en fonction des besoins de son patient et pour améliorer l'observance.

Conformément à la directive relative à l'évaluation des médicaments indiqués pour le traitement des infections bactériennes (CPMP/EWP/558/95 rév. 2), il a été demandé au TAMM d'indiquer la posologie et la durée du traitement sous forme de tableau en fonction de l'indication. Ces tableaux sont précédés de recommandations générales sur les facteurs à prendre en compte lors de la sélection de la dose et de la durée de traitement, avec un renvoi à la rubrique 4.4, et sont suivis d'une référence aux directives relatives aux traitements à prendre en compte lors de la sélection de la posologie.

Des recommandations de dosage distinctes sont fournies pour les formulations orale, parentérale et intramusculaire pour les adultes et les enfants pesant plus de 40 kg, et pour les patients en insuffisance rénale, y compris ceux sous dialyse. En outre, pour les formulations parentérale et intramusculaire, des recommandations de dosage plus détaillées sont proposées pour les nouveau-nés pesant plus de 4 kg et jusqu'à 3 mois, ainsi que pour les nouveau-nés prématurés pesant moins de 4 kg.

Rubrique 4.3 - Contre-indications

Seules les contre-indications relatives à l'hypersensibilité au principe actif (ou l'un des agents de la pénicilline et du bêta-lactame) et aux excipients sont harmonisées. D'autres contre-indications à prendre en compte chez les patients atteints de mononucléose infectieuse en cas d'utilisation conjointe avec du méthotrexate et chez les patients souffrant d'une leucémie lymphoïde aiguë ont été instaurées dans quelques États membres. Le CHMP a conclu que les risques associés à ces contre-indications étaient considérés comme suffisamment traités dans d'autres rubriques des informations sur le produit et ont été supprimées de la présente rubrique.

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Plusieurs avertissements ont été ajoutés dans tous les États membres (sauf un) avec des textes légèrement différents (réactions d'hypersensibilité, insuffisance rénale, cristallurie, réactions cutanées, y compris chez les patients souffrant d'une mononucléose infectieuse et sous anticoagulants, croissance excessive de micro-organismes non sensibles, traitement prolongé) et la proposition harmonisée du TAMM a été considérée acceptable. Il a également été proposé d'ajouter le texte harmonisé de l'avertissement relatif à l'interférence potentielle avec les tests de diagnostic déjà présents dans 5 États membres à tous les États membres, ce qui a été accepté. Plusieurs déclarations relatives à des informations importantes concernant les excipients indiqués dans certains États membres (sodium, aspartame, benzoate de sodium, lactose et sorbitol) ont également été harmonisées. Le CHMP a demandé que l'avertissement relatif au risque de crises d'épilepsie chez les

patients traités par de fortes doses ou en insuffisance rénale ou ayant des antécédents de crises d'épilepsie, traités pour épilepsie et dommage méningé indiqué dans l'un des EM, soit maintenu, car des effets indésirables connexes, tels que l'activité myoclonique et des crises d'épilepsie, ont été signalés avec des antibiotiques bêta-lactames. Le risque de réaction de Jarisch-Herxheimer lorsque l'amoxicilline est utilisée dans le traitement de la maladie de Lyme a également été inclus dans les informations sur le produit harmonisées. En outre, compte tenu du taux de résistance de certains microorganismes, il a été demandé d'inclure un avertissement général contre l'utilisation de l'amoxicilline pour le traitement de certains types d'infection, sauf si le pathogène est déjà documenté et si l'on sait qu'il est sensible ou très probablement sensible, avec un renvoi à la rubrique 5.1 pour plus de détails sur les pathogènes en question.

Rubrique 4.5 - Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction

La plupart des déclarations émises sur les interactions dans les EM ont été considérées comme étayées (probenécide, allopurinol, tétracyclines, anticoagulants oraux, méthotrexate) et le TAMM a proposé d'harmoniser le texte, ce que le CHMP a accepté. L'interaction possible avec des contraceptifs oraux par un effet sur la flore intestinale a été supprimée, conformément à la récente recommandation du groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh) pour supprimer cette interaction des informations sur le produit de nombreux antibiotiques, y compris l'amoxicilline (CMDh/326/2015, Rév. 0). La concentration plasmatique en sulfasalazine peut être réduite en cas de prise d'aminopénicillines, mais les études ne soutiennent pas cet effet pour l'amoxicilline et aucun rapport pertinent n'a été identifié dans la base de données de sécurité du TAMM. Il a donc été considéré comme acceptable de supprimer cette déclaration. L'interaction avec les résultats d'analyse a été déplacée à la rubrique 4.4, conformément à la directive relative au RCP.

Rubrique 4.6 - Fertilité, grossesse et allaitement

Le contenu de la présente rubrique était identique dans tous les EM, mais la formulation employée était légèrement différente. Les données disponibles chez l'animal et l'homme ne suggèrent pas de toxicité sur le système reproducteur. Le texte proposé par le TAMM a été accepté, mais l'ajout de clarifications mineures et d'informations disponibles concernant l'effet sur la fertilité a été demandé.

Rubrique 4.7 - Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les informations de la présente rubrique continuent à indiquer dans les États membres que l'amoxicilline n'agit pas sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Conformément à la directive relative au RCP, les effets indésirables pouvant toutefois survenir et pouvant influencer sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines sont répertoriés dans la rubrique; cela a été accepté par le CHMP.

Rubrique 4.8 – Effets indésirables

Conformément à la directive relative au RCP et au modèle QRD, le TAMM a répertorié les effets indésirables signalés dans des études cliniques et dans le cadre de la surveillance après mise sur le marché portant sur l'amoxicilline, triés par classe de systèmes d'organes MedDRA.

Rubrique 4.9 - Surdosage

Le CHMP a accepté la proposition de texte harmonisé du TAMM, qui comprend des informations sur les symptômes gastro-intestinaux possibles et la cristallurie, et auquel est ajouté le risque de crises

d'épilepsie. Le risque de précipitation dans le cathéter vésical pour la formule parentérale a également été inclus.

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Le texte sur le groupe pharmacothérapeutique, le mécanisme d'action et le code ATC a été harmonisé. La liste des organismes sensibles à l'amoxicilline a été mise à jour. Le tableau de points de rupture a été mis à jour d'après l'EUCAST (version 4) en date du 1^{er} janvier 2014. Le mécanisme de résistance a également été harmonisé.

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Le TAMM a mis à jour la rubrique conformément à la directive relative au RCP, ce qui a été accepté par le CHMP.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité précliniques

Comme cette rubrique n'était pas incluse dans les RCP nationaux, la proposition du TAMM d'élaborer un texte général tenant compte du RCP de la combinaison amoxicilline/clavulanique (EMA/H/A-30-979) a été acceptée par le CHMP, avec des modifications mineures.

Autres rubriques du RCP

D'autres rubriques du RCP ont été mises à jour conformément à leur documentation Qualité harmonisée respective et fournie dans le Module 3, conformément au modèle QRD actuel. Les rubriques 1, 6.3 et 6.4 n'ont été que partiellement harmonisées car on considère qu'elles doivent être adaptées à l'échelle nationale.

Étiquetage

Les modifications apportées au RCP ont été reportées sur l'étiquetage, mais la mise à jour de la plupart des rubriques a été laissée au soin de chaque État.

Notice

La notice a été modifiée conformément aux modifications apportées au RCP. En outre, des changements éditoriaux mineurs ont été apportés pour améliorer la lisibilité. Un test utilisateur et des rapports de rapprochement ou une justification de non-communication ont été fournis pour la notice des différentes formules et ont été considérés comme acceptables par le CHMP.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Considérant ce qui suit:

- Le comité a tenu compte de la saisine aux termes de l'article 30 de la directive 2001/83/CE.
- Le comité a tenu compte des divergences identifiées pour Amoxil et noms associés, concernant les indications, la posologie, les contre-indications, les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi, ainsi que les autres rubriques du RCP, l'étiquetage et la notice.
- Le comité a revu les données soumises par le TAMM pour étayer l'harmonisation proposée des informations sur le produit, y compris des essais cliniques, des études ouvertes, des études sur

la littérature et des révisions, ainsi que des directives factuelles et consensuelles. En outre, le comité a tenu compte du conseil du groupe de travail sur les maladies infectieuses.

- Par ailleurs, le comité a revu la documentation soumise par le TMM pour étayer la documentation Qualité harmonisée proposée (Module 3).
- Le comité a accepté l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage, de la notice et de la documentation Qualité dans le module 3 proposée par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché.

Le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les notices sont présentés à l'annexe III pour Amoxil et noms associés (voir annexe I).

En conséquence, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice-risque d'Amoxil et noms associés reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.