

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Amoxil u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Amoxil fih amoxicillin (bħala amoxicillin sodium jew amoxicillin trihydrate), antibijotiku  $\beta$ -lactam, batterjolitiku bi spectrum moderat li jintuża fil-kura ta' infezzjonijiet batteriċi kkawżati minn mikro-organizmi suxxettibbli. Amoxicillin jagħmel l-effett tiegħu permezz ta' inibizzjoni ta' proteini transpeptidasi li jintrabtu mal-penicillina, b'hekk jinterrompi l-irbit trasversali fis-sinteżi tal-ħajt taċ-ċellola kemm ta' organizmi Gram-negattivi kif ukoll ta' dawk Gram-pożittivi. Peptidoglycan huwa komponent strutturali tal-ħajt taċ-ċellola batterika u jgħin sabiex iżomm il-forma u l-integrità taċ-ċellola. L-inibizzjoni tas-sinteżi ta' peptidoglycan twassal għal dgħjufija tal-istruttura, normalment segwita minn lisi taċ-ċellola u l-mewt tal-batterja.

Amoxil huwa indikat kemm fl-adulti kif ukoll fit-tfal għall-kura orali u parenterali ta' diversi infezzjonijiet komuni, inklużi l-għadam/ġogi, ġilda/tessut artab u dawk tal-passaġġ urinarju, respiratorju, gastro-intestinali u ġenitali.

L-ewwel prodott li kien fih amoxicillin ġie awtorizzat fl-1972 u minn dak iż-żmien Amoxil ġie awtorizzat fl-UE permezz ta' proċeduri nazzjonali. Bħalissa huwa awtorizzat fi 12-il Stat Membru (MS) tal-Unjoni Ewropea (UE). Amoxil huwa approvat għas-suq fl-Ewropa f'17-il formulazzjoni differenti: żewġ qawwiet ta' kapsuli (250 mg u 500 mg), żewġ qawwiet ta' pilloli dispersabli (750 mg u 1 g), erba' qawwiet ta' trab għal sospensjoni orali (125 mg/1.25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), erba' qawwiet ta' trab għal sospensjoni orali fi qratas (250, 500, 1 g u 3 g) u erba' qawwiet ta' trab 125 mg/1.25 ml għal soluzzjoni għal injezzjoni jew infużjoni ġol-vina jew ġol-muskolu (IV/IM) jew it-tnejn (250 mg (ġol-vina jew ġol-muskolu, IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM u IM) u 2 g (IV)).

Minħabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħudin mill-Istati Membri fir-rigward tal-awtorizzazzjoni tal-prodotti msemmijin hawn fuq (u l-ismijiet assoċjati tiegħu), il-Kummissjoni Ewropea nnotifikat lill-Aġenzija Ewropea għall-Medicini dwar riferiment uffiċjali skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE sabiex jiġu riżolti divergenzi fost l-informazzjoni dwar il-prodott awtorizzata fuq livell nazzjonali u b'hekk tiġi armonizzata l-informazzjoni dwar il-prodott diverġenti tagħha madwar l-UE kollha.

L-armonizzazzjoni tad-dokumentazzjoni tal-Kwalità (Modulu 3) ġiet inkluża ukoll f'din il-proċedura fuq talba tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH).

### Aspetti ta' kwalità

Id-dossier armonizzat għas-sustanza attiva (amoxicillin sodium u amoxicillin trihydrate) ġie pprovdut u għall-formulazzjonijiet differenti tal-prodott finali li fih din is-sustanza. B'riżultat ta' din il-proċedura ta' armonizzazzjoni, il-Modulu 3 ġie aġġornat u rivedut b'mod sostanzjali biex jinkludi dejta li saret disponibbli matul is-snin ta' wara l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq. Il-manifattura u l-kontroll kemm tas-sustanza attiva kif ukoll tal-prodott finali jikkonformaw mal-linji gwida tas-CHMP u tal-Konferenza Internazzjonali dwar l-Armonizzazzjoni (ICH). Il-kwalità tal-prodott titqies sodisfaċenti.

### Aspetti kliniċi

L-MAH issottometta provi kliniċi zgħar li twettqu bħala parti mill-iżvilupp kliniku inizjali ta' amoxicillin orali u parenterali, diversi studji kliniċi twettqu minn dak iż-żmien, il-maġġoranza minn gruppi ta' riċerka u individwi indipendenti u studji ppubblikati fid-dokumentazzjoni f'ġurnali analizzati bejn il-pari li jappoġġjaw l-informazzjoni dwar il-prodott armonizzata proposta. L-MAH ikkunsidra s-sett ta' dejta attwali, rakkomandazzjonijiet minn linji gwida Ewropej jew nazzjonali attwali li klinikament jippreskrivu bbażati fuq evidenza u b'kunsens li jappoġġjaw l-użu ta' amoxicillin fl-indikazzjonijiet mitlubin kif ukoll il-linji gwida tas-CHMP dwar l-evalwazzjoni ta' prodotti mediċinali indikati għall-kura ta' infezzjonijiet batteriċi u l-addendum tiegħu (CPMP/EWP/558/95 rev 2 u EMA/CHMP/351889/2013). L-MAH ikkunsidra wkoll il-Linji Gwida tal-SmPC u implimenta l-mudelli tal-QRD attwali. Is-CHMP irrevoda d-dejta kollha u

kkonsulta lill-Grupp ta' Hidma dwar il-Mard Infettiv tiegħu fuq l-Infommazzjoni dwar il-Prodott armonizzata proposta. Minn hawn 'il quddiem sejrin jingħataw fil-qosor il-punti ewlenin diskussi għall-armonizzazzjoni tas-sezzjonijiet differenti tal-SmPC.

#### **Sezzjoni 4.1 - Indikazzjonijiet terapewtiċi**

L-MAH ippropona sett ta' indikazzjonijiet armonizzati dwar l-indikazzjonijiet differenti awtorizzati fl-Istati Membri, madankollu fejn indikazzjonijiet waħdiena wesgħin (eż. infezzjonijiet ikkawżati minn organiżmi sensitivi għal amoxicillin) ġew approvati dawn ma ġewx ikkunsidrati. Kmieni fil-proċedura, l-MAH ippropona li jneħhi xi indikazzjonijiet li fihom amoxicillin m'għadux ikkunsidrat xieraq u għalhekk mhumiex diskussi fir-rapport. Dawn jinkludu bronkrite, mard akut tal-pulmun, uretrite, infezzjoni gonokokkali, infezzjonijiet ġenitali fl-irġiel, gonorea, enterite b'batteremija u infezzjonijiet intra-addominali bħal peritonite, kolecistite u kolanġite akuta, infezzjonijiet serji ikkawżati minn influwenza haemophilus. F'konformità mal-linji gwida tas-CHMP, l-indikazzjonijiet għandhom jiddeskrivu it-tipi speċifiċi ta' infezzjonijiet kliniċi li għalihom ir-relazzjoni bejn ir-riskju u l-benefiċċju hija kkunsidrata favorevoli, għalhekk indikazzjonijiet bħal infezzjonijiet fl-apparat respiratorji ta' fuq u t'isfel mhumiex aċċettabbli iktar u l-MAH kompli jispjefikahom. Għall-indikazzjonijiet kollha, biex jithegġeg użu responsabbli ta' agenti antibatterici u sabiex min jikteb ir-riċetti jieħu nota ta' kwalunkwe linji gwida nazzjonali jew lokali eżistenti u opinjonijiet dwar kif għandhom jintużaw agenti antibatterici, is-sentenza li ġejja ser tiġi inkluża f'din is-sezzjoni: *"Għandha tiġi kkunsidrata l-gwida uffċjali dwar l-użu xieraq ta' agenti antibatterici"*. Barra minn hekk, fil-bidu tas-sezzjoni hija inkluża referenza inkroċjata għal sezzjoni 4.2, 4.4 u 5.1, b'mod partikolari biex jiġi enfasizzat li *"amoxicillin mhuwiex xieraq għall-kura ta' xi tipi ta' infezzjoni sakemm il-patoġenu mhuwiex diġa dokumentat u magħruf li huwa suxxettibbli jew hemm ċans kbir li l-patoġenu huwa xieraq għal kura b'amoxicillin"*.

#### **Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq**

L-indikazzjoni *"infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq"* hija approvata fil-pajjiżi kollha fejn Amoxil għandu awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, madankollu indikazzjoni ġenerali bħal din m'għadhiex aċċettabbli u s-CHMP aċċetta l-proposta tal-MAH għal tibdil b'termini speċifiċi kif spjegat hawn isfel.

#### Sinusite batterika akuta (ABS) – formulazzjonijiet orali

L-MAH ippreżenta numru ta' studji kliniċi li twettqu f'adulti u tfal bejn l-1986 u l-1999 li qabblu amoxicillin ma' placebo jew antibijotiċi oħrajn kif ukoll rakkomandazzjonijiet minn gruppi ta' linji gwida u meta-analiżijiet li jappoġġjaw l-użu ta' amoxicillin f'adulti u tfal b'sinusite. Il-kura b'amoxicillin ġeneralment ħolqot rati ta' rispons kliniċi u batterjoloġiċi għoljin (madwar 90%), b'effikaċja simili għal komparaturi antibijotiċi. Is-CHMP kien tal-fehma li amoxicillin jibqa' kura effikaċi għal sinusite batterika akuta.

#### Otite medja akuta (AOM) – formulazzjonijiet orali

L-MAH ippreżenta studji kliniċi f'studji pedjatriċi li twettqu bejn l-1986 u l-2005 li jinkludu provi komparattivi b'makrolidi u ċefalosporini kif ukoll rakkomandazzjonijiet minn diversi gruppi ta' linji gwida bbażati fl-Istati Uniti u fl-UE li jappoġġjaw l-użu ta' amoxicillin f'*"otite medja akuta"*. L-użu ta' skedi ta' dożaġġ varjati li jvarjaw bejn 40 mg/kg/jum u 90 mg/kg/jum wera rati ta' effikaċja ta' madwar 90% fil-maġġoranza tal-provi. Għalkemm hemm nuqqas ta' studji kliniċi f'pazjenti adulti b'AOM, filwaqt li titqies is-similarità fl-etjoloġija batterjoloġika u l-patoġenesi ta' sinusite adulta u AOM, ġie kkunsidrat li d-dejta klinika li turi li amoxicillin huwa kura effikaċi f'ABS tista' tiġi estrapolata biex tappoġġja l-effikaċja ta' amoxicillin fil-kura ta' AOM f'adulti. Is-CHMP kien tal-fehma li amoxicillin huwa alternattiva ta' kura xierqa għal AOM kemm fl-adulti kif ukoll fit-tfal.

#### Faringite u tonsillite streptokokkali akuta – formulazzjonijiet orali

L-MAH ippreżenta studji kliniċi li twettqu f'adulti u tfal bejn l-1993 u l-2008 kif ukoll rakkomandazzjonijiet minn diversi gruppi ta' linji gwida tal-kura li jappoġġjaw l-użu ta' amoxicillin f'tonsillite u faringite b'mod partikolari dik ikkawżata minn infezzjonijiet streptokokkali beta-emolitici ta' grupp A (GABHS). L-użu ta'

skedi ta' dożaġġ varjati wera rati ta' effikaċja ta' madwar 90% fil-maġġoranza tal-provi, b'effikaċja komparabbli mal-komparaturi. Diversi linji gwida nazzjonali u soċjetajiet internazzjonali inkluża l-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa jirrakkomandaw amoxicillin jew bħala kura tal-ewwel jew tat-tieni għażla għal farinġite streptokokkali. Is-CHMP għalhekk kien tal-fehma li amoxicillin jibqgħa' alternattiva terapewtika valida f'din l-indikazzjoni.

Infezzjonijiet severi tal-widna, tal-immieħer u tal-grizmejn (bħal mastojdite, infezzjonijiet peitonsillari, epiglottite, u sinusite meta akkumpanjati minn sinjali u sintomi sistemici severi) – Formulazzjoni parenterali

Ir-reżistenza għal amoxicillin li qiegħda tikber ta' *H. influenzae* u *M. catarrhalis* (permezz tal-produzzjoni ta' lattamażi-β) u *S. pneumoniae* u *H. influenzae* (permezz ta' bidliet fis-sit ta' rbit tal-proteini) żiedet ir-riskju li l-kura ma tirnexxiex, għalhekk amoxicillin m'għandux jintuża bħala kura empirika f'dawn l-infezzjonijiet. Is-CHMP kien tal-fehma li s-suxxettibbiltà tal-organizmu għal amoxicillin għandha tiġi kkonfermata minn riżultati kliniċi qabel tinbeda l-kura b'amoxicillin u talab li tiġi inkluża twissija dwar dan f'sezzjoni 4.4 (u ssir referenza inkroċjata f'sezzjoni 4.1). Is-CHMP ikkunsidra li r-rotta parenterali kienet xierqa għall-infezzjonijiet iktar serji tal-widna, tal-immieħer u tal-grizmejn.

### **Infezzjonijiet fin-naħa t'isfel tal-apparat respiratorju**

L-indikazzjoni "*infezzjonijiet fin-naħa t'isfel tal-apparat respiratorju*" hija approvata fil-pajjiżi kollha fejn Amoxil għandu awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, madankollu indikazzjoni ġenerali bħal din ma għadhiex aċċettabbli u s-CHMP aċċetta l-proposta tal-MAH biex tinbidel b'termini speċifiċi, kif iddettaljat hawn isfel.

Aggravar akut ta' bronkite kronika (AECB) – il-formulazzjonijiet kollha

L-MAH ippreżenta seba' studji kliniċi li twettqu bejn l-1989 u l-2001 kif ukoll rakkomandazzjonijiet minn diversi linji gwida ta' kuri li jappoġġjaw l-użu ta' amoxicillin f'AECB. Fil-provi kliniċi amoxicillin mogħti f'doži ta' 1000 mg darbtejn kuljum (BID) jew f'doża ta' 500 mg BID jew tliet darbiet kuljum (TID) instab li għandu rati ta' rispons simili għal dawk tal-komparaturi (riżultati kliniċi u mikrobijoloġiċi tajbin f'≥81% u ≥85% tal-pazjenti, rispettivament). Ħafna linji gwida nazzjonali u Ewropej jirrakkomandaw amoxicillin bħala wieħed minn diversi alternattivi ta' kura għal AECB f'pazjenti adulti b'żieda fil-qtugħ tan-nifs, volum tal-isputum u tnixxija tal-isputum jew f'każ ta' aggravar f'pazjenti b'mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD). Għalhekk, is-CHMP ikkunsidra din l-indikazzjoni bħala xierqa.

Pnewmonja akkwistata mill-komunità (CAP) – il-formulazzjonijiet kollha

L-MAH ippreżenta studji kliniċi f'adulti u twettqu studji pedjatriċi bejn l-1992 u l-2008, kif ukoll rakkomandazzjonijiet minn diversi gruppi ta' linji gwida tal-kura li jappoġġjaw l-użu ta' amoxicillin f'CAP. Il-kura b'amoxicillin orali f'doża ta' 1000 mg TID jew 500 mg TID għal 7 sa 10 ijiem tat riżultati simili għal antibijotiċi oħrajn b'rati ta' rispons kliniku li jvarjaw minn 86% sa 90% u rati ta' rispons batterjoloġiku li jvarjaw minn 82% sa 92%. Fl-istudji pedjatriċi sottomessi, amoxicillin wera effikaċja komparabbli ma' dik tal-komparaturi u rati ta' rispons komparabbli ma' dawk li dehru f'adulti, effikaċja aħjar u akbar dehret fid-doži aktar għoljin. L-użu ta' formulazzjoni parenterali ta riżultati simili għal dawk tal-formulazzjoni orali. L-użu ta' amoxicillin fil-kura ta' infezzjonijiet respiratorji huwa riless iktar f'ħafna linji gwida nazzjonali u Ewropej li jirrakkomandaw amoxicillin bħala kura empirika għal pnewmonja akkwizita mill-komunità f'adulti u tfal. Is-CHMP ikkunsidra li dawn l-istudji wrew li amoxicillin jibqgħa' kura effikaċi għal CAP.

### **Infezzjonijiet fl-apparat urinarju**

L-indikazzjoni "*infezzjonijiet fl-apparat ġenitourinarju*" hija approvata fil-pajjiżi kollha fejn Amoxil għandu awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, madankollu 7 biss użaw din l-indikazzjoni ġenerali. Is-CHMP aċċetta l-proposta tal-MAH meta ġiet speċifikata b'mod adegwat bis-siti ta' infezzjoni kif inhu ddettaljat hawn isfel għal formulazzjonijiet orali u parenterali.

### Ċistite akuta, bacteriuria asintomatika fi tqala u pjelonefrite akuta – il-formulazzjonijiet kollha

L-MAH ippreżenta studji kliniċi fi tfal u adulti, inklużi nisa tqal, li twettqu bejn l-1973 u l-1993 b'amoxicillin orali u parenterali kif ukoll rakkomandazzjonijiet minn diversi gruppi ta' linji gwida tal-kura li jappoġġjaw l-użu ta' amoxicillin f'dawn l-indikazzjonijiet. Normalment, ir-rati ta' kura kienu iktar baxxi minn indikazzjonijiet oħrajn b'incidenza għolja ta' rikaduta u rikorrenza. Madankollu, rati ta' kura ogħla ġew osservati b'tul ta' kura itwal (7-10 ijiem) u meta l-organizmi kawżativi kienu suxxettibbli għal amoxicillin. Filwaqt li l-provi kliniċi kollha li twettqu f'din l-indikazzjoni mhumiex riċenti, numru ta' linji gwida kliniċi riċenti jirrakkomandaw l-użu ta' amoxicillin f'indikazzjonijiet ta' infezzjonijiet fl-apparat urinarju. Għalhekk is-CHMP kien tal-fehma li din l-indikazzjoni hija aċċettabbli għal amoxicillin iżda fid-dawl tar-rati ta' reżistenza dejjem jiżdiedu, talab li jirreferi għal informazzjoni addizzjonali f'sezzjoni 4.4 fir-rigward tal-bżonn li l-patoġenu jkun magħruf jew suspettat b'mod qawwi li huwa suxxettibbli għal amoxicillin qabel tinbeda l-kura.

### Infezzjoni ġenitali fin-nisa – formulazzjoni parenterali

Infezzjonijiet tal-apparat ġenitali fin-nisa huma etjoloġikament u klinikament differenti. L-MAH ippreżenta sitt provi kliniċi li twettqu bejn l-1975 u l-1986 kif ukoll reviżjoni iktar riċenti ta' antibijotiċi f'infezzjonijiet wara t-twelid. L-evidenza pprovduta, għalkemm mhux riċenti, turi li amoxicillin intuża fil-kura ta' varjeta' ta' infezzjonijiet ġenitali fin-nisa b'riżultati varjabbli. Madankollu, meta jiġu kkunsidrati s-siti differenti ta' infezzjoni, hemm nuqqas ta' dejta disponibbli biex tappoġġja dawn l-indikazzjonijiet potenzjali. Barra minn hekk, linji gwida riċenti ma jappoġġjaw l-użu ta' amoxicillin għal infezzjonijiet ġenitali bħal mard pelviku infjammatorju jew vaġinożi, huma rakkomandati antibijotiċi oħrajn. Is-CHMP għalhekk kien tal-fehma li din l-indikazzjoni ma għadhiex rilevanti għal amoxicillin u għandha titneħħa mill-informazzjoni dwar il-prodott madwar l-Istati Membri kollha.

### **Infezzjonijiet gastro-intestinali**

#### Deni tat-tifojde u paratifojde – formulazzjonijiet orali

L-MAH ippreżenta 4 provi kliniċi, li jqabblu l-effikaċja ta' amoxicillin orali ma' chloramphenicol jew ampicillin f'adulti u tfal. Barra minn hekk, l-MAH ippreżenta studju miftuħ fi 30 adult li jqabbel amoxicillin (1 g ta' amoxicillin erba' darbiet kuljum) ma' chloramphenicol (1 g TID sad-defervexxenza segwit b'500 mg erba' darbiet kuljum (QID) għal ġimgħa), studju li jqabbel l-effikaċja ta' 3 g ta' amoxicillin orali kuljum ma' 2 g ta' amoxicillin orali li ngħataw ma' 1 g ta' probenecid fi 8 pazjenti u żewġ studji b'tikketta mikxufa, mhux komparattivi fi 12 u 7 pazjenti li appoġġjaw aktar l-użu f'din l-indikazzjoni. Is-CHMP ikkunsidra li filwaqt li l-fluoroquinolones jitqiesu bħala ottimi għall-kura ta' deni tat-tifojde f'adulti, f'postijiet b'rati għoljin ta' reżistenza għall-fluoroquinolones, amoxicillin jibqa' alternattiva xierqa għall-kura ta' deni tat-tifojde. Għalkemm l-MAH issottometta numru limitat ta' studji, dawk urew l-effikaċja ta' amoxicillin meta tkun magħrufa s-suxxettibbiltà tal-batterja. Barra minn hekk amoxicillin huwa rakkomandat bħala alternattiva ta' kura f'diversi linji gwida kliniċi riċenti. Għalhekk filwaqt li amoxicillin ma għandux jintuża bħala kura empirika f'din l-indikazzjoni, is-CHMP ikkonkluda li l-indikazzjoni għandha tinzamm b'referenza inkroċjata għal sezzjoni 4.4.

### **Infezzjonijiet fil-ġilda u fit-tessuti rotob (SSTI)**

#### Axxessi dentali (severi) b'cellolite li qiegħda tinfirex – il-formulazzjonijiet kollha

L-MAH ippreżenta ħames provi double blind randomizzati li twettqu bejn l-1981 u l-1989 li jqabblu l-effikaċja ta' amoxicillin ma' antibijotiċi oħrajn, studju wieħed miftuħ, 9 studji mhux komparattivi u reviżjoni f'pazjenti b'diversi infezzjonijiet tal-ġilda akuti. Barra minn hekk l-MAH ippreżenta 4 studji kliniċi li twettqu bejn l-1990 u l-2005 f'pazjenti b'axxessi dentoalveolari b'severità differenti u verifika tar-riżultati biex tiġi determinata l-influenza ta' terapija antibijotika differenti fuq ir-riżultati tal-kura ta' infezzjoni dentoalveolari akuta. Il-kura ta' infezzjonijiet akuti tal-ġilda kienet effikaċi f'madwar 60-90% tal-pazjenti skont l-istudju. Amoxicillin jista' jkun alternattiva f'dawn l-indikazzjonijiet, madankollu billi ħafna każijiet huma dovuti għal *staphylococci* jew *streptococci*, jinħtieġu agenti bi spettu ta' attività iktar

wiesgħa. Linji gwida riċenti (il-linji gwida tal-2015 tal-Public Health England, il-linji gwida tal-2014 tas-Socjetà tal-Mard Infettiv tal-Amerka u l-linji gwida tal-2011 tas-Socjetà tal-Infazzjonijiet Kirurġiċi) jirrakkomandaw antibijotiċi oħrajn minflok amoxicillin għall-kura ta' ħafna mill-infazzjonijiet tal-ġilda u tat-tessuti rotob. Għalhekk is-CHMP ikkunsidra li din l-indikazzjoni ma għadhiex xierqa għal amoxicillin. Madankollu amoxicillin waħdu jew flimkien ma' metronidazole nstab li huwa effikaċi fil-kura ta' infazzjonijiet dentali severi f'diversi studji li twettqu bejn l-1990 u l-2005. Barra minn hekk diversi linji gwida jirrakkomandaw l-użu ta' amoxicillin bħala l-ewwel għażla f'dawn l-infazzjonijiet. L-indikazzjonijiet "*axxessi dentali b'cellolite li qiegħda tinfirex*" għall-formulazzjonijiet orali u "*axxessi dentali severi b'cellolite li qiegħda tinfirex*" għall-formulazzjonijiet parenterali kienu kkunsidrati aċċettabbli mis-CHMP.

### **Infazzjonijiet oħrajn**

#### Infazzjonijiet tal-ġogi prostetiċi (PJIs) – il-formulazzjonijiet kollha

Hemm ftit provi kkontrollati randomizzati ddisinjati sew f'pazjenti li jgħabblu l-effikaċja ta' antibijotiċi differenti. L-MAH ipprezenta żewġ provi kliniċi żgħar u ħames studji tal-każijiet retrospettivi kif ukoll reviżjonijiet u linji gwida. L-MAH ipprova dejta li tissuġġerixxi li l-penetrazzjoni ta' amoxicillin fl-għadam hija adegwata, anki meta t-tessut huwa infettat u dejta farmakokinetika/farmakodinamika li tappoġġja l-użu ta' amoxicillin f'dawn il-kundizzjonijiet madankollu l-evidenza klinika hija limitata ħafna. Il-ftit studji li ġew ipprezentati jinkludu kundizzjonijiet differenti, li jkomplu jnaqqsu l-evidenza li tappoġġja kull kundizzjoni. Barra minn hekk, f'xi studji amoxicillin intuża biss bħala kura ta' segwitu wara użu ġol-vina ta' antibijotiċi oħrajn. Madankollu diversi studji retrospettivi jindikaw effikaċja tajba fil-kura ta' infazzjonijiet ta' ġogi prostetiċi. Filwaqt li m'hemmx ħafna linji gwida għal din it-tip ta' infazzjoni, diversi soċjetajiet ta' studjużi jirrakkomandaw amoxicillin bħala l-ewwel għażla ta' kura. Għalhekk is-CHMP ikkunsidra din l-indikazzjoni speċifika aċċettabbli.

#### Kura u profilassi ta' endokardite – il-formulazzjonijiet kollha

Hemm ftit provi randomizzati li evalwaw l-effikaċja ta' profilassi bl-antibijotiċi f'endokardite infettiva. L-MAH ipprezenta diversi studji mhux kliniċi li twettqu bejn l-1983 u l-2007 li jevalwaw l-effikaċja ta' amoxicillin fil-prevenzjoni u kura ta' endokardite f'mudelli ta' annimali. Barra minn hekk, l-MAH ipprezenta tliet studji dwar l-effikaċja ta' amoxicillin fil-prevenzjoni ta' batterimija wara estrazzjonijiet dentali, studju miftuħ u żewġ studji tal-każijiet ta' amoxicillin fil-kura ta' endokardite. Din id-dejta klinika, filwaqt li hija limitata, tappoġġja l-effikaċja ta' amoxicillin fil-prevenzjoni ta' batteremija kif ukoll fil-kura ta' endokardite infettiva. Barra minn hekk l-MAH ipprova dejta minn mudelli ta' annimali rikonoxxuti biex jappoġġja l-indikazzjoni ta' profilassi u kura. Linji gwida internazzjonali li ġew aġġornati riċentament jappoġġjaw l-użu ta' amoxicillin fil-profilassi ta' endokardite infettiva għal pazjenti f'riskju għoli. Diversi linji gwida nazzjonali jappoġġjaw l-użu ta' amoxicillin, inkluż bħala l-ewwel għażla, għall-kura u profilassi ta' endokardite. Għalhekk is-CHMP kien tal-fehma li l-indikazzjoni ta' profilassi tibqa' tkun xierqa għall-formulazzjonijiet kollha. Madankollu s-CHMP ikkunsidra li minħabba s-serjetà tal-kundizzjoni u f'konformità mal-linji gwida tas-Socjetà Ewropea tal-Kardjologija (ESC), l-Assoċjazzjoni Amerikana tal-Qalb (AHA), is-Socjetà Brittanika tal-Kimoterapija Antimikrobjali (BSAC) u s-Socjetà Kardijaka Brittanika (BCS) il-formulazzjoni parenterali biss kienet utli għall-kura ta' endokardite u talab li l-indikazzjoni titneħħa mill-formulazzjoni orali.

#### Qerda ta' *Helicobacter pylori* – formulazzjonijiet orali

L-MAH ipprova numru ta' provi kliniċi kkontrollati f'adulti u tfal b'amoxicillin normalment f'terapija tripla bħala l-ewwel (9 provi inkluż waħda speċifikament fit-tfal u meta-analiżi ta' 22 studji), it-tieni (4 provi) u sa ċertu punt it-tielet (prova waħda) linja, appoġġjati iktar bi studji mhux kkontrollati. Amoxicillin f'terapija tripla kiseb rati ta' qerda ta' madwar 80-85% f'diversi studji pprezentati. Barra minn hekk amoxicillin huwa rakkomandat f'diversi linji gwida (eż. il-Kulleġġ Amerikan tal-Gastroenterologija, l-Istitut Nazzjonali għall-Eċċellenza fis-Saħħa u l-Kura) flimkien ma' inibitur tal-pompa tal-protoni u clarithromycin. Is-CHMP ikkunsidra li l-effikaċja ta' amoxicillin f'terapija triplikata għall-qerda ta'

*Helicobacter pylori* hija ppruvata b'mod adegwat f'adulti u tfal, bħala terapija tal-ewwel għażla jew ta' salvataġġ.

#### Marda Lyme – il-formulazzjonijiet kollha

L-MAH issottometta r-riżultati ta' sitt provi randomizzati kkontrollati li jqabblu amoxicillin waħdu jew flimkien ma' probenecid 500 mg TID ma' antibijotiċi oħrajn u placebo, kif ukoll studju tal-gruppi ta' osservazzjoni li twettaq fi tfal u adulti bejn l-1989 u l-2008 b'amoxicillin, kollha fil-kura tal-marda Lyme ta' tip I (eritema migrans). Filwaqt li hemm nuqqas ta' provi kliniċi li evalwaw terapija antibijotika fl-aħħar stadji tal-marda Lyme, l-MAH iapprovda tliet studji li jinvestigaw l-effikaċja ta' amoxicillin fil-kura tal-istadji II/III tal-marda Lyme. Ir-rati ta' effikaċja għal amoxicillin kienu madwar 80%, li huma komparabbli mal-kontrolli attivi differenti li ntużaw fl-istudji li ġew ipprezentati. Il-kura b'amoxicillin hija msemmija wkoll f'diversi linji gwida Ewropej, nazzjonali u Pan-Ewropej dwar il-kunsens u bbażati fuq l-evidenza u għall-marda Lyme inklużi marda Lyme mxerrda u atrite Lyme. Is-CHMP ikkunsidra li din l-indikazzjoni kienet appoġġjata minn dejta xierqa.

#### Meningite batterika – Formulazzjoni parenterali

L-MAH iapprovda dejta farmakodinamika u farmakokinetika dwar il-mudelli tal-annimali (studju fil-firien u ieħor fil-fniek), it-tfal (ħames studji) u l-adulti (żewġ studji) li wrew penetrazzjoni tajba ta' amoxicillin fil-likwidu ċerebrospinali (CSF). Barra minn hekk l-MAH iapprovda riżultati ta' diversi provi kliniċi żgħar fi tfal u f'adulti kif ukoll studji tal-każijiet li jappoġġjaw l-effikaċja ta' amoxicillin għall-kura ta' meningite batterika. Id-dejta sottomessa turi li amoxicillin jista' jippenetra l-meninge sew meta tkun infjammata, kemm fit-tfal kif ukoll fl-adulti. In-nuqqas ta' provi kliniċi ta' kwalità tajba huwa rikonoxxut, madankollu il-ftit studji kkontrollati u mhux ikkontrollati juru l-effikaċja ta' amoxicillin għall-kura ta' meningite batterika, b'mod partikolari meta l-patoġenu huwa magħruf li huwa suxxettibbli għal amoxicillin. Meta wieħed iqis li l-meningite hija marda relattivament rari, u li diversi linji gwida jirrakkomandaw l-użu ta' amoxicillin fil-meningite, is-CHMP ikkunsidra li meta titqies flimkien id-dejta tappoġġja l-użu ta' amoxicillin f'din l-indikazzjoni.

#### Batterimija li sseħħ flimkien ma', jew li hija suspettata li hija assoċjata ma', xi waħda mill-infezzjonijiet imniżżlin hawn fuq - Formulazzjoni parenterali

L-MAH iapprovda dejta li turi li amoxicillin jikseb penetrazzjoni tajba tat-tessut u ntuża għall-kura ta' batterimija, assoċjat ma' diversi mill-indikazzjonijiet approvati tiegħu. Barra minn hekk ħafna revizzjonijiet u rakkomandazzjonijiet fid-dokumentazzjoni, flimkien ma' linji gwida ta' kunsens u kura bbażata fuq evidenza, jikkunsidraw amoxicillin bħala alternattiva terapewtika importanti fil-kura ta' meningite batterika tal-adulti u pedjatrika. Meta wieħed iqis li amoxicillin intuża għal ħafna snin u huwa indikat għall-użu f'firxa wiesgħa ta' infezzjonijiet, f'konformità mal-Addendum tal-Linji Gwida dwar l-evalwazzjoni ta' prodotti mediċinali indikati għall-kura ta' infezzjonijiet batteriċi (EMA/CHMP/351889/2013), is-CHMP kien tal-fehma li, abbażi tad-dejta disponibbli, l-indikazzjoni proposta kienet ġustifikata b'mod adegwat.

#### **Sezzjoni 4.2 - Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

L-MAH ippropona rakkomandazzjonijiet għad-dożaġġ rakkomandati abbażi tad-dożi studjati fi provi kliniċi u appoġġjati minn dejta farmakodinamika u farmakokinetika f'konformità mal-linji gwida internazzjonali, Ewropej u nazzjonali. Il-varjabbiltà madwar l-Istati Membri marbuta mal-livell ġenerali prevalenti ta' rezistenza hija riflessa f'dawk ir-rakkomandazzjonijiet. Id-dożi rakkomandati f'diversi SmPCs nazzjonali f'adulti u tfal 'il fuq minn 40 kg ivarjaw bejn 250 mg u 1 mg TID, espressi b'mod differenti u bħala parti mill-pożoloġija armonizzata proposta. L-MAH ippropona li jarmonizza ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ pedjatriku permezz tad-doża mg/kg l-iktar komuni (40 – 90 mg/kg/kuljum f'dożi maqsumin).

Ħafna provi kliniċi wrew li amoxicillin huwa effikaċi u ttollerat sew meta d-doża totali ta' kuljum tinqasam f'żewġ dożi daqs meta tinqasam fi tliet dożi. Abbażi tal-farmakokinetika tiegħu, l-ammont totali ta' kuljum rakkomandat normalment jingħata fi tliet dożi maqsumin. Madankollu, f'xi gruppi ta' pazjenti

(speċjalment fi trabi u tfal) l-għoti tal-medicina kull 8 sigħat jista' twassal għal xi problemi ta' konformità. Għalhekk, dawn iż-żewġ doži possibbli ġew riflessi sabiex min qed jippreskrivi jkun jista' jibdel l-iskeda tad-dożaġġ skont il-bżonnijiet tal-pazjent u biex itejjeb il-konformità tal-pazjent.

F'konformità mal-Linji Gwida dwar l-evalwazzjoni ta' prodotti mediċinali indikati għall-kura ta' infezzjonijiet batteriċi (CPMP/EWP/558/95 rev 2) l-MAH intalab jipprovdi l-iskeda ta' dożaġġ u t-tul tal-korsijiet tal-kura tabulati skont l-indikazzjoni. Dawn it-tabelli ġew preċeduti b'rakkomandazzjonijiet generali dwar il-fatturi li għandhom jiġu kkunsidrati meta jintgħażlu d-doża u t-tul tal-kura, b'referenza għal 4.4, u segwiti b'referenza għal-linji gwida dwar il-kura li għandhom jiġu kkunsidrati meta tintgħażel il-pożoloġija.

Ġew ipprovduti rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ separati għall-formulazzjonijiet orali, parenterali u ġol-muskolu għal adulti u tfal 'il fuq minn 40 kg, għal tfal taħt 40 kg, jew pazjenti b'indeboliment renali inkluż dawk taħt emodjalisi. Barra minn hekk, għall-formulazzjonijiet parenterali u ġol-muskolu ngħataw iktar rakkomandazzjonijiet għad-dożaġġ għal trabi tat-twelid 'il fuq minn 4 kg sa 3 xhur u trabi li jkunu twieldu qabel iż-żmien li jiżnu inqas minn 4 kg.

### **Sezzjoni 4.3 - Kontraindikazzjonijiet**

Ġew armonizzati biss il-kontraindikazzjonijiet dwar is-sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva (jew għal kwalunkwe penicillini jew aġenti beta-lactam) u l-eċċipjenti. F'xi Stati Membri kienu fis-seħħ kontraindikazzjonijiet oħrajn, f'pazjenti b'mononukleozi infettiva, flimkien ma' methotrexate u f'pazjenti b'lewkimja limfotika akuta. Is-CHMP ikkonkluda li r-riskji assoċjati magħhom huma indirizzati b'mod xieraq bi kliem f'sezzjonijiet oħrajn tal-informazzjoni dwar il-prodott u tneħħew minn din is-sezzjoni.

### **Sezzjoni 4.4 – Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Fl-Istati Membri kollha (jew kollha barra wieħed) kienu fis-seħħ diversi twissijiet bi kliem ftit differenti (Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, indeboliment renali, kristallurja, reazzjonijiet tal-ġilda (inkluż f'pazjenti b'mononukleozi infettiva, antikoagulant), tkabbir żejjed ta' mikro-organizmi mhux suxxettibbli, terapija mtawla) u l-proposta armonizzata tal-MAH giet ikkunsidrata aċċettabbli. Gie propost ukoll il-kliem armonizzat tat-twissija dwar l-interferenza potenzjali f'testijiet dijanjostiċi diġà preżenti f'5 Stati Membri biex jiġi implimentat madwar l-Istati Membri kollha, li gie aċċettat. Diversi dikjarazzjonijiet rigward informazzjoni importanti dwar l-eċċipjenti preżenti f'xi Stati Membri (sodium, aspartame, sodium benzoate, lactose u sorbitol) ġew armonizzati wkoll. Is-CHMP talab li t-twissija ta' okkorrenza potenzjali ta' aċċessjonijiet f'pazjenti kkurati b'doži għoljin jew b'insuffiċenza renali jew storja ta' aċċessjonijiet, epilessija kkurata u ħsara meningeali preżenti f'Stat Membru wieħed, tinżamm peress li ġew irrapportati esperjenzi avversi relatati bħal attività mijoklinika u aċċessjonijiet b'antibijotiċi beta-lactam. Ir-riskju ta' reazzjoni Jarisch-Herxheimer meta amoxicillin jintuża fil-kura tal-marda Lyme gie inkluż ukoll fl-informazzjoni dwar il-prodott armonizzata. Barra minn hekk b'kunsiderazzjoni għar-rata ta' rezistenza ta' mikro-organizmi speċifiċi, intalbet li tiġi inkluża twissija generali kontra l-użu ta' amoxicillin għall-kura ta' xi tipi ta' infezzjonijiet sakemm il-patoġenu mhux diġà dokumentat u magħruf li huwa suxxettibbli jew x'aktarx suxxettibbli, flimkien ma' referenza għal sezzjoni 5.1 għal iktar dettalji dwar patoġeni speċifiċi.

### **Sezzjoni 4.5 – Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ħafna mid-dikjarazzjonijiet eżistenti dwar l-interazzjonijiet madwar l-Istati Membri ġew ikkunsidrati bħala appoġġjati (probenecid, allopurinol, tetracyclines, antikoagulanti orali, methotrexate) u l-kliem armonizzat propost mill-MAH gie aċċettat mis-CHMP. L-interazzjoni possibbli b'kontraċettivi orali permezz ta' effett fuq il-flora tal-imsaren tneħħiet, f'konformità mar-rakkomandazzjoni tal-Grupp ta' Koordinazzjoni għal Proċedura tar-Rikonossiment Reċiproku u l-Proċedura deċentralizzata – Bniedem (CMDh) biex titneħħa din l-interazzjoni mill-informazzjoni dwar il-prodott ta' diversi antibijotiċi inkluż amoxicillin (CMDh/326/2015, Rev.0). Il-konċentrazzjoni ta' sulfasalazine fil-plażma tista' titnaqqas bl-aminopenicillini, madankollu l-istudji ma jappoġġjawx dan l-effett għal amoxicillin u ebda rapporti



rilevanti ma ġew identifikati fid-dejtabejż tas-sigurtà tal-MAH; għalhekk ġie kkunsidrat aċċettabbli li titneħħa din id-dikjarazzjoni. L-interazzjoni mar-riżultati tat-test iċċaqalqet f'sezzjoni 4.4 f'konformità mal-Linji Gwida tal-SmPC.

#### **Sezzjoni 4.6 – Fertilità, tqala u treddigh**

Il-kontenut ta' din is-sezzjoni kien l-istess madwar l-Istati Membri, madankollu l-kliem użat kien xi ftit differenti. Id-dejta disponibbli fl-animali u l-bnedmin ma tissuġġerix tossiċità riproduttiva. Il-kliem propost mill-MAH ġie aċċettat b'klarifikazzjonijiet żgħar u ntalab li tiġi inkluża l-informazzjoni disponibbli dwar l-effett fuq il-fertilità.

#### **Sezzjoni 4.7 – Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

L-informazzjoni f'din is-sezzjoni tirrefletti b'mod konsistenti madwar l-Istati Membri li amoxicillin ma jaffettwax il-ħila biex issuq jew tħaddem magni. F'konformità mal-linji gwida tal-SmPC, l-avvenimenti avversi li jistgħu madankollu jseħħu u jistgħu jinfluwenzaw il-ħila biex issuq jew tħaddem il-magni huma elenkati fis-sezzjoni; dan ġie aċċettat mis-CHMP.

#### **Sezzjoni 4.8 – Effetti mhux mixtieqa**

F'konformità mal-linji gwida tas-SmPC u l-mudell tal-QRD, l-MAH elenka l-ADRs li nkisbu minn studji kliniċi u sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'amoxicillin, magħżulin skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organu MeDRA.

#### **Sezzjoni 4.9 – Doża eċċessiva**

Is-CHMP aċċetta l-proposta tal-MAH dwar kliem armonizzat inkluż informazzjoni dwar sintomi gastrointestinali possibbli, kristallurja, biż-żieda ta' riskju potenzjali ta' aċċessjonijiet. Ġie inkluż ukoll ir-riskju ta' preċipitazzjoni fil-kateter tal-borża tal-awrina għall-formulazzjonijiet parenterali.

#### **Sezzjoni 5.1 - Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Il-kliem fil-grupp farmakoterapewtiku, il-mekkanizmu tal-azzjoni u l-kodiċi ATC ġie armonizzat. Il-lista ta' organiżmi suxxettibbli għal amoxicillin ġiet aġġornata. It-tabella tal-limiti ġiet aġġornata abbażi tal-EUCAST (verżjoni 4) datat 1 ta' Jannar 2014. Il-mekkanizmu tar-reżistenza ġie armonizzat ukoll.

#### **Sezzjoni 5.2 - Tagħrif farmakokinetiku**

L-MAH aġġorna is-sezzjoni f'konformità mal-Linji Gwida tal-SmPC li ġiet aċċettata mis-CHMP.

#### **Sezzjoni 5.3 - Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Billi din is-sezzjoni ma ġietx inkluża fl-SmPCs nazzjonali, il-proposta tal-MAH għal kliem ġenerali li jikkunsidra l-SmPC tal-kombinazzjoni fissa amoxicillin/clavulanic (EMA/H/A-30/979) ġiet aċċettata mis-CHMP b'bidliet żgħar.

#### **Sezzjonijiet oħrajn tal-SmPC**

Sezzjonijiet oħrajn tal-SmPC ġew aġġornati f'konformità mad-Dokumentazzjoni dwar il-kwalità rispettiva armonizzata li ġiet ipprovduta f'Modulu 3 u f'konformità mal-mudell tal-QRD attwali. Sezzjoni 1, 6.3 u 6.4 ġew armonizzati parzjalment biss minħabba li ġie kkunsidrat li għandhom jigu adattati b'mod nazzjonali.

## Tikkettar

Bidliet introdotti fl-SmPC kienu riflessi b'mod konsistenti fit-tikkettar, madankollu hafna mis-sezzjonijiet t'halaw biex jitlestew fuq il-livell nazzjonali.

## Fuljett ta' Tagħrif

Il-fuljett ta' tagħrif (PL) gie aġġornat b'konformità mal-bidliet proposti għall-SmPC. Barra minn hekk ġew introdotti bidliet editorjali zgħat biex ikun jista' jinqara aħjar. Għall-fuljett ta' tagħrif ġew ipprovduti test tal-utent u rapporti li jorbtu jew ġustifikazzjoni jekk ma ġew ipprovduti l-ebda minnhom għall-formulazzjonijiet differenti u ġew ikkunsidrati aċċettabbli mis-CHMP.

## Raġunijiet għal varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-referenza skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE
- Il-Kumitat ikkunsidra id-diverġenzi identifikati għal Amoxil u ismijiet assoċjati, għall-indikazzjonijiet, il-pożoloġija, il-kontraindikazzjonijiet, it-twissijiet speċjali u l-prekawzjoni għall-użu, kif ukoll is-sezzjonijiet li jifdal tal-SmPC, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif.
- Il-Kumitat irreveđa d-dejta sottomessa mill-MAH li tappoġġja l-armonizzazzjoni proposta tal-Infurmazzjoni dwar il-Prodott, inklużi provi kliniċi, studji miftuħin, studji u revizjonijiet tad-dokumentazzjoni kif ukoll linji gwida dwar il-kunsens u bbażati fuq l-evidenza. Barra minn hekk il-Kumitat ikkunsidra l-parir tal-Grupp ta' Fiddma dwar il-Mard Infettiv.
- Barra minn hekk, il-Kumitat irreveđa d-dokumentazzjoni sottomessa mill-MAH bħala appoġġ għad-Dokumentazzjoni dwar il-kwalità armonizzata proposta (Modulu 3).
- Il-Kumitat qabel dwar l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif u d-Dokumentazzjoni dwar il-kwalità f'Modulu 3 proposti mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III għal Amoxil u ismijiet assoċjati (ara Anness I).

Il-PRAC, bħala konsegwenza, ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Amoxil u ismijiet assoċjali għadu favorevoli, soġġett għat-tibdill miftiehem fl-infurmazzjoni dwar il-prodott.