

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen**

## Wetenschappelijke conclusies

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Amoxil en verwante namen (zie bijlage I)

Amoxil bevat amoxicilline (in de vorm van amoxicillinenatrium of amoxicillinetrihydraat), een bacteriolytisch,  $\beta$ -lactamantibioticum met een matig spectrum dat wordt gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties veroorzaakt door hiervoor gevoelige micro-organismen. Amoxicilline oefent zijn effect uit door remming van penicilline-bindende transpeptidase-enzymen, waardoor de peptidoglycan-kruiskoppeling bij de celwandsynthese van zowel gramnegatieve als grampositieve organismen wordt verstoord. Peptidoglycan is een integrale structurele component van de bacteriële celwand en dient om de vorm en de integriteit van de cel te handhaven. Remming van peptidoglycansynthese leidt tot verzwakking van de structuur, wat doorgaans wordt gevolgd door cellysis en bacteriedood.

Amoxil is bij zowel volwassenen als kinderen geïndiceerd voor de orale en parenterale behandeling van vele vaak voorkomende infecties, waaronder van botten/gewrichten, huid/weke delen en van de urinewegen, de luchtwegen, het maag-darmkanaal en de geslachtskanalen.

Het eerste amoxicilline-bevattende product werd in 1972 goedgekeurd en Amoxil is sindsdien via nationale procedures in de Europese Unie (EU) goedgekeurd. Het middel is momenteel in twaalf EU-lidstaten goedgekeurd. Amoxil is in Europa goedgekeurd voor het in de handel brengen in 17 verschillende formuleringen: twee sterktes van capsules (250 mg en 500 mg), twee sterktes van dispergeerbare tabletten (750 mg en 1 g), vier sterktes van poeder voor orale suspensie (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), vier sterktes van poeder voor orale suspensie in sachets (250 mg, 500 mg, 1 g en 3 g) en vier sterktes van 125 mg/1,25 ml poeder voor oplossing voor injectie of infusie langs intraveneuze of intramusculaire weg (IV/IM) of beide (250 mg (IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM en IM) en 2 g (IV)).

Vanwege de verschillende beslissingen die de lidstaten op nationaal niveau hebben genomen met betrekking tot de goedkeuring van de voornoemde middelen (en verwante namen), kondigde de Europese Commissie aan het EMA een officiële verwijzing aan overeenkomstig artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde productinformatiedocumenten weg te nemen en deze uiteenlopende productinformatie in de hele EU zo te harmoniseren.

Op verzoek van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (*marketing authorisation holder* – MAH) is de harmonisatie van de kwaliteitsdocumentatie (module 3) ook in deze procedure opgenomen.

### Kwaliteitsaspecten

Het geharmoniseerde dossier werd overgelegd voor de werkzame stof (amoxicillinenatrium en amoxicillinetrihydraat) en voor de verschillende formuleringen van het eindproduct die deze stof bevatten. Als gevolg van deze harmonisatieprocedure werd module 3 aanzienlijk bijgewerkt en herzien door opname van gegevens die beschikbaar zijn gekomen tijdens de jaren sinds de eerste handelsvergunning. De fabricage en controle van zowel de werkzame stof als het eindproduct voldoen aan de richtsnoeren van het CHMP en de ICH (Internationale Conferentie voor Harmonisatie). De kwaliteit van het middel wordt toereikend geacht.

### Klinische aspecten

De MAH heeft ter ondersteuning van de voorgestelde geharmoniseerde productinformatie het volgende ingediend: kleine klinische proeven die in het kader van de initiële klinische ontwikkeling van orale en parenterale amoxicilline zijn uitgevoerd, talrijke klinische onderzoeken die sindsdien (voornamelijk door onafhankelijke onderzoeksgroepen en personen) zijn uitgevoerd en onderzoeken die in de literatuur in collegiaal getoetste tijdschriften zijn gepubliceerd. De MAH heeft rekening gehouden met de huidige

gegevensset, aanbevelingen van recente op bewijsmateriaal en consensus gebaseerde Europese of nationale klinische voorschrijfrichtsnoeren ter ondersteuning van het gebruik van amoxicilline bij de geclaimde indicaties, alsmede met de CHMP-richtsnoeren voor de beoordeling van geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële infecties en de bijlage hierbij (CPMP/EWP/558/95 herz. 2 en EMA/CHMP/351889/2013). De MAH bestudeerde ook het SPC-richtsnoer en implementeerde de huidige QRD-sjabloon. Het CHMP beoordeelde het geheel aan gegevens en raadpleegde zijn werkgroep Infectieziekten over de voorgestelde geharmoniseerde productinformatie. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste discussiepunten voor de harmonisatie van de verschillende rubrieken van de SPC.

#### **Rubriek 4.1 – Therapeutische indicaties**

De MAH stelde een geharmoniseerde set van indicaties voor met betrekking tot de verschillende indicaties die in de lidstaten zijn goedgekeurd. Wanneer afzonderlijke brede indicaties (bijv. infecties veroorzaakt door voor amoxicilline-gevoelige organismen) waren goedgekeurd, werden deze echter niet in aanmerking genomen. In een vroeg stadium van de procedure stelde de MAH voor om een aantal indicaties waarbij amoxicilline niet langer geschikt wordt geacht te verwijderen en deze worden daarom in het rapport niet besproken. Het gaat om bronchitis, acute longziekte, urethritis, gonokokkeninfectie, infecties van de mannelijke geslachtsorganen, gonorrhoe, enteritis met bacteriëmie en intra-abdominale infecties zoals peritonitis, cholecystitis en acute cholangitis, ernstige infecties veroorzaakt door *Haemophilus influenzae*. Overeenkomstig de CHMP-richtsnoeren dienen indicaties de specifieke types van klinische infecties te beschrijven waarvoor de risico-batenverhouding gunstig wordt geacht. Daarom zijn indicaties zoals infecties van de bovenste of onderste luchtwegen niet langer aanvaardbaar en heeft de MAH deze verder gespecificeerd. Om het verantwoorde gebruik van antibacteriële middelen te stimuleren en om voorschrijvers te wijzen op eventuele bestaande nationale of lokale richtsnoeren en meningen over hoe antibacteriële middelen dienen te worden gebruikt, zal in deze rubriek voor alle indicaties de volgende zin worden opgenomen: *'Er moet aandacht worden geschonken aan de officiële richtsnoeren voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.'* Daarnaast is aan het begin van deze rubriek een kruisverwijzing naar de rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1 toegevoegd, met name om te benadrukken dat *'amoxicilline niet geschikt is voor de behandeling van sommige infectietypes, tenzij het pathogeen al is gedocumenteerd en hiervan bekend is dat het gevoelig is of er een zeer grote kans is dat het pathogeen geschikt is voor behandeling met amoxicilline'*.

#### **Infecties van de bovenste luchtwegen**

De indicatie *'infecties van de bovenste luchtwegen'* is goedgekeurd in alle landen waar voor Amoxil een vergunning voor het in de handel brengen is verleend. Een dergelijke algemene indicatie is echter niet langer aanvaardbaar en het CHMP aanvaardde het voorstel van de MAH om dit te vervangen door specifieke termen zoals hieronder is uiteengezet.

##### Acute bacteriële sinusitis (ABS) – orale formuleringen

De MAH presenteerde een aantal tussen 1986 en 1999 bij volwassenen en kinderen uitgevoerde klinische onderzoeken waarbij amoxicilline werd vergeleken met placebo of andere antibiotica, alsmede aanbevelingen van richtsnoergroepen en een meta-analyse die het gebruik van amoxicilline bij volwassenen en kinderen met sinusitis ondersteunen. De behandeling met amoxicilline zorgde over het algemeen voor hoge klinische en bacteriologische responspercentages (rond 90%), waarbij de werkzaamheid vergelijkbaar was met die van de antibiotische vergelijkingsmiddelen. Het CHMP was van mening dat amoxicilline een effectieve behandeling blijft voor acute bacteriële sinusitis.

##### Acute otitis media (AOM) – orale formuleringen

De MAH presenteerde tussen 1986 en 2005 bij kinderen uitgevoerde klinische onderzoeken waaronder vergelijkende proeven met macroliden en cefalosporinen, alsmede aanbevelingen van verschillende

behandelingsrichtsnoeren opstellende groepen uit de VS en in de EU die het gebruik van amoxicilline bij 'acute otitis media' ondersteunen. Het gebruik van verschillende doseringsregimes variërend van 40 mg/kg/dag tot 90 mg/kg/dag liet werkzaamheidspercentages van rond de 90% zien bij het merendeel van de proeven. Hoewel de klinische onderzoeken bij volwassen patiënten met AOM schaars zijn, werd er, gezien de vergelijkbaarheid in bacteriologische etiologie en pathogenese van sinusitis en AOM bij volwassenen, van uitgegaan dat de klinische gegevens die aantonen dat amoxicilline een effectieve behandeling bij ABS is, kunnen worden geëxtrapoleerd om de werkzaamheid van amoxicilline bij de behandeling van AOM bij volwassenen te ondersteunen. Het CHMP was van mening dat amoxicilline bij zowel volwassenen als kinderen een geschikte behandelingsoptie is voor AOM.

#### Acute streptokokkentonsillitis en -faryngitis – orale formuleringen

De MAH presenteerde tussen 1993 en 2008 bij volwassenen en kinderen uitgevoerde klinische onderzoeken alsmede aanbevelingen van verschillende behandelingsrichtsnoeren opstellende groepen die het gebruik ondersteunen van amoxicilline bij tonsillitis en faryngitis, met name als gevolg van groep A bèta-hemolytische streptokokkeninfecties (GABHS). Het gebruik van verschillende doseringsregimes liet bij het merendeel van de proeven werkzaamheidspercentages van rond de 90% zien, waarbij de werkzaamheid vergelijkbaar was met die van de vergelijkingsmiddelen. Verschillende nationale richtsnoeren en internationale genootschappen (waaronder de Wereldgezondheidsorganisatie) adviseren amoxicilline als eerste- of tweedelijnsbehandeling voor streptokokkenfaryngitis. Het CHMP was daarom van mening dat amoxicilline een valide therapeutische optie blijft bij deze indicatie.

#### Ernstige infecties van oor, neus en keel (zoals mastoiditis, peritonsillaire infecties, epiglottitis en sinusitis indien gepaard gaand met ernstige systemische tekenen en symptomen) – parenterale formulering

De groeiende resistentie tegen amoxicilline van *H. influenzae* en *M. catarrhalis* (door productie van  $\beta$ -lactamase) en *S. pneumoniae* en *H. influenzae* (door veranderingen in eiwitbindingsplaats) heeft het risico op behandelingsfalen verhoogd. Daarom mag amoxicilline bij deze infecties niet als empirische behandeling worden gebruikt. Het CHMP was van mening dat de gevoeligheid van het organisme voor amoxicilline via laboratoriumresultaten dient te worden bevestigd voordat behandeling met amoxicilline wordt gestart, en verzocht om hiertoe een waarschuwing op te nemen in rubriek 4.4 (met kruisverwijzing in rubriek 4.1). Het CHMP achtte de parenterale route adequaat voor de ernstigere infecties van oor, neus en keel.

#### **Infecties van de onderste luchtwegen**

De indicatie 'infecties van de onderste luchtwegen' is goedgekeurd in alle landen waar voor Amoxil een vergunning voor het in de handel brengen is verleend. Een dergelijke algemene indicatie is echter niet langer aanvaardbaar en het CHMP aanvaardde het voorstel van de MAH om dit te vervangen door specifieke termen, zoals hieronder is uiteengezet.

#### Acute exacerbaties van chronische bronchitis (AECB) – alle formuleringen

De MAH presenteerde zeven tussen 1989 en 2001 uitgevoerde klinische onderzoeken en aanbevelingen van verschillende behandelingsrichtsnoeren opstellende groepen die het gebruik van amoxicilline bij AECB ondersteunen. Bij klinische proeven bleek amoxicilline toegediend in een dosis van 1 000 mg tweemaal daags (BID) of in een dosis van 500 mg BID of driemaal daags (TID) responspercentages te hebben die vergelijkbaar waren met die van de vergelijkingsmiddelen (succesvolle klinische en microbiologische uitkomsten bij respectievelijk  $\geq 81\%$  en  $\geq 85\%$  van de patiënten). Veel nationale en Europese richtsnoeren adviseren amoxicilline als één van verschillende behandelingsopties voor AECB bij volwassen patiënten met toegenomen dyspneu, sputumvolume en sputumpurulentie of in geval van exacerbaties bij patiënten met ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD). Daarom achtte het CHMP deze indicatie adequaat.

### Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie (CAP) – alle formuleringen

De MAH presenteerde tussen 1992 en 2008 bij volwassenen en kinderen uitgevoerde klinische onderzoeken, alsmede aanbevelingen van verschillende behandelingsrichtsnoeren opstellende groepen die het gebruik van amoxicilline bij CAP ondersteunen. Behandeling met orale amoxicilline in een dosis van 1 000 mg TID of 500 mg TID gedurende 7 tot 10 dagen leverde vergelijkbare resultaten op als andere antibiotica, met klinische responspercentages variërend van 86% tot 90% en bacteriologische responspercentages variërend van 82% tot 92%. Bij de ingediende onderzoeken met kinderen vertoonde amoxicilline een vergelijkbare werkzaamheid met die van de vergelijkingsmiddelen en vergelijkbare responspercentages met die waargenomen bij volwassenen, waarbij een grotere werkzaamheid werd waargenomen bij de hogere doses. Het gebruik van de parenterale formulering zorgde voor resultaten die vergelijkbaar waren met die van de orale formulering. Het gebruik van amoxicilline bij het behandelen van luchtweginfecties komt verder tot uiting in een groot aantal nationale en Europese richtsnoeren die empirische behandeling met amoxicilline van buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie bij volwassenen en kinderen adviseren. Het CHMP was van mening dat deze onderzoeken aantonen dat amoxicilline nog steeds een werkzame behandeling voor CAP is.

### **Infecties van het urogenitale kanaal**

De indicatie '*infecties van het urogenitale kanaal*' is goedgekeurd in alle landen waar voor Amoxil een vergunning voor het in de handel brengen is verleend, maar slechts zeven hiervan gebruikten deze algemene indicatie. Het CHMP aanvaardde het voorstel van de MAH toen dit zoals hieronder uiteengezet per infectieplaats voor orale en parenterale formuleringen adequaat werd gespecificeerd.

### Acute cystitis, asymptomatische bacteriurie bij zwangerschap en acute pyelonefritis – alle formuleringen

De MAH presenteerde klinische onderzoeken die tussen 1973 en 1993 met orale en parenterale amoxicilline waren uitgevoerd bij kinderen en volwassenen, waaronder zwangere vrouwen, alsmede aanbevelingen van verschillende behandelingsrichtsnoeren opstellende groepen die het gebruik van amoxicilline bij deze indicaties ondersteunen. Over het algemeen waren de genezingspercentages lager dan bij andere indicaties, met een hoge incidentie van relaps en recidief. Er werden echter hogere genezingspercentages waargenomen bij een langere behandelingsduur (7-10 dagen) en wanneer de veroorzakende organismen gevoelig waren voor amoxicilline. Hoewel alle bij deze indicatie uitgevoerde klinische proeven niet recent zijn, wordt in een aantal recente klinische richtsnoeren het gebruik van amoxicilline bij indicaties met betrekking tot de urinewegen aanbevolen. Daarom was het CMHP van mening dat deze indicatie voor amoxicilline aanvaardbaar was, maar verzocht het, gezien de steeds hogere resistentiepercentages, een kruisverwijzing op te nemen naar aanvullende informatie in rubriek 4.4 waaruit blijkt dat voordat de behandeling wordt gestart het pathogeen bekend moet zijn of het sterke vermoeden moet bestaan dat dit gevoelig is voor amoxicilline.

### Infectie van de vrouwelijke geslachtsorganen – parenterale formulering

Infecties van de vrouwelijke geslachtsorganen zijn zowel etiologisch als klinisch divers. De MAH presenteerde zes tussen 1975 en 1986 uitgevoerde klinische proeven en een recentere beoordeling van antibiotica bij postpartum-infectie. Hoewel dit niet recent is, toont het ingediende bewijsmateriaal aan dat amoxicilline (met variabele resultaten) bij vrouwen is gebruikt om een verscheidenheid aan genitale infecties te behandelen. Wanneer wordt gekeken naar de verschillende infectieplaatsen, zijn er echter onvoldoende gegevens beschikbaar om deze mogelijke indicaties te ondersteunen. Bovendien wordt het gebruik van amoxicilline voor genitale infecties zoals 'pelvic inflammatory disease' of vaginose niet door recente richtsnoeren ondersteund (hiervoor worden andere antibiotica aanbevolen). Het CHMP was daarom van mening dat deze indicatie niet langer relevant was voor amoxicilline en in alle lidstaten uit de productinformatie dient te worden verwijderd.

## Maag-darminfecties

### Tyfus en paratyfus – orale formuleringen

De MAH presenteerde vier klinische proeven waarin bij volwassenen en kinderen de werkzaamheid van orale amoxicilline werd vergeleken met die van chlooramfenicol of ampicilline. Daarnaast presenteerde de MAH een open onderzoek bij dertig volwassenen waarbij amoxicilline (1 g amoxicilline viermaal daags) werd vergeleken met chlooramfenicol (1 g TID tot defervescentie, gevolgd door 500 mg viermaal daags (QID) gedurende één week), een onderzoek waarbij de werkzaamheid van 3 g orale amoxicilline per dag werd vergeleken met 2 g orale amoxicilline toegediend met 1 g probenecid bij acht patiënten, en twee niet-vergelijkende open-labelonderzoeken bij twaalf en zeven patiënten die het gebruik bij deze indicatie verder ondersteunden. Het CHMP was van mening dat, hoewel fluorchinolonen algemeen als optimaal voor de behandeling van tyfus bij volwassenen worden beschouwd, amoxicilline in gebieden met hoge percentages fluorchinolonen-resistentie een passend alternatief blijft voor de behandeling van tyfus. Hoewel de MAH een beperkt aantal onderzoeken heeft ingediend, tonen deze de werkzaamheid van amoxicilline aan wanneer de gevoeligheid van de bacterie bekend is. Voorts wordt amoxicilline in verschillende recente klinische richtsnoeren aanbevolen als behandelingsoptie. Hoewel amoxicilline bij deze indicatie niet als empirische behandeling mag worden gebruikt, concludeerde het CHMP echter dat de indicatie dient te worden gehandhaafd, met een kruisverwijzing naar rubriek 4.4.

## Infecties van de huid en de weke delen (SSTI's)

### (Ernstig) dentaal abces met zich uitbreidende cellulitis – alle formuleringen

De MAH presenteerde vijf tussen 1981 en 1989 uitgevoerde, gerandomiseerde, dubbelblinde proeven waarbij de werkzaamheid van amoxicilline werd vergeleken met die van andere antibiotica, één open onderzoek, negen niet-vergelijkende onderzoeken en een beoordeling bij patiënten met diverse acute huidinfecties. Daarnaast presenteerde de MAH vier tussen 1990 en 2005 uitgevoerde klinische onderzoeken bij patiënten met dentoalveolaire abscessen van verschillende ernst en een uitkomst-audit om de invloed van uiteenlopende antibiotische therapie te bepalen op de behandelingsuitkomst van acute dentoalveolaire infectie. Afhankelijk van het onderzoek was de behandeling van acute huidinfecties bij ongeveer 60-90% van de patiënten effectief. Amoxicilline kan bij deze indicaties een optie zijn. Aangezien de meeste gevallen te wijten zouden zijn aan *stafylokokken* of *streptokokken*, zouden echter middelen met een breder werkingspectrum vereist zijn. Recente richtsnoeren (van Public Health England uit 2015, Infectious Diseases Society of America uit 2014 en Surgical Society Infections uit 2011) adviseren andere antibiotica dan amoxicilline voor de behandeling van de meeste infecties van de huid en de weke delen. Daarom achtte het CHMP deze indicatie niet langer passend voor amoxicilline. Amoxicilline alleen of in combinatie met metronidazol bleek in verschillende tussen 1990 en 2005 uitgevoerde onderzoeken echter effectief te zijn bij de behandeling van ernstige dentale infecties. Daarnaast adviseren verschillende richtsnoeren het gebruik van amoxicilline als eerste keuze bij deze infecties. De indicaties '*dentaal abces met zich uitbreidende cellulitis*' voor de orale formulering en '*ernstig dentaal abces met zich uitbreidende cellulitis*' voor de parenterale formulering werden daarom door het CHMP aanvaardbaar geacht.

## Andere infecties

### Gewrichtsprothese-infecties – alle formuleringen

Er zijn weinig goed opgezette gerandomiseerde, gecontroleerde proeven bij patiënten waarbij de werkzaamheid van verschillende antibiotica wordt vergeleken. De MAH presenteerde twee kleine klinische proeven en vijf retrospectieve casestudies, alsmede beoordelingen en richtsnoeren. De MAH verstreekte gegevens die erop wijzen dat de penetratie van amoxicilline (zelfs wanneer het weefsel geïnfecteerd is) in bot toereikend is, en farmacokinetische/farmacodynamische gegevens die het gebruik van amoxicilline bij deze aandoeningen ondersteunen, hoewel het klinische bewijsmateriaal zeer beperkt is. De weinige onderzoeken die werden gepresenteerd betroffen verschillende aandoeningen, waardoor het bewijsmateriaal ter ondersteuning van elke aandoening verder afneemt. Daarnaast werd amoxicilline in

sommige onderzoeken alleen gebruikt als vervolghtherapie na intraveneus gebruik van andere antibiotica. Verschillende retrospectieve onderzoeken wijzen echter op een goede werkzaamheid bij de behandeling van gewrichtsprothese-infecties. Hoewel er niet veel richtsnoeren van kracht zijn voor dit type infectie, adviseren verschillende wetenschappelijke genootschappen amoxicilline als behandeling van eerste keus. Daarom achtte het CHMP deze specifieke indicatie aanvaardbaar.

#### Behandeling en profylaxe van endocarditis – alle formuleringen

Er zijn zeer weinig gerandomiseerde proeven waarbij de werkzaamheid van antibiotische profylaxe bij infectieuze endocarditis is beoordeeld. De MAH presenteerde talrijke tussen 1983 en 2007 uitgevoerde niet-klinische onderzoeken ter beoordeling van de werkzaamheid van amoxicilline bij preventie en behandeling van endocarditis in diermodellen. Daarnaast presenteerde de MAH drie onderzoeken naar de werkzaamheid van amoxicilline bij de preventie van bacteriëmie na tandextracties, een open onderzoek en twee casestudies naar amoxicilline bij de behandeling van endocarditis. Hoewel deze klinische gegevens beperkt zijn, ondersteunen ze de werkzaamheid van amoxicilline bij de preventie van bacteriëmie en bij de behandeling van infectieuze endocarditis. Daarnaast verstrekke de MAH gegevens van erkende diermodellen om de indicatie voor profylaxe en behandeling te ondersteunen. Recent bijgewerkte internationale richtsnoeren ondersteunen het gebruik van amoxicilline bij de profylaxe van infectieuze endocarditis voor patiënten met een hoger risico. Verschillende nationale richtsnoeren ondersteunen het gebruik van amoxicilline (ook als eerste keuze) voor de behandeling en profylaxe van endocarditis. Daarom was het CHMP van mening dat de profylactische indicatie voor alle formuleringen van toepassing blijft. Het CHMP was echter van mening dat vanwege de ernst van de aandoening en overeenkomstig de richtsnoeren van de European Society of Cardiology (ESC), de American Heart Association (AHA), de British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) en de British Cardiac Society (BCS) alleen de parenterale formulering bruikbaar was bij de behandeling van endocarditis, en verzocht om de indicatie bij de orale formulering te verwijderen.

#### Uitroeiing van *Helicobacter pylori* – orale formuleringen

De MAH heeft een aantal gecontroleerde klinische proeven bij volwassenen en kinderen met amoxicilline ingediend, over het algemeen in tripeltherapie als eerste lijn (negen proeven, waaronder één specifiek bij kinderen en een meta-analyse van 22 onderzoeken), tweede lijn (vier proeven) en in mindere mate derde lijn (één proef), wat verder werd ondersteund door ongecontroleerde onderzoeken. Bij de verschillende gepresenteerde onderzoeken werden met amoxicilline in tripeltherapie uitroeiingspercentages van rond de 80-85% bereikt. Verder wordt amoxicilline in verschillende richtsnoeren (bijv. van de American College of Gastroenterology, het National Institute for Health and Care Excellence) aanbevolen in combinatie met een protonpompremmer en claritromycine. Het CHMP achtte de werkzaamheid van amoxicilline in tripeltherapie voor uitroeiing van *Helicobacter pylori* afdoende aangetoond bij volwassenen en kinderen (als eerstelijns- of als noodbehandeling).

#### Ziekte van Lyme – alle formuleringen

De MAH diende resultaten in van zes gerandomiseerde gecontroleerde proeven waarbij amoxicilline alleen of in combinatie met probenecid 500 mg TID werd vergeleken met andere antibiotica en placebo, evenals een tussen 1989 en 2008 bij kinderen en volwassenen uitgevoerd observationeel cohortonderzoek met amoxicilline, allemaal bij behandeling van de ziekte van Lyme type I (erythema migrans). Hoewel klinische onderzoeken waarbij antibiotische therapie in de laatste stadia van de ziekte van Lyme wordt beoordeeld schaars zijn, overlegde de MAH drie onderzoeken naar de werkzaamheid van amoxicilline bij de behandeling van de ziekte van Lyme in stadium II/III. De werkzaamheidspercentages voor amoxicilline waren rond 80%, wat vergelijkbaar is met de verschillende in de gepresenteerde onderzoeken gebruikte werkzame controlemiddelen. Behandeling met amoxicilline wordt verder vermeld in verschillende Europese nationale en pan-Europese op consensus en bewijsmateriaal gebaseerde richtsnoeren voor de ziekte van Lyme, inclusief gedissemineerde ziekte van Lyme en Lyme-artritis. Het CHMP was van oordeel dat deze indicatie door passende gegevens werd ondersteund.

### Bacteriële meningitis – parenterale formulering

De MAH verstrekke farmacodynamische en farmacokinetische gegevens uit diermodellen (een studie bij ratten en een studie bij konijnen), van kinderen (vijf studies) en van volwassenen (twee studies) die een goede penetratie van amoxicilline in het cerebrospinaalvocht (CSV) aantoonde. Daarnaast verstrekke de MAH resultaten van verschillende kleine klinische proeven bij kinderen en bij volwassenen, alsmede casestudies die de werkzaamheid van amoxicilline bij de behandeling van bacteriële meningitis ondersteunen. Uit de ingediende gegevens blijkt dat amoxicilline, bij zowel kinderen als volwassenen, goed in het hersenvlies doordringt wanneer dit ontstoken is. Hoewel de schaarste aan klinische proeven van goede kwaliteit wordt erkend, blijkt uit de weinige gecontroleerde en ongecontroleerde onderzoeken de werkzaamheid van amoxicilline bij de behandeling van bacteriële meningitis, met name wanneer van het pathogeen bekend is dat het gevoelig is voor amoxicilline. Aangezien meningitis een relatief zeldzame infectie is en verschillende richtsnoeren het gebruik van amoxicilline bij meningitis aanbevelen, was het CHMP van mening dat de verstrekke gegevens in hun geheel genomen het gebruik van amoxicilline bij deze indicatie ondersteunen.

### Bacteriëmie die optreedt in verband met of waarvan wordt vermoedt dat deze verband houdt met de hierboven vermelde infecties – parenterale formulering

De MAH verstrekke gegevens die aantonen dat amoxicilline goede weefselpenetratie vertoont en is gebruikt voor de behandeling van bacteriëmie die verband houdt met een aantal van de goedgekeurde indicaties. Voorts wordt amoxicilline in vele beoordelingen en aanbevelingen in de literatuur, evenals in op consensus en bewijsmateriaal gebaseerde behandelingsrichtsnoeren, beschouwd als een belangrijke therapeutische optie voor de behandeling van bacteriële meningitis bij volwassenen en kinderen. Aangezien amoxicilline al vele jaren wordt gebruikt en voor gebruik bij een breed scala aan infecties is geïndiceerd, was het CHMP, overeenkomstig het addendum bij het richtsnoer van het CHMP voor de beoordeling van geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële infecties (EMA/CHMP/351889/2013), van mening dat, op basis van de beschikbare gegevens, de voorgestelde indicatie afdoende werd gerechtvaardigd.

## **Rubriek 4.2 – Dosering en wijze van toediening**

De MAH stelde geharmoniseerde doseringsaanbevelingen voor die waren gebaseerd op de bij klinische proeven onderzochte doses en die werden ondersteund door farmacodynamische en farmacokinetische gegevens en in lijn waren met internationale, Europese en nationale richtsnoeren. In deze aanbevelingen komt de variabiliteit in de lidstaten met betrekking tot het aanwezige achtergrondniveau van resistentie tot uiting. De doses die in verschillende nationale SPC's bij volwassenen en kinderen boven de 40 kg worden aanbevolen, variëren van 250 mg tot 1 mg TID, worden verschillend uitgedrukt en zijn opgenomen in de voorgestelde geharmoniseerde dosering. De MAH stelde voor om de pediatrie doseringsaanbevelingen te harmoniseren met behulp van de meest algemeen goedgekeurde mg/kg-dosis (40–90 mg/kg/dag in verdeelde doses).

Vele klinische proeven hebben aangetoond dat amoxicilline even werkzaam is en even goed wordt verdragen wanneer de totale dagelijkse dosis in twee doses wordt verdeeld als wanneer deze in drie doses wordt verdeeld. Op basis van de farmacokinetiek van het middel wordt de totale dagelijkse aanbevolen hoeveelheid doorgaans toegediend in drie verdeelde doses. Bij sommige patiëntengroepen (met name bij zuigelingen en kinderen) kan toediening van geneesmiddel om de acht uur echter wat problemen met de therapietrouw veroorzaken. Daarom zijn deze twee mogelijke regimes weergegeven, zodat de voorschrijver het doseringsregime op de behoeften van de patiënt kan afstemmen en de therapietrouw van de patiënt kan worden verbeterd.

In lijn met het richtsnoer voor de beoordeling van geneesmiddelen die zijn geïndiceerd voor de behandeling van bacteriële infecties (CPMP/EWP/558/95 herz. 2), werd de MAH verzocht het doseringsregime en de duur van behandelingskuren per indicatie in tabelvorm over te leggen. Deze



tabellen worden voorafgegaan door algemene aanbevelingen over factoren waarmee rekening moet worden gehouden bij het selecteren van de dosis en de behandelingsduur, met een kruisverwijzing naar 4.4, en gevolgd door een verwijzing naar behandelingsrichtsnoeren waarmee rekening moet worden gehouden bij het selecteren van de dosering.

Aparte doseringsaanbevelingen worden verstrekt voor de orale, parenterale en intramusculaire formuleringen voor volwassenen en kinderen boven de 40 kg, voor kinderen onder de 40 kg, voor patiënten met nierinsufficiëntie (inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan). Daarnaast worden voor de parenterale en intramusculaire formuleringen verdere doseringsaanbevelingen gedaan voor pasgeborenen boven de 4 kg tot 3 maanden en premature pasgeborenen die minder dan 4 kg wegen.

### **Rubriek 4.3 – Contra-indicaties**

Alleen de contra-indicaties met betrekking tot overgevoeligheid voor de werkzame stof (of voor één van de penicillines en bèta-lactammiddelen) en de hulpstoffen worden geharmoniseerd. In een paar lidstaten waren andere contra-indicaties van kracht: bij patiënten met infectieuze mononucleose, in combinatie met methotrexaat en bij patiënten met acute lymfatische leukemie. Het CHMP concludeerde dat de risico's in verband hiermee afdoende werden behandeld via formuleringen in andere rubrieken van de productinformatie, en ze werden uit deze rubriek verwijderd.

### **Rubriek 4.4 – Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er waren verschillende waarschuwingen van kracht in alle (of op één na alle) lidstaten, met enigszins verschillende formuleringen (overgevoelighedsreacties, nierinsufficiëntie, kristalurie, huidreacties (waaronder bij patiënten met infectieuze mononucleose, antistollingsmiddel), overmatige groei van niet-gevoelige micro-organismen, langdurige therapie), en het geharmoniseerde voorstel van de MAH werd aanvaardbaar geacht. Er werd voorgesteld om een geharmoniseerde formulering van de waarschuwing met betrekking tot de mogelijke verstoring van diagnostische tests die in vijf lidstaten reeds aanwezig was, in alle lidstaten te implementeren, wat werd aanvaard. Verschillende opmerkingen betreffende belangrijke informatie over hulpstoffen die in sommige lidstaten aanwezig waren (natrium, aspartaam, natriumbenzoaat, lactose en sorbitol), werden eveneens geharmoniseerd. Het CHMP verzocht om de in één lidstaat aanwezige waarschuwing over het mogelijke optreden van epileptische aanvallen bij met hoge doses behandelde patiënten of patiënten met nierinsufficiëntie of een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen, behandelde epilepsie en hersenvliesbeschadiging te handhaven aangezien gerelateerde bijwerkingen zoals myoclonische activiteit en epileptische aanvallen zijn gemeld bij bèta-lactamantibiotica. Het risico op een Jarisch-Herxheimer-reactie wanneer amoxicilline wordt gebruikt bij behandeling van de ziekte van Lyme, werd ook opgenomen in de geharmoniseerde productinformatie. Daarnaast werd, gezien het resistentiepercentage van specifieke micro-organismen, verzocht een algemene waarschuwing op te nemen tegen het gebruik van amoxicilline voor de behandeling van sommige infectietypes, tenzij het pathogeen al gedocumenteerd is en hiervan bekend is dat het gevoelig is of tenzij de kans zeer groot is dat het gevoelig is, samen met een kruisverwijzing naar rubriek 5.1 voor meer details over de specifieke pathogenen.

### **Rubriek 4.5 – Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De meeste bestaande opmerkingen in de lidstaten over interacties (probenecid, allopurinol, tetracyclines, orale antistollingsmiddelen, methotrexaat) werden onderbouwd geacht en de geharmoniseerde formulering van de MAH werd door het CHMP aanvaard. De mogelijke interactie met orale anticonceptiva door een effect op de darmflora werd verwijderd, overeenkomstig de recente aanbeveling van de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – Geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CMDh) om deze interactie te verwijderen uit de productinformatie van talrijke antibiotica, waaronder amoxicilline (CMDh/326/2015, herz. 0). Bij gebruik van aminopenicillines kan de

plasmaconcentratie van sulfasalazine worden verlaagd. Omdat onderzoeken dit effect voor amoxicilline niet onderbouwen en er in de veiligheidsdatabase van de MAH geen relevante meldingen werden vastgesteld, werd het echter aanvaardbaar geacht om deze opmerking te verwijderen. In lijn met het SPC-richtsnoer werd de interactie met testresultaten verplaatst naar rubriek 4.4.

#### **Rubriek 4.6 – Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

De inhoud van deze rubriek was in alle lidstaten hetzelfde, maar de gebruikte formulering varieerde enigszins. Beschikbare gegevens bij dieren en mensen wijzen niet op reproductietoxiciteit. De voorgestelde formulering van de MAH werd (met kleine verduidelijkingen) aanvaard en er werd verzocht de beschikbare informatie over het effect op de vruchtbaarheid op te nemen.

#### **Rubriek 4.7 – Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

De informatie in deze rubriek geeft in alle lidstaten consequent aan dat amoxicilline de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen niet vermindert. In lijn met het SPC-richtsnoer worden in deze rubriek de bijwerkingen vermeld die echter kunnen optreden en die de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden; dit werd door het CHMP aanvaard.

#### **Rubriek 4.8 – Bijwerkingen**

In lijn met het SPC-richtsnoer en de QRD-sjabloon heeft de MAH de bijwerkingen vermeld die zijn vastgesteld bij klinische onderzoeken met amoxicilline en bij bewaking ervan na het in de handel brengen (volgens de systeem/orgaanklassificatie van MedDRA).

#### **Rubriek 4.9 – Overdosering**

Het CHMP aanvaarde het voorstel van de MAH voor een geharmoniseerde formulering, inclusief informatie over mogelijke gastro-intestinale symptomen, kristalurie, met toevoeging van het mogelijke risico op epileptische aanvallen. Het risico op precipitatie in een blaaskatheter bij de parenterale formulering werd ook opgenomen.

#### **Rubriek 5.1 – Farmacodynamische eigenschappen**

De formulering over farmacotherapeutische categorie, werkingsmechanisme en ATC-code werd geharmoniseerd. De lijst van voor amoxicilline gevoelige organismen werd bijgewerkt. De breekpuntentabel werd bijgewerkt op basis van EUCAST (versie 4) van 1 januari 2014. Het resistentiemechanisme werd ook geharmoniseerd.

#### **Rubriek 5.2 – Farmacokinetische eigenschappen**

De MAH werkte deze rubriek in lijn met het SPC-richtsnoer bij, wat door het CHMP werd aanvaard.

#### **Rubriek 5.3 – Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

Aangezien deze rubriek niet in nationale SPC's was opgenomen, werd het voorstel van de MAH voor een algemene formulering waarbij de SPC van de vaste combinatie amoxicilline/clavulaanzuur (EMEA/H/A-30/979) in aanmerking werd genomen, door het CHMP met kleine wijzigingen aanvaard.

## **Overige rubrieken van de SPC**

Overige rubrieken van de SPC zijn bijgewerkt overeenkomstig de desbetreffende in module 3 verstrekte geharmoniseerde kwaliteitsdocumentatie en overeenkomstig de huidige QRD-sjabloon. De rubrieken 1, 6.3 en 6.4 zijn slechts gedeeltelijk geharmoniseerd, aangezien deze worden geacht nationaal te moeten worden aangepast.

## **Etikettering**

De in de SPC aangebrachte veranderingen kwamen consistent tot uiting in de etikettering, hoewel de meeste rubrieken nog nationaal moeten worden geïmplementeerd.

## **Bijsluiter**

De bijsluiter werd overeenkomstig de in de SPC aangebrachte veranderingen gewijzigd. Daarnaast werden kleine redactionele wijzigingen aangebracht om de leesbaarheid te verbeteren. Er werden een gebruikerstest en overbruggingsrapport of argumentatie voor het niet overleggen hiervan overgelegd voor de bijsluiter van de verschillende formuleringen en deze werden door het CMHP aanvaardbaar geacht.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen**

Overwegende dat:

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in acht heeft genomen;
- het comité de vastgestelde verschillen voor Amoxil en verwante namen, met betrekking tot de indicaties, dosering, contra-indicaties, bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, alsmede de overige rubrieken van de SPC, de etikettering en de bijsluiter in acht heeft genomen;
- het comité de door de MAH overgelegde gegevens ter ondersteuning van de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie, waaronder klinische proeven, open onderzoeken, literatuurstudies en beoordelingen, alsmede op bewijsmateriaal en consensus gebaseerde richtsnoeren, heeft beoordeeld; het comité voorts het advies van de werkgroep Infectieziekten in acht heeft genomen;
- het comité daarnaast de door de MAH ter ondersteuning van de voorgestelde geharmoniseerde kwaliteitsdocumentatie (module 3) ingediende documentatie heeft beoordeeld;
- stemde het comité in met de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering, de bijsluiter en de kwaliteitsdocumentatie in module 3 die door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen werd voorgesteld;

adviseerde het CHMP de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters zijn weergegeven in bijlage III voor Amoxil en verwante namen (zie bijlage I).

Als gevolg hiervan concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van Amoxil en verwante namen gunstig blijft, mits de overeengekomen veranderingen in de productinformatie worden aangebracht.