

## **II pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums**

## Zinātniskie secinājumi

***Amoxil* un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējie secinājumi** (skatīt I pielikumu)

*Amoxil* satur amoksicilīnu (amoksicilīna nātrija vai amoksicilīna trihidrāta veidā), kas ir vidēja spektra bakteriolītisks,  $\beta$  laktāma antibiotika, ko lieto jutīgu mikroorganismu izraisītu bakteriālu infekciju ārstēšanai. *Amoxil* iedarbojas, inhibējot pie penicilīna saistošos transeptidāzes proteīnus, pārtraucot peptidoglikānu šķērssaistīšanos šūnas sienīgas sintēzē gan gram-negatīviem, gan gram-pozitīviem organismiem. Peptidoglikāns ir baktērijas šūnas sienīgas svarīga strukturāla sastāvdaļa un tā nozīme ir šūnas formas un integritātes uzturēšanā. Peptidoglikānu sintēzes inhibīcija izraisa struktūras pavājināšanos, kam parasti seko šūnas līze un baktērijas nāve.

*Amoxil* ir indicēts gan pieaugušajiem, gan bērniem, lai iekšķīgi un parenterāli ārstētu daudzas bieži sastopamas infekcijas, tostarp kaulu/locītavu, ādas/mīksto audu, kā arī urīnceļu, elpceļu, kuņģa-zarnu un ģenitālā trakta infekcijas.

Pirmās amoksicilīnu saturošās zāles reģistrēja 1972. gadā un kopš tā laika *Amoxil* ir reģistrēts ES ar nacionālajām procedūrām. Pašlaik tas ir reģistrēts 12 Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīs. *Amoxil* ir reģistrēts pārdošanai Eiropā 17 dažādu preparātu veidā: divi stiprumi kapsulās (250 mg un 500 mg), divi stiprumi disperģējamās tabletēs (750 mg un 1 g), četri stiprumi pulverim iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), četri stiprumi pulverim iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai maisīšos (250, 500, 1 g un 3 g), kā arī četri stiprumi 125 mg/1,25 ml pulvera injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai ievadīšanai intravenozi vai intramuskulāri (IV/IM) vai abos veidos (250 mg, (intravenozi vai intramuskulāri, IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM un IM) un 2 g (IV)).

Ņemot vērā dažādos dalībvalstu pieņemtus lēmumus par iepriekš minēto zāļu un sinonīmisko nosaukumu zāļu reģistrāciju, Eiropas Komisija (EK) paziņoja Eiropas Zāļu aģentūrai par oficiālu pārskatīšanu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai novērstu atšķirības dažādās valstīs apstiprinātajos zāļu aprakstos un tādējādi saskaņotu zāļu aprakstus visā ES.

Šajā procedūrā pēc reģistrācijas apliecības īpašnieka pieprasījuma iekļauta Kvalitātes dokumentācijas (3. modulis) saskaņošana.

### Kvalitātes aspekti

Aktīvajai vielai (amoksicilīna nātrijs un amoksicilīna trihidrāts) un dažādiem šo vielu saturošiem pabeigto zāļu preparātiem nodrošināja saskaņošanas dokumentāciju. Šīs saskaņošanas procedūras rezultātā 3. moduli nozīmīgi atjaunināja un pārskatīja, tajā iekļaujot datus, kas ir kļuvuši pieejami laika posmā kopš pirmās reģistrācijas apliecības izsniegšanas. Gan aktīvās vielas, gan pabeigto zāļu ražošana un kontrole ir saskaņā ar CHMP un Starptautiskās saskaņošanas konferences (ICH) vadlīnijām. Zāļu kvalitāte ir uzskatāma par apmierinošu.

### Klīniskie aspekti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir iesniedzis mazu klīnisko pētījumu rezultātus, kuri tika veikti kā iekšķīgi un parenterāli lietojama amoksicilīna klīniskās attīstīšanas sākotnējā daļa; kopš tā laika ir veikti vairāki klīniskie pētījumi, galvenokārt tos veikušas neatkarīgas izpētes grupas un pētnieki, un pētījumi ir publicēti literatūrā, recenzētos žurnālos, atbalstot ieteikto saskaņoto zāļu informāciju. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir ņēmis vērā jaunāko datu kopu, jaunāko uz pierādījumiem balstīto un vienbalsīgi pieņemto Eiropas vai valstu klīniskās izrakstīšanas vadlīniju ieteikumus, atbalstot amoksicilīna lietošanu noteikto indikāciju gadījumā, kā arī CHMP vadlīnijas par zāļu izvērtēšanu, kas indicētas bakteriālu infekciju ārstēšanai un šo vadlīniju pielikumu (CPMP/EQP/558/95 2. red un EMA/CHMP/351889/2013). Reģistrācijas apliecības īpašnieks vēl ņēma vērā zāļu apraksta vadlīnijas un izmantoja jaunāko ORD veidni. CHMP pārskatīja datu kopumu un par ieteikto, saskaņoto zāļu informāciju konsultējās ar Infekciju slimību darba grupu. Turpmāk apkopotī galvenie punkti, kas apspriesti saistībā ar dažādu zāļu apraksta apakšpunktu saskaņošanu.

#### 4.1. apakšpunkts. Terapeitiskās indikācijas

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ieteica saskaņotu indikāciju kopu dažādām MS reģistrētām indikācijām, tomēr, apstiprinot vienu plašu indikāciju (t. i., pret amoksicilīnu jutīgu organismu izraisītas infekcijas), tās netika ņemtas vērā. Procedūras sākumā reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja dzēst dažas indikācijas, kuru gadījumā amoksicilīns vairs netiek uzskatīts par piemērotu, tādēļ šajā pārskatā tās netiek apskatītas. To starpā bija bronhīts, akūta plaušu slimība, uretrīts, gonokoku infekcija, vīriešu ģenitālās infekcijas, gonoreja, enterītas ar bakterēmiju un intraabdominālas infekcijas, piemēram, peritonīts, holecistīts un akūts holangīts, kā arī smagas *Haemophilus influenza* ierosinātas infekcijas. Atbilstoši CHMP vadlīnijām indikācijām ir jāapraksta specifiski klīnisko infekciju veidi, kurām ieguvumu un risku attiecība uzskatāma par labvēlīgu, tādēļ tādās indikācijās kā augšējo vai apakšējo elpceļu infekcijas vairs nav pieņemamas un reģistrācijas apliecības īpašnieks tās ir precizējis detalizētāk. Lai veicinātu atbildīgu antibiotiku lietošanu un lai zāļu izrakstītājus instruētu ņemt vērā visas esošās nacionālās vai vietējās vadlīnijas un viedokļus par antibakteriālo zāļu lietošanu, visām indikācijām šajā sadaļā iekļaus šādu teikumu: "*Ir jāievēro oficiālie norādījumi par antibakteriālo līdzekļu atbilstošu lietošanu.*" Turklāt sadaļas sākumā ir iekļauta atsauce uz 4.2., 4.4. un 5.1. apakšpunktiem, lai uzsvērtu, ka "*amoksicilīns nav piemērots dažu infekciju veidu ārstēšanai, ja vien patogēns jau nav noteikts un zināms, ka tas ir jutīgs, vai ir ļoti liela iespējamība, ka patogēns ir piemērots ārstēšanai ar amoksicilīnu.*"

#### Augšējo elpceļu infekcijas

Indikācija "*augšējo elpceļu infekcijas*" ir apstiprināta visās valstīs, kurās *Amoxil* ir izsniegta reģistrācijas apliecība, tomēr šāda vispārīga indikācija vairs nav pieņemama un CHMP pieņēma reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvājumu to aizvietot, izmantojot zemāk aprakstītos specifiskos terminus.

#### Akūts bakteriāls sinusīts (ABS) — iekšķīgi lietojami preparāti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vairāku klīnisko pētījumu rezultātus, kas veikti pieaugušajiem un bērniem no 1986. līdz 1999. gadam, salīdzinot amoksicilīnu ar placebo vai citām antibiotikām, kā arī vadlīniju grupas rekomendācijas un metaanalīzes datus, kas atbalsta amoksicilīna lietošanu pieaugušajiem un bērniem ar sinusītu. Ārstēšanai ar amoksicilīnu kopumā bija lieli klīniskās un bakteriālās atbildes reakcijas rādītāji (aptuveni 90 %), tās efektivitāte bija līdzīga antibiotiku salīdzināšanas zālēm. CHMP uzskatīja, ka amoksicilīns joprojām ir akūta bakteriāla sinusīta efektīva ārstēšana.

#### Akūts vidusauss iekaisums (AVI) — iekšķīgi lietojami preparāti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza pediatrijas klīnisko pētījumu rezultātus, kas veikti no 1986. līdz 2005. gadam, tostarp salīdzinošie pētījumi ar makrolīdiem un cefalosporīniem, kā arī vairāku ārstēšanas vadlīniju grupu, kas atrodas ASV un ES, rekomendācijas, kas atbalsta amoksicilīna lietošanu "*akūta vidusauss iekaisuma*" gadījumā. Lielākajā daļā pētījumu mainīgiem devu režīmiem, diapazonā no 40 mg/kg/dienā līdz 90 mg/kg/dienā bija efektivitāte ap 90 %. Lai gan ir nēcīgs skaits klīnisko pētījumu ar pieaugušiem AVI pacientiem, ņemot vērā pieaugušo sinusīta un AVI bakterioloģiskās etioloģijas un patogēneses līdzības, tika uzskatīts, ka klīniskos datus, kas pierāda, ka amoksicilīns efektīvi ārstē ABS, var ekstrapolēt, lai atbalstītu amoksicilīna efektivitāti pieaugušo AVI ārstēšanai. CHMP uzskatīja, ka amoksicilīns ir piemērota AVI ārstēšanas izvēle gan pieaugušajiem, gan bērniem.

#### Akūts streptokoku tonsilīts un faringīts — iekšķīgi lietojamie preparāti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus no klīniskajiem pētījumiem, kas pieaugušajiem un bērniem veikti no 1993. līdz 2008. gadam, kā arī dažādu ārstēšanas vadlīniju grupu rekomendācijas, kas atbalsta amoksicilīna lietošanu tonsilīta un faringīta ārstēšanā, jo īpaši, A grupas beta hemolītisko streptokoku (AGBHS) infekciju gadījumā. Lielākajā daļā pētījumu mainīgu devas režīmu izmantošanai efektivitātes rādītājs bija aptuveni 90 %, efektivitāte bija salīdzināma ar salīdzinājuma zālēm. Vairāku valstu un starptautisku asociāciju, tostarp Pasaules Veselības organizācijas, vadlīnijās amoksicilīnu iesaka lietot kā pirmās vai otrās rindas ārstēšanu streptokoku faringīta gadījumā. Tādēļ CHMP uzskata, ka šai indikācijai amoksicilīns joprojām ir derīga terapeitiskā izvēle.

## Smagas ausu, deguna un rīkles infekcijas (piemēram, mastoidīts, peritonsilāras infekcijas, epiglotīts un sinusīts, ko pavada smagas sistēmiskas pazīmes un simptomi) – parenterāli preparāti

Amoksicilīna pieaugošā rezistence pret *H. influenzae* un *M. catarrhalis* (ražojot  $\beta$ -laktamāzi) un *S. pneumoniae* un *H. influenzae* (mainot proteīnu piesaistes vietu) palielina ārstēšanas neizdošanās risku, tādēļ šo infekciju gadījumā amoksicilīnu nedrīkst lietot kā empīrisku ārstēšanu. CHMP uzskatīja, ka pirms uzsākt ārstēšanu ar amoksicilīnu, ar laboratorijas rezultātiem jāapstiprina organisma jutība pret amoksicilīnu un pieprasīja 4.4. apakšpunktā (ar atsauci 4.1. apakšpunktā) iekļaut brīdinājumu par šo iedarbību. CHMP uzskatīja, ka ausu, deguna un rīkles smagu infekciju gadījumā parenterāls ievadišanas veids ir atbilstošs.

### **Apakšējo elpceļu infekcijas**

Indikācija "*apakšējo elpceļu infekcijas*" ir apstiprināta visās valstīs, kurās *Amoxil* ir izsniegta reģistrācijas apliecība, tomēr šāda vispārīga indikācija vairs nav pieņemama un CHMP pieņēma reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvājumu to aizvietot, izmantojot zemāk aprakstītos specifiskos terminus.

#### Hroniska bronhīta akūts paasinājums (HBAP) – visi preparāti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vairāku klīnisko pētījumu datus, ka veikti no 1989. līdz 2001. gadam, kā arī vairāku ārstēšanas vadlīniju grupu rekomendācijas, kas atbalsta amoksicilīna lietošanu HBAP gadījumā. Klīniskajos pētījumos amoksicilīnu lietoja 1000 mg divas reizes dienā vai 500 mg trīs reizes dienā, konstatēja, ka tam ir salīdzinošajām zālē līdzīgi atbildes reakcijas parametri (sekmīgi klīniskie un mikrobioloģiskie rezultāti attiecīgi  $\geq 81\%$  un  $\geq 85\%$  pacientu). Daudzās nacionālajās un Eiropas vadlīnijās amoksicilīnu iesaka lietot kā vienu no vairākām ārstēšanas opcijām HBAP ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar palielinātu dispnoju, krēpu tilpumu un strutām krēpās vai ja paasinājums ir pacientiem ar smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS). Tādēļ CHMP uzskatīja, ka šī indikācija ir piemērota.

#### Sadzīvē iegūta pneimonija (SIP) — visi preparāti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vairāku klīnisko pētījumu datus, ka pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem veikti no 1992. līdz 2008. gadam, kā arī vairāku ārstēšanas vadlīniju grupu rekomendācijas, kas atbalsta amoksicilīna lietošanu SIP gadījumā. Ar iekšķīgi lietojamu amoksicilīnu devā 1000 mg trīs reizes dienā vai 500 mg trīs reizes dienā 7 līdz 10 dienas bija citām antibiotikām līdzīgi rezultāti; klīniskās atbildes reakcijas rādītāji bija no 86% līdz 90% un bakterioloģiskie atbildes reakcijas rādītāji bija no 82% līdz 92%. Iesniegtajos pediatrikajos pētījumos amoksicilīna efektivitāte bija salīdzināma ar salīdzinājuma zālēm un atbildes reakcijas rādītāji bija salīdzināmi ar pieaugušo rādītājiem; labāku, lielāku efektivitāti novēroja, lietojot lielākas devas. Lietojot parenterālu preparātu, novēroja iekšķīgi lietojamam preparātam līdzīgus rezultātus. Amoksicilīna lietošana elpceļu infekciju ārstēšanā ir detalizēti aprakstīta daudzās nacionālās un Eiropas vadlīnijās, kurās amoksicilīnu iesaka kā empīrisku ārstēšanu sadzīvē iegūtas pneimonijas gadījumā pieaugušajiem un bērniem. CHMP uzskatīja, ka šajos pētījumos pierādīts, ka amoksicilīns vēl joprojām ir efektīva ārstēšana SIP gadījumā.

### **Uroģenitālā trakta infekcijas**

Visās valstīs, kur *Amoxil* ir izsniegta reģistrācijas apliecība, apstiprināta indikācija "*uroģenitālā trakta infekcijas*", bet tikai 7 no tām tiek izmantota šī vispārējā indikācija. CHMP pieņēma reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvājumu iekšķīgi un parenterāli lietojamiem preparātiem precīzi noteikt infekcijas vietu kā norādīts turpmāk.

#### Akūts cistīts, asimptomātiska bakteriūrija grūtniecības laikā un akūts pielonefrīts — visi preparāti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vairāku klīnisko pētījumu datus, ka bērniem un pieaugušajiem, tostarp grūtniecēm, veikti no 1973. līdz 1993. gadam, kā arī vairāku ārstēšanas vadlīniju grupu rekomendācijas, kas atbalsta amoksicilīna lietošanu šo indikāciju gadījumā. Kopumā izārstēšanas biežumi bija mazāki kā citu indikāciju gadījumā; atkārtotas saslimšanas biežums bija augsts. Tomēr ja ārstēšanas ilgums bija ilgāks (7–10 dienas) un ja slimību izraisošais organisms bija jutīgs pret amoksicilīnu, izārstēšanas biežums bija lielāks. Lai gan ne visi ar šo indikāciju veiktie klīniskie pētījumi ir jauni, vairākās jaunākajās klīniskajās vadlīnijās iesaka urīnceļu infekciju gadījumā lietot amoksicilīnu.

Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka šī indikācija amoksicilīnam ir pieņemama, bet, ņemot vērā pieaugoši augstos rezistences biežumus, pieprasīja, lai 4.4. apakšpunktā pievienotu papildu informāciju ar atsauci, ka pirms ārstēšanas uzsākšanas jāzina, ka patogēns ir jutīgs pret amoksicilīnu vai par to ir jābūt ievērojamām aizdomām.

#### Sieviešu dzimumorgānu infekcija — parenterāli lietojami preparāti

Sieviešu ģenitālā trakta infekcijas ir gan etioloģiski, gan klīniski daudzpusīgas. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza sešu klīnisko pētījumu, kas veikti no 1975. līdz 1986. gadam, rezultātus, kā arī nesenāku pārskatu par antibiotiku lietošanu pēcdzemdību infekcijas gadījumā. Lai gan ne jaunākie, bet nodrošinātie pierādījumi norāda, ka amoksicilīns ir izmantots dažādu dzimumorgānu infekciju ārstēšanai sievietēm ar dažādiem rezultātiem. Tomēr, ņemot vērā dažādas infekcijas vietas, pieejamie dati ir nepietiekami, lai atbalstītu šīs iespējamās indikācijas. Turklāt jaunākajās vadlīnijās netiek atbalstīta amoksicilīna lietošana dzimumorgānu infekciju, piemēram, iegurņa iekaisīgā slimība vai vaginoze, gadījumos; tiek ieteiktas citas antibiotikas. Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka šī indikācija vairs neattiecas uz amoksicilīnu un visās dalībvalstīs jādzēš no zāļu informācijas.

#### **Kuņģa-zarnu trakta infekcijas**

##### Vēdertīfs un paratīfs – iekšķīgi lietojamie preparāti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza 4 klīnisko pētījumu rezultātus, kuros pieaugušajiem un bērniem iekšķīgi lietojama amoksicilīna efektivitāti salīdzināja ar hloramfenikolu un ampicilīnu. Reģistrācijas apliecības īpašnieks vēl iesniedza datus no atvērta pētījuma ar 30 pieaugušajiem, kurā amoksicilīnu (1 g amoksicilīna, četras reizes dienā) salīdzināja ar hloramfenikolu (1 g trīs reizes dienā līdz kritas temperatūra, tad 500 mg četras reizes dienā vienu nedēļu); no pētījuma, kurā 3 g iekšķīgi lietota amoksicilīna dienā efektivitāti salīdzināja ar 2 g iekšķīgi lietotu amoksicilīnu, ko 8 pacientiem lietoja kopā ar 1 g probencīda, kā arī diviem atklātiem pētījumiem, kas nav salīdzinoši, ar 12 un 7 pacientiem, kas vēl vairāk atbalstīja lietošanu šīs indikācijas gadījumā. *CHMP* uzskatīja, ka lai gan fluorhinoloni tiek plaši uzskatīti par optimālo ārstēšanas metodi vēdertīfa gadījumā pieaugušajiem, reģionos ar bieži sastopamu rezistenci pret fluorhinoloniem, amoksicilīns joprojām ir atbilstoša ārstēšanas metode vēdertīfa gadījumā. Lai gan reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza dažu pētījumu rezultātus, kuros pierādīta amoksicilīna efektivitāte ja baktērijas jutīgums ir zināms. Turklāt vairākās nesen izdotās klīniskajās vadlīnijās amoksicilīnu iesaka kā ārstēšanas opciju. Tādēļ lai gan šai indikācijai amoksicilīnu nedrīkst lietot kā empīrisku ārstēšanu, *CHMP* secināja, ka indikācija ir saglabājama ar atsauci uz 4.4. apakšpunktu.

#### **Ādas un mīksto audu infekcijas (ĀMAI)**

##### (Smags) dentāls abscess ar celulītu, kas izplatās — visi preparāti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza piecu nejausīnātu, dubultaklu pētījumu, kas veikti no 1981. līdz 1989. gadam, rezultātus, kuros amoksicilīna efektivitāti salīdzināja ar citām antibiotikām, kā arī viena atvērta pētījuma, 9 pētījumu, kas nav salīdzinoši, un pārskata rezultātus pacientiem ar dažādām akūtām ādas infekcijām. Reģistrācijas apliecības īpašnieks vēl iesniedza četru klīnisko pētījumu, kas veikti no 1990. līdz 2005. gadam, rezultātus pacientiem ar dažāda smaguma dentoalveolāriem abscesiem un rezultātu auditu, lai noteiktu dažādu antibiotiku terapiju ietekmi uz ārstēšanas iznākumu akūtas dentoalveolāras infekcijas gadījumā. Atkarībā no pētījuma akūtu ādas infekciju ārstēšana bija efektīva aptuveni 60–90 % pacientu. Amoksicilīnu var lietot kā izvēli šo indikāciju gadījumā, tomēr tā kā vairumā gadījumu izraisa *staphylococci* vai *streptococci*, jālieto zāles ar plašāku aktivitātes spektru. Jaunākajās vadlīnijās (2015.gada *Public Health England* vadlīnijās, 2014. gada *Infectious Diseases Society of America* vadlīnijās un 2011. gada *Surgical Society Infections*) vairumam ādas un mīksto audu infekciju ārstēšanai iesaka lietot citas antibiotikas, kas nav amoksicilīns. Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka amoksicilīnam šī indikācija vairs nav atbilstoša. Tomēr vairākos pētījumos, kas veikti no 1990. līdz 2005. gadam, pierādīts, ka atsevišķi lietots amoksicilīns vai amoksicilīns kombinācijā ar metronidazolu efektīvi ārstē smagas dentālas infekcijas. Turklāt vairākās vadlīnijās ieteikts amoksicilīnu lietot kā pirmās rindas preparātu šo infekciju ārstēšanai. Tādēļ *CHMP* uzskatīja, ka indikācijas "*dentāls abscess ar celulītu, kas izplatās*" iekšķīgi lietojamiem preparātiem un "*smags dentāls abscess ar celulītu, kas izplatās*" parenterāliem preparātiem ir pieņemams.

## Citas infekcijas

### Protezētu locītavu infekcijas (PLI) — visi preparāti

Ir maz laba dizaina, nejaušinātu, kontrolētu pētījumu pacientiem, kuros salīdzinātu dažādu antibiotiku efektivitāti. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza divu mazu klīnisko pētījumu un piecu retrospektīvu gadījumu pētījumu rezultātus, kā arī pārskatus un vadlīnijas. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus, kas norāda, ka amoksicilīns pietiekami penetrē kaulu pat gadījumos, ja audi ir inficēti, kā arī farmakokinētikas/farmakodinamikas datus, kas atbalsta amoksicilīna lietošanu šo slimību gadījumos, tomēr klīniskie pierādījumi ir ļoti ierobežoti. Dažos iesniegtajos pētījumos ir aprakstītas dažādas slimības, kas vēl mazāk samazina katru slimību atbalstošos pierādījumus. Turklāt dažos pētījumos amoksicilīnu lietoja tikai kā vēlāku terapiju pēc citu antibiotiku intravenozas lietošanas. Tomēr vairāku retrospektīvu pētījumu rezultāti norāda, ka zālēm ir laba efektivitāte, ārstējot protezētu locītavu infekcijas. Lai gan šim infekcijas veidam nepastāv daudz vadlīnijas, vairākas zinātniskas asociācijas iesaka amoksicilīnu lietot kā pirmās rindas ārstēšanu. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka šī noteiktā indikācija ir pieņemama.

### Endokardīta ārstēšana un profilakse — visi preparāti

Ir ļoti maz nejaušinātu pētījumu, kuros izvērtēta antibiotiku profilakses efektivitāte infekcioza endokardīta gadījumā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vairāku neklīnisku pētījumu, kas veikti no 1983. līdz 2007. gadam, rezultātus, kuros izvērtēta amoksicilīna efektivitāte endokardīta profilaksē un ārstēšanā dzīvnieku modeļos. Reģistrācijas apliecības īpašnieks vēl iesniedza trīs pētījumu rezultātus par amoksicilīna efektivitāti bakterēmijas profilaksē pēc zobu ekstrakcijas, kā arī atvērt pētījuma un divu gadījumu pētījumu rezultātus par amoksicilīna lietošanu endokardīta ārstēšanā. Lai gan šie klīniskie dati ir ierobežoti, tie atbalsta amoksicilīna efektivitāti bakterēmijas profilaksē, kā arī infekcioza endokardīta ārstēšanā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks vēl iesniedza atzītu dzīvnieku modeļu datus, lai atbalstītu profilakses un ārstēšanas indikāciju. Nesen atjauninātās starptautiskās vadlīnijas atbalsta amoksicilīna lietošanu infekcioza endokardīta profilaksē pacientiem ar palielinātu risku. Vairākas nacionālās vadlīnijas atbalsta amoksicilīna lietošanu, tostarp, kā pirmās rindas izvēli, endokardīta ārstēšanai un profilaksei. Tādēļ CHMP uzskatīja, ka visiem preparātiem profilakses indikācija arī turpmāk ir atbilstoša. Tomēr CHMP uzskatīja, ka slimības nopietnības dēļ, kā arī saskaņā ar Eiropas Kardiologu asociācijas, Amerikas Sirds asociācijas, Britu Antibakteriālās Ķīmijterapijas asociācijas un Britu Sirds asociācijas vadlīnijām, endokardīta ārstēšanai lietojami tikai parenterāli preparāti un pieprasīja, lai šo indikāciju dzēš no iekšķīgi lietojamu preparātu dokumentācijas.

### *Helicobacter pylori* eradikācija — iekšķīgi lietojami preparāti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ir nodrošinājis vairāku kontrolētu klīnisko pētījumu rezultātus pieaugušajiem un bērniem, kur amoksicilīnu galvenokārt lieto trīskāršajā terapijā kā pirmās rindas (9 pētījumi, tostarp viens īpaši bērniem, un 22 pētījumu metaanalīzi), otrās (4 pētījumi) un, vismazāk, kā trešās (1 pētījums) rindas preparātu, ko papildus atbalsta nekontrolētu pētījumu rezultāti. Dažādos iesniegtajos pētījumos trīskāršajā terapijā amoksicilīns nodrošināja eradikācijas biežumu 80-85 % gadījumu. Turklāt vairākās vadlīnijās (piemēram, *American College of Gastroenterology*, *National Institute for Health and Care Excellence*) amoksicilīnu iesaka lietot kombinācijā ar protonu sūkņu inhibitoru un klaritromicīnu. CHMP uzskatīja, ka *Helicobacter pylori* eradikācijai amoksicilīna efektivitāte trīskāršā terapijā ir pietiekami pierādīta pieaugušajiem un bērniem kā pirmās rindas vai "glābšanas" terapija.

### Laimas slimība — visi preparāti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza sešu nejaušinātu, kontrolētu pētījumu datus, kuros atsevišķi lietotu amoksicilīnu vai kombinācijā ar probenecīdu 500 mg trīs reizes dienā salīdzināja ar citām antibiotikām un placebo, kā arī novērojuma kohortas pētījumu, ko no 1989. līdz 2008. gadam pieaugušajiem un bērniem veica ar amoksicilīnu; visi šie pētījumi bija I tipa Laimas slimības (*Erythema migrans*) ārstēšanai. Lai gan ir nēcīgs daudzums tādu klīnisko pētījumu, kuros antibakteriālā terapija izvērtēta Laimas slimības vēlinās pakāpēs, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza trīs pētījumu rezultātus, kuros amoksicilīna efektivitāti izvērtēja II/III pakāpes Laimas slimības ārstēšanā. Amoksicilīna efektivitātes rādītāji bija aptuveni 80 %, kas ir salīdzināmi ar iesniegtajos pētījumos izmantotajām dažādām aktīvajām kontrolēm. Turklāt ārstēšana ar amoksicilīnu ir pieminēta vairākās Eiropas

nacionālajās vadlīnijās, kā arī Eiropas mēroga saskaņotajās un uz pierādījumiem balstītajās nacionālās vadlīnijās Laimas slimības, tostarp diseminētas Laimas slimības un Laimas artrīta, ārstēšanai. CHMP uzskatīja, ka atbilstoši dati atbalsta šo indikāciju.

#### Bakteriāls meningīts — parenterāli preparāti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza farmakodinamikas un farmakokinētikas datus no dzīvnieku modeļiem (pētījums ar žurkām un cits pētījums ar trušiem), bērniem (pieci pētījumi) un pieaugušajiem (divi pētījumi), kuros pierādīja, ka amoksicilīns labi penetrē cerebrospinālajā šķīdumā (CSŠ). Reģistrācijas apliecības īpašnieks vēl iesniedza vairāku mazu klīnisko pētījumu datus ar bērniem un pieaugušajiem, kā arī gadījumu pētījumus, kas atbalsta amoksicilīna efektivitāti bakteriāla meningīta ārstēšanā. Iesniegtajos datos redzams, ka amoksicilīns labi penetrē iekaisušus smadzeņu apvalkus gan bērniem, gan pieaugušajiem. Zināms, ka labas kvalitātes klīnisko pētījumu ir maz, tomēr dažu kontrolēto un nekontrolēto pētījumu dati pierāda amoksicilīna efektivitāti bakteriāla meningīta ārstēšanā, jo īpaši, ja zināms, ka patogēns ir jutīgs pret amoksicilīnu. Ņemot vērā to, ka meningīts ir relatīvi reta infekcija un ka vairākās vadlīnijās tiek ieteikts amoksicilīnu lietot meningīta ārstēšanai, CHMP uzskata, ka, ņemot vērā visus nodrošinātos datus, amoksicilīna lietošana šai indikācijai ir atbalstāma.

#### Bakterēmija, kas veidojas saistība ar kādu no iepriekš minētajām infekcijām vai ja par to ir aizdomas — parenterāli preparāti

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus, kuros pierādīts, ka amoksicilīns labi penetrē audos un ka tas ir lietots bakterēmijas, kas saistīta ar vairākām apstiprinātām infekcijām, ārstēšanai. Turklāt vairākos pārskatos un literatūrā sastopamajās rekomendācijās, kā arī vienprātības un uz pierādījumiem balstītās vadlīnijās amoksicilīnu uzskata par svarīgu terapeitisko opciju pieaugušo un pediatrika bakteriāla meningīta ārstēšanai. Ņemot vērā to, ka amoksicilīnu lieto daudzus gadus un ka tas ir indicēts plaša spektra infekciju ārstēšanai, saskaņā ar Vadlīnijas zāļu, kas indicētas bakteriālu infekciju ārstēšanai, izvērtēšanas Pielikumam (EMA/CHMP/351889/2013), CHMP uzskatīja, ka, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, ierosinātā indikācija ir pienācīgi attaisnota.

#### **4.2. apakšpunkts. Devas un lietošanas veids**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks ieteica saskaņot dozēšanas rekomendācijas, pamatojoties uz klīniskajos pētījumos pētītajām devām, ko atbalsta farmakodinamiskie un farmakokinētikas dati un kas ir saskaņā ar starptautiskajām, Eiropas un nacionālajām vadlīnijām. Šajās rekomendācijās ir atspoguļota variabilitāte dalībvalstīs, kas saistāma ar auglīgiem apstākļiem rezistences izveidei. Dažādos nacionālos zāļu aprakstos ieteiktās devas pieaugušajiem un bērniem, kuru svars ir lielāks par 40 kg, ir diapazonā no 250 mg līdz 1 g trīs reizes dienā, kas izteikti dažādos veidos un ieteiktajā saskaņotajā dozēšanas aprakstā ir vienādoti. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ieteica saskaņot pediatrikās devas ieteikumus, izmantojot visbiežāk sastopamo apstiprināto devu mg/kg (40–90 mg/kg/dienā, dalītās devās).

Daudzos klīniskos pētījumos pierādīts, ka amoksicilīns ir tikpat efektīvs un to panes vienlīdz labi, ja kopējo dienas devu sadala divās vai trijās devās. Pamatojoties uz farmakokinētiku, kopējo ieteicamo dienas devu parasti sadala trijās dalītās devās. Tomēr dažām pacientu grupām (īpaši zīdaiņiem un bērniem), zāļu ievadīšana reizi 8 stundās var radīt līdzestības problēmas. Tādēļ, lai zāļu izrakstītājs varētu pacienta vajadzībām pielāgot devas režīmu un uzlabot pacienta līdzestību, norādīti divi iespējamie režīmi.

Saskaņā ar Vadlīnijām zāļu, kas indicētas bakteriālu infekciju ārstēšanai, izvērtēšanai (CPMP/EWP/558/95 2. red), reģistrācijas apliecības īpašniekam bija jāiesniedz devas režīmi un ārstēšanas kursu ilgumi tabulas formā, kas sadalīti pēc indikācijas. Pirms šīm tabulām tiek aprakstītas vispārējās rekomendācijas par faktoriem, kas jāņem vērā izvēloties devu un ārstēšanas ilgumu, ar norādi uz 4.4. apakšpunktu, un pēc tam norādāmas atsauces uz ārstēšanas vadlīnijām, kas jāņem vērā, izvēloties devu režīmu.

Atšķirīgas devas rekomendācijas norādāmas iekšķīgi lietojamiem, parenterāliem un intramuskulāriem preparātiem pieaugušajiem un bērniem, kuru svars ir lielāks par 40 kg, bērniem, kuru svars ir mazāks par 40 kg, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tostarp tiem, kuriem veic hemodialīzi. Turklāt parenterāli lietojamiem un intramuskulāriem preparātiem norādāmas detalizētas devas rekomendācijas

jaundzimušiem, kuru svars ir lielāks par 4 kg līdz 3 mēnešu vecumam, un priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušiem, kuru svars ir mazāks par 4 kg.

#### **4.3. apakšpunkts. Kontrindikācijas**

Saskaņo tikai kontrindikācijas, kas attiecas uz paaugstinātu jutību pret aktīvos vielu (vai jebkuru penicilīnu un beta laktāmu zāļu) vai palīgvielām. Dažās dalībvalstīs bija spēkā citas kontrindikācijas ir pacientiem ar infekciozu mononukleozī, kombinācijā ar metotreksātu un pacientiem ar akūtu limfocītisku leukēmiju. *CHMP* secināja, ka ar šīm slimībām saistītie riski ir pietiekami aprakstīti citos zāļu informācijas apakšpunktos, tādēļ no šā apakšpunkta tos dzēsa.

#### **4.4. apakšpunkts. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Visās dalībvalstīs (vai visās izņemot vienu) ar nedaudz atšķirīgiem frāzējumiem bija aprakstīti vairāki brīdinājumi (Paaugstinātas jutības reakcijas, nieru darbības traucējumi, kristālūrija, ādas reakcijas (tostarp pacientiem ar infekciozu mononukleozī, kas lieto antikoagulantus), nejutīgu mikroorganismu pārmērīga augšana, pārkāra terapija) un reģistrācijas apliecības īpašnieka ieteiktā saskaņošana tika pieņemta kā pieņemama. 5 dalībvalstīs jau esošo saskaņoto brīdinājuma tekstu par iespējamo diagnostikas testu izmaiņšanu ieteica ieviest visās dalībvalstīs un to pieņēma. Vēl saskaņoja vairākus paziņojumus, kas attiecās uz dažās dalībvalstīs esošo svarīgo informāciju par palīgvielām (nātrijs, aspartāms, nātrija benzoāts, laktoze un sorbitols). *CHMP* pieprasīja, lai vienā dalībvalstī esošo brīdinājumu par iespējamajām krampju lēkmēm pacientiem, kas tiek ārstēti ar lielām devām, vai kuriem ir nieru mazspēja vai iepriekš bijušas krampju lēkmes, ārstēta epilepsija vai meningeāli bojājumi, saglabātu kā saistītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, mioklonisku aktivitāti un ar beta laktāmu antibiotikām zīgotas krampju lēkmes. Saskaņotajā zāļu informācijā vēl iekļāva informāciju par Jariša-Herksheimera reakcijas risku, kad amoksicilīnu lieto Laimas slimības ārstēšanai. Turklāt, ņemot vērā rezistences biežumu pret noteiktiem mikroorganismiem, pieprasīja iekļaut vispārīgu brīdinājumu par amoksicilīna lietošanu dažu infekciju veidu ārstēšanai, ja vien patogēns nav jau pierādīts un zināma tā jutība vai ja ļoti ticams, ka tas ir jutīgs, kopā ar atsauci uz 5.1. apakšpunktu, kurā aprakstīta detalizēta informācija par noteiktiem patogēniem.

#### **4.5. apakšpunkts. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Vairums no esošajiem paziņojumiem par mijiedarbību visās dalībvalstīs tika atbalstīti (probenecīds, allopurinols, tetraciklīni, iekšķīgi lietojami antikoagulanti, metotreksāts) un *CHMP* pieņēma reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvāto frāzējumu. Saskaņā ar Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupas (*CMDh*) jaunākajiem ieteikumiem, lai iespējamo mijiedarbību ar iekšķīgi lietojamiem kontracepcijas līdzekļiem, iedarbojoties uz zarnu mikrofloru, dzēstu no vairāku antibiotiku, tostarp amoksicilīna, zāļu informācijas (*CMDh/326/2015, 0. red.*), šo mijiedarbību dzēsa. Lietojot aminopenicilīnus, var samazināties sulfasalazīna koncentrācija plazmā, tomēr pētījumos nav pierādīta šī iedarbība un reģistrācijas apliecības īpašnieka drošuma datu bāzē nenoteica nozīmīgus pārskatus, tādēļ šī paziņojuma dzēšana uzskatāma par pieņemamu. Saskaņā ar zāļu apraksta vadlīnijām mijiedarbību ar testa rezultātiem pārvietoja uz 4.4. apakšpunktu.

#### **4.6. apakšpunkts. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Visās dalībvalstīs šā apakšpunkta saturs bija vienāds, tomēr frāzējums nedaudz atšķīrās. Cilvēkiem un dzīvniekiem pieejamie dati neliecina par reproduktīvu toksiskumu. Ar nelieliem precizējumiem reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvāto frāzējumu pieņēma, kā arī pieprasīja iekļaut informāciju par ietekmi uz fertilitāti.

#### **4.7. apakšpunkts. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Visās dalībvalstīs šā apakšpunkta informācija konsekventi apraksta to, ka amoksicilīns neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Saskaņā ar zāļu apraksta vadlīnijām šajā apakšpunktā uzskaitāmas nevēlamās blakusparādības, kas var notiktu un varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus; *CHMP* to pieņēma.



#### **4.8. apakšpunkts. Nevēlamās blakusparādības**

Saskaņā ar zāļu apraksta vadlīnijām un *QRD* veidni reģistrācijas apliecības īpašnieks ir uzskaitījis no klīniskajiem pētījumiem un pēc reģistrācijas pārraudzības atvasinātās nevēlamās blakusparādības, iedalot tās atbilstoši *MedDRA* sistēmas orgānu klasifikācijai.

#### **4.9. apakšpunkts. Pārdozēšana**

*CHMP* pieņēma reģistrācijas apliecības īpašnieka piedāvāto saskaņoto frāzējumu, tostarp informāciju par iespējamiem kuņģa – zarnu trakta simptomiem, kristālūriju, pievienojot iespējamu krampju lēkmju risku. Parenterāliem preparātiem vēl iekļāva urīnpūšļa katetra precipitācijas risku.

#### **5.1. apakšpunkts. Farmakodinamiskās īpašības**

Saskaņoja farmakoterapeitiskās grupas, darbības mehānisma un ATĶ koda frāzējumu. Atjaunināja sarakstu ar organismiem, kuri ir jutīgi pret amoksicilīnu. Kritisko vērtību tabulu atjaunināja, pamatojoties uz 2014. gada 1. janvāra *EUCAST* (4. versija). Vēl saskaņoja rezistences mehānismu.

#### **5.2. apakšpunkts. Farmakokinētiskās īpašības**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atjaunināja šo apakšpunktu saskaņā ar zāļu apraksta vadlīnijām un *CHMP* to pieņēma.

#### **5.3. apakšpunkts. Preklīniskie dati par drošumu**

Tā kā nacionālajos zāļu aprakstos šis apakšpunkts nebija iekļauts, reģistrācijas apliecības īpašnieks piedāvāja izmantot vispārēju frāzējumu, ņemot vērā amoksicilīna/klavulānskābes fiksētas kombinācijas zāļu aprakstu (EMA/H/A-30/979); ar nelielām izmaiņām *CHMP* to pieņēma.

#### **Citi zāļu apraksta apakšpunkti**

Citi zāļu apraksta apakšpunkti ir atjaunināti saskaņā ar 3. modulī nodrošināto attiecīgo Kvalitātes saskaņošanas dokumentāciju un atbilstoši jaunākajai *QRD* veidnei. 1., 6.3. un 6.4. apakšpunktus saskaņoja tikai daļēji, jo uzskata, ka tie ir jāpiemēro nacionāli.

#### **Marķējums**

Zāļu aprakstos ieviestās izmaiņas konsekventi ieviesa marķējumā, tomēr lielāko daļu sadaļu aizpildīs nacionāli.

#### **Lietošanas instrukcija**

Lietošanas instrukcija tika mainīta atbilstoši zāļu apraksta izmaiņām. Turklāt ieviesa nelielas redakcijas, lai uzlabotu lasāmību. Lietošanas instrukcijā dažādiem preparātiem norādīja lietotāja testu un pārejās ziņojumu vai attaisnojumu kādēļ tie nav norādīti un *CHMP* to uzskatīja par pieņemamu.

#### **Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Tā kā:

- saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu komiteja izskatīja pārskatīšanu;
- komiteja izskatīja *Amoxil* un sinonīmisko nosaukumu zāļu noteiktās indikāciju, devu, kontraindikāciju, īpašo brīdinājumu un piesardzības lietošanā, kā arī citu zāļu apraksta apakšpunktu, marķējuma un lietošanas instrukcijas noteiktās atšķirības;
- komiteja pārskatīja reģistrācijas apliecības iesniegtos datus par ierosināto zāļu informācijas saskaņošanu, tostarp, klīniskos pētījumus, atvērtos pētījumus, literatūras pētījumus un

pārskatus, kā arī uz pierādījumiem balstītas un vienprātīgās vadlīnijas; komiteja vēl ņēma vērā Infekciju slimību darba grupas konsultāciju;

- turklāt komiteja pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto dokumentāciju, kas atbalstīja saskaņoto Kvalitātes dokumentāciju (3. modulis);
- komiteja piekrita veikt reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosināto zāļu apraksta, marķējuma teksta, lietošanas instrukcijas un Kvalitātes dokumentācijas (3. modulī) vienādošanu;

*CHMP* ieteica grozīt reģistrācijas apliecības, kuru zāļu apraksti, marķējums un lietošanas instrukcijas ir iekļauti *Amoxil* un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) III pielikumā;

*CHMP* secināja, ka *Amoxil* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti iepriekš minētie grozījumi.