

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Amoxil in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Zdravilo Amoxil vsebuje amoksicilin (v obliki natrijevega amoksicilina ali amoksicilinijevega trihidrata), bakteriolitični, betalaktamski antibiotik zmerne spektra, ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb, ki jih povzročajo občutljivi mikroorganizmi. Amoksicilin učinkuje tako, da zavira beljakovine transpeptidaze, ki vežejo penicilin, kar ovira navzkrižno vezavo peptidoglikana pri sintezi gramnegativnih in grampozitivnih organizmov v celični steni. Peptidoglikan je integralna strukturna sestavina stene bakterijske celice in vzdržuje obliko in neokrnjenost celice. Zaviranje sinteze peptidoglikanov povzroča oslabitev strukture, čemur navadno sledi celična liza in bakterijska smrt.

Zdravilo Amoxil je indicirano pri odraslih in otrocih za peroralno ter parenteralno zdravljenje mnogih pogostih okužb, vključno z okužbami kosti/sklepov, kože/mehkega tkiva, sečil, dihal, prebavil in spolovil.

Prvo zdravilo, ki je vsebovalo amoksicilin, je bilo odobreno leta 1972. Zdravilo Amoxil je bilo od tega leta v EU odobreno z nacionalnimi postopki. Trenutno je odobreno v 12 državah članicah Evropske unije (EU). Zdravilo Amoxil je pridobilo dovoljenje za promet z zdravilom v Evropi s 17 različnimi formulacijami: kapsule dveh jakosti (250 mg in 500 mg), disperzibilne tablete dveh jakosti (750 mg in 1 g), prašek za peroralno suspenzijo štirih jakosti (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), prašek za peroralno suspenzijo v vrečki štirih jakosti (250 mg, 500 mg, 1 g in 3 g) in štiri jakosti 125 mg/1,25 ml prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje intravensko ali intramuskularno (i.v./i.m.) ali oboje (250 mg (intravensko ali intramuskularno, i.v./i.m.), 500 mg (i.v./i.m.), 1 g (i.v./i.m. in i.m.) ter 2 g (i.v.)).

Zaradi razhajajočih se nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice v zvezi z odobritvijo zgoraj navedenega zdravila (in povezanih imen), je Evropska komisija obvestila Evropsko agencijo za zdravila o uradni napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES, z namenom razrešitve razhajanj med nacionalno odobrenimi informacijami o zdravilu in uskladitve razhajajočih se informacij po vsej EU.

Na zahtevo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom je bila v ta postopek vključena tudi usklajena dokumentacija o kakovosti (Modul 3).

Vidiki kakovosti

Za zdravilno učinkovino (natrijev amoksicilin in amoksicilinijev trihidrat) in različne formulacije končnega zdravila, ki vsebuje to snov, so predložili usklajeno dokumentacijo. Kot posledica tega usklajevalnega postopka je bil Modul 3 obsežno posodobljen in revidiran, tako da vključuje podatke, ki so postali na voljo v letih po prvi izdaji dovoljenja za promet z zdravilom. Izdelava in nadzor nad zdravilno učinkovino in končnim izdelkom sta v skladu s smernicami CHMP in smernicami Mednarodne konference o usklajevanju (ICH). Kakovost zdravila velja za sprejemljivo.

Klinični vidiki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je kot podporo predlaganim usklajenim informacijam o zdravilu predložil majhna klinična preskušanja, ki so jih izvedli kot del prvotnega kliničnega razvoja peroralnega in parenteralnega amoksicilina, številne klinične študije, ki so bile od takrat opravljene, predvsem neodvisne raziskovalne skupine in posamezniki, ter študije, objavljene v literaturi v revijah, ki izvajajo medsebojne preglede. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je upošteval trenutni nabor podatkov, priporočila nedavnih, na dokazih temelječih in soglasno sprejetih evropskih in nacionalnih kliničnih smernic za predpisovanje, ki podpirajo uporabo amoksicilina pri navedenih indikacijah, ter smernice CHMP o ocenjevanju zdravil, indiciranih za zdravljenje bakterijskih okužb, in njihov dodatek (CPMP/EWP/558/95 rev. 2 in EMA/CHMP/351889/2013). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je upošteval tudi smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila in uporabil trenutno veljavno predlogo za pregled kakovosti

dokumentov (QRD). Odbor CHMP je pregledal vse podatke in se s svojo Delovno skupino za infektivne bolezni posvetoval glede predlaganih usklajenih informacij o zdravilu. Glavne točke razprave o usklajevanju različnih poglavij povzeta glavnih značilnosti zdravila so povzete v nadaljevanju.

Poglavje 4.1 – Terapevtske indikacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal usklajeni niz indikacij glede na različne indikacije, odobrene v državah članicah, vendar ta ni bil upoštevan ob odobritvi posameznih širokih indikacij (npr. okužbe, ki jih povzročajo za amoksisilin občutljivi organizmi). Na začetku postopka je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predlagal odstranitev nekaterih indikacij, pri katerih amoksisilin ni več primeren, zato jih ni obravnaval v poročilu. Te so vključevale bronhitis, akutno pljučno bolezen, uretritis, gonokokno okužbo, okužbe moških spolovil, gonorejo, enteritis z bakteriemijo in okužbami v trebušni votlini, kot so peritonitis, holecistitis ter akutni holangitis, in resne okužbe, ki jih povzroča *Haemophilus influenzae*. Skladno s smernicami CHMP morajo indikacije opisovati specifične vrste kliničnih okužb, pri katerih je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, zato indikacije, kot so okužbe zgornjih ali spodnjih dihal, niso več sprejemljive in te je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dodatno opredelil. Pri vseh indikacijah se bo za spodbujanje odgovorne uporabe antibiotikov in usmerjanje predpisovalcev, naj upoštevajo vse nacionalne ali lokalne smernice ter mnenja o ustrezni uporabi antibiotikov, v tem poglavju uporabil naslednji stavek: *„Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antibiotikov“*. Poleg tega bo na začetek tega poglavja vključena navzkrižna referenca na poglavja 4.2, 4.4 in 5.1, ki bo poudarila predvsem, *»da amoksisilin ni primeren za zdravljenje nekaterih vrst okužb, razen če je bil patogen že dokumentiran in poznan kot občutljiv ali obstaja zelo velika verjetnost, da bo patogen primeren za zdravljenje z amoksicilinom«*.

Okužbe zgornjih dihal

Indikacija *„okužbe zgornjih dihal“* je odobrena v vseh državah, kjer ima zdravilo Amoxil dovoljenje za promet z zdravilom, vendar taka splošna indikacija ni več sprejemljiva, zato je odbor CHMP sprejel predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za zamenjavo s podrobnejšimi izrazi, kot je razloženo spodaj.

Akutni bakterijski sinusitis (ABS) – peroralne formulacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil številne klinične študije, izvedene pri odraslih in otrocih med letoma 1986 in 1999, ki so primerjale amoksisilin s placebom ali drugimi antibiotiki, ter priporočila iz skupin smernic in metaanalize, ki podpirajo uporabo amoksicilina pri odraslih in otrocih s sinusitisom. Zdravljenje z amoksicilinom je navadno vzpostavilo visoke ravni kliničnega in bakteriološkega odziva (približno 90 %), učinkovitost pa je bila podobna kot pri primerjalnih antibiotikih. Odbor CHMP je menil, da amoksisilin ostaja učinkovito zdravljenje pri akutnem bakterijskem sinusitisu.

Akutno vnetje srednjega ušesa – peroralne formulacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil klinične študije pri pediatrični populaciji, izvedene med letoma 1986 in 2005, ki so vključevale primerjalna preskušanja z makrolidi in cefalosporini, ter priporočila iz različnih skupin smernic za zdravljenje v ZDA in EU, ki podpirajo uporabo amoksicilina proti *„akutnemu vnetju srednjega ušesa“*. Z uporabo različnih režimov odmerjanja od 40 mg/kg/dan do 90 mg/kg/dan so v večini preskušanj pokazali približno 90-odstotne deleže učinkovitosti. Čeprav je kliničnih študij pri odraslih bolnikih z akutnim vnetjem srednjega ušesa malo, so glede na podobnost bakteriološke etiologije in patogeneze pri odraslih s sinusitisom in akutnim vnetjem srednjega ušesa menili, da je mogoče klinične podatke, ki dokazujejo, da je amoksisilin učinkovito zdravljenje proti akutnemu bakterijskemu sinusitisu, ekstrapolirati tako, da podpirajo učinkovitost amoksicilina pri zdravljenju odraslih z akutnim vnetjem srednjega ušesa. Odbor CHMP je menil, da je amoksisilin primerna možnost zdravljenja akutnega vnetja srednjega ušesa pri odraslih in otrocih.

Akutni streptokokni tonzilitis in faringitis – peroralne formulacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil klinične študije, izvedene pri odraslih in otrocih med letoma 1993 in 2008, ter priporočila iz različnih skupin smernic za zdravljenje, ki podpirajo uporabo amoksicilina pri tonzilitisu in faringitisu, predvsem ki sta posledica beta-hemolitičnih streptokoknih okužb iz skupine A (GABHS). Z uporabo različnih režimov odmerjanja so v večini preskušanj pokazali približno 90-odstotne stopnje učinkovitosti, ki je bila primerljiva s primerjalnimi zdravili. Več nacionalnih smernic in mednarodnih združenj, vključno s Svetovno zdravstveno organizacijo, priporoča amoksicilin kot zdravljenje prve ali druge izbire proti streptokoknemu faringitisu. Odbor CHMP je zato menil, da amoksicilin ostaja veljavna možnost zdravljenja pri tej indikaciji.

Hude okužbe ušesa, nosu in žrela (kot so mastoiditis, peritonzilarne okužbe, epiglottitis in sinusitis, če jih spremljajo hudi sistemski znaki ter simptomi) – parenteralna formulacija

Vedno večja odpornost *H. influenzae*, *M. catarrhalis* (prek tvorbe β -laktamaze), *S. pneumoniae* in *H. influenzae* (prek sprememb na mestu vezave beljakovin) na amoksicilin je povečala tveganje neuspešnosti zdravljenja, zato se amoksicilin ne sme uporabljati kot empirično zdravljenje teh okužb. Odbor CHMP je menil, da je treba občutljivost organizmov za amoksicilin potrditi z laboratorijskimi izvidi, preden se uvede zdravljenje z amoksicilinom, in zahteval, naj se v poglavje 4.4 vključi opozorilo o tem učinku (in navzkrižna referenca v poglavje 4.1). Odbor CHMP je menil, da je parenteralna pot uporabe ustrezna za hujše okužbe ušesa, nosu in žrela.

Okužbe spodnjih dihal

Indikacija „okužbe spodnjih dihal“ je odobrena v vseh državah, kjer ima zdravilo Amoxil dovoljenje za promet z zdravilom, vendar taka splošna indikacija ni več sprejemljiva, zato je odbor CHMP sprejel predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za zamenjavo s podrobnejšimi izrazi, kot je razloženo spodaj.

Akutne eksacerbacije kroničnega bronhitisa (AEKB) – vse formulacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil sedem kliničnih študij, izvedenih med letoma 1989 in 2001, ter priporočila iz različnih skupin smernic za zdravljenje, ki podpirajo uporabo amoksicilina pri AEKB. V kliničnih preskušanjih, v katerih so amoksicilin dajali v odmerku 1000 mg dvakrat na dan ali 500 mg dvakrat na dan oziroma trikrat na dan, so ugotovili podobne stopnje odziva kot pri primerjalnih zdravilih (uspešni klinični in mikrobiološki izidi pri ≥ 81 % oziroma ≥ 85 % bolnikov). Mnoge nacionalne in evropske smernice priporočajo amoksicilin kot eno od mnogih možnosti zdravljenja AEKB pri odraslih bolnikih s povečano dispnejo, prostornino sputuma in gnojnim sputumom ali v primerih eksacerbacij pri bolnikih s hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB). Odbor CHMP je zato menil, da je ta indikacija ustrezna.

Zunajbolnišnična pljučnica (ZBP) – vse formulacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil klinične študije, izvedene pri odraslih in pediatričnih bolnikih med letoma 1992 in 2008, ter priporočila iz različnih skupin smernic za zdravljenje, ki podpirajo uporabo amoksicilina pri ZBP. Pri zdravljenju s peroralnim amoksicilinom v odmerku 1000 mg trikrat na dan ali 500 mg trikrat na dan, 7 do 10 dni, so ugotovili podobne rezultate kot pri drugih antibiotikih, pri čemer je bil delež kliničnega odziva od 86 do 90 %, delež bakteriološkega odziva pa od 82 do 92 %. V predloženih pediatričnih študijah so pokazali, da ima amoksicilin primerljivo učinkovitost kot primerjalna zdravila in primerljive odzive kot pri odraslih, pri tem pa so večjo učinkovitost opazili pri večjih odmerkih. Pri uporabi parenteralne formulacije so ugotovili podobne rezultate kot pri peroralni formulaciji. Uporaba amoksicilina pri zdravljenju okužb dihal je dodatno opisana v mnogih nacionalnih in evropskih smernicah, ki priporočajo amoksicilin kot empirično zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice pri odraslih in otrocih. Odbor CHMP je menil, da so te študije pokazale, da amoksicilin ostaja učinkovito zdravljenje ZBP.

Okužbe sečil in spolovil

Indikacija „okužbe sečil in spolovil“ je odobrena v vseh državah, kjer ima zdravilo Amoxil dovoljenja za promet, vendar to splošno indikacijo uporablja samo 7 držav. Odbor CHMP je sprejel predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da je treba indikacijo ustrezno opredeliti glede na mesto okužbe, kot je podrobno opisano spodaj za peroralne in parenteralne formulacije.

Akutni cistitis, asimptomatska bakteriurija v nosečnosti in akutni pielonefritis – vse formulacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil klinične študije, izvedene pri otrocih in odraslih, vključno z nosečnicami, opravljene med letoma 1973 in 1993 s peroralnim in parenteralnim amoksicilinom, ter priporočila iz različnih skupin smernic za zdravljenje, ki podpirajo uporabo amoksicilina pri teh indikacijah. Navadno so bili deleži ozdravitve manjši kot pri drugih indikacijah z veliko incidenco relapsov in ponovitev bolezni. Vendar so večje deleže ozdravitve opazili pri daljšem zdravljenju (7–10 dni) in kadar so bili povzročitelji občutljivi za amoksicilin. Medtem ko niso vsa klinična preskušanja, izvedena za to indikacijo, novejša, številne novejša klinična smernice priporočajo uporabo amoksicilina pri indikacijah okužbe sečil. Odbor CHMP je zato menil, da je ta indikacija za amoksicilin sprejemljiva, vendar je zaradi vedno večjih deležev odpornosti zahteval navzkrižno referenco na dodatne informacije v poglavju 4.4 glede potrebe, da mora biti pred uvedbo zdravljenja znano ali zelo verjetno, da je patogen občutljiv na amoksicilin.

Okužba ženskih spolovil – parenteralna formulacija

Okužbe ženskih spolovil so etiološko in klinično raznolike. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil šest kliničnih preskušanj, izvedenih med letoma 1975 in 1986, ter novejši pregled antibiotikov pri poporodni okužbi. Predloženi dokazi, ki niso novejši, kažejo, da se je amoksicilin uporabljal za raznovrstne okužbe ženskih spolovil z različnimi rezultati. Vendar so glede na različna mesta okužbe razpoložljivi podatki nezadostni, da bi podprli te morebitne indikacije. Poleg tega nove smernice ne podpirajo uporabe amoksicilina pri okužbah spolovil, kot so vnetna bolezen medenice ali vaginoza, pri katerih so priporočeni drugi antibiotiki. Odbor CHMP je zato menil, da ta indikacija ni več ustrezna za amoksicilin in jo je treba odstraniti iz informacij o zdravilu v vseh državah članicah.

Okužbe prebavil

Trebušni tifus in paratifus – peroralne formulacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil 4 klinična preskušanja, ki so primerjala učinkovitost peroralnega amoksicilina s kloramfenikolom ali ampicilinom pri odraslih in otrocih. Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predstavil odprto študijo pri 30 odraslih, ki je primerjala amoksicilin (1 g amoksicilina štirikrat na dan) s kloramfenikolom (1 g trikrat na dan do padca telesne temperature, čemur sledi 500 mg štirikrat na dan en teden), študijo, ki je primerjala učinkovitost 3 g peroralnega amoksicilina na dan z 2 g peroralnega amoksicilina v kombinaciji z 1 g probenecida pri 8 bolnikih, ter dve odprti, neprimerjalni študiji pri 12 oziroma 7 bolnikih, ki so dodatno podprle uporabo pri tej indikaciji. Odbor CHMP je menil, da kljub množičnem mnenju, da so fluorokinoloni najboljše za zdravljenje trebušnega tifusa pri odraslih, na območjih z velikim deležem odpornosti proti fluorokinolonom amoksicilin ostaja ustrezna alternativa za zdravljenje trebušnega tifusa. Čeprav je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil omejeno število študij, so te dokazale učinkovitost amoksicilina, kadar je znana občutljivost bakterije. Poleg tega se amoksicilin priporoča kot možnost zdravljenja v več novih kliničnih smernicah. Čeprav se amoksicilin ne sme uporabljati kot empirično zdravljenje pri tej indikaciji, je odbor CHMP sklenil, da je treba indikacijo ohraniti in dodati navzkrižno referenco na poglavje 4.4.

Okužbe kože in mehkih tkiv (OKMT)

(Hud) zobni absces s širjenjem celulitisa – vse formulacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil pet randomiziranih, dvojno slepih preskušanj, izvedenih med letoma 1981 in 1989, ki so primerjala učinkovitost amoksicilina z drugimi antibiotiki, eno odprto študijo, 9 neprimerjalnih študij in pregled pri bolnikih z različnimi akutnimi kožnimi okužbami. Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil 4 klinične študije, izvedene med letoma 1990 in 2005 pri bolnikih z abscesom zobne alveole različnih resnosti, in revizijo izidov za določitev vpliva različnih oblik zdravljenja z antibiotiki na izid zdravljenja akutne okužbe zobne alveole. Zdravljenje akutnih kožnih okužb je bilo učinkovito pri približno 60–90 % bolnikov, kar je bilo odvisno od študije. Amoksicilin je lahko možnost pri teh indikacijah, vendar bi bile potrebne učinkovine širšega spektra aktivnosti, saj večino povzročajo *stafilokoki* ali *streptokoki*. Novejše smernice (Public Health England 2015, Infectious Diseases Society of America 2014 in Surgical Society Infections 2011) pri zdravljenju večine okužb kože in mehkega tkiva priporočajo antibiotike, ki niso amoksicilin. Odbor CHMP je zato menil, da ta indikacija ni več primerna za amoksicilin. Vendar so v več študijah, izvedenih med letoma 1990 in 2005, ugotovili, da je samostojni amoksicilin ali njegova kombinacija z metronidazolom učinkovit pri zdravljenju hudih zobnih okužb. Poleg tega več smernic priporoča uporabo amoksicilina kot prve izbire pri teh okužbah. Odbor CHMP je zato menil, da sta indikaciji „zobni absces s širjenjem celulitisa“ za peroralno formulacijo in „hud zobni absces s širjenjem celulitisa“ za parenteralno formulacijo sprejemljivi.

Druge okužbe

Okužbe protetičnih sklepov – vse formulacije

Pri teh bolnikih obstaja samo nekaj randomiziranih nadzorovanih preskušanj z dobrim načrtom, ki so primerjala različne antibiotike. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil dve majhni klinični preskušanja, pet retrospektivnih študij primerov, preglede in smernice. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke, ki kažejo, da je prodiranje amoksicilina v kost zadostno, tudi če je tkivo okuženo, in farmakokinetične/farmakodinamične podatke, ki podpirajo uporabo amoksicilina pri teh stanjih, čeprav so klinični dokazi zelo omejeni. Nekaj predloženih študij vključuje različne pogoje, kar še dodatno zmanjša dokaze, ki bi podprli zdravljenje pri posameznih stanjih. Poleg tega so v nekaterih študijah amoksicilin uporabili samo kot naknadno zdravljenje po intravenski uporabi drugih antibiotikov. Vendar več retrospektivnih študij kaže na dobro učinkovitost pri zdravljenju okužb protetičnih sklepov. Čeprav za to vrsto okužbe ni veliko smernic, več priznanih združenj priporoča amoksicilin kot zdravljenje prve izbire. Odbor CHMP je zato menil, da je ta specifična indikacija sprejemljiva.

Zdravljenje in profilaksa pri endokarditisu – vse formulacije

Obstaja zelo malo randomiziranih preskušanj, ki so ocenila učinkovitost profilakse z antibiotiki pri infekcijskem endokarditisu. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predstavil številne predklinične študije, izvedene med letoma 1983 in 2007, ki so ocenjevale učinkovitost amoksicilina pri preprečevanju in zdravljenju endokarditisa na podlagi živalskih modelov. Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil tri študije o učinkovitosti amoksicilina pri preprečevanju bakteriemije po ekstrakciji zoba, odprto študijo in dve študiji primerov pri zdravljenju endokarditisa z amoksicilinom. Ti omejeni klinični podatki podpirajo učinkovitost amoksicilina pri preprečevanju bakteriemije in zdravljenju infekcijskega endokarditisa. Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil podatke iz priznanih živalskih modelov, ki so podprli indikacijo profilakse in zdravljenja. Nedavno posodobljene mednarodne smernice podpirajo uporabo amoksicilina za profilakso proti infekcijskemu endokarditisu pri bolnikih, izpostavljenih povečanemu tveganju. Več nacionalnih smernic podpira uporabo amoksicilina, vključno s prvo izbiro, za zdravljenje in profilakso pri endokarditisu. Odbor CHMP je zato menil, da je indikacija profilakse še vedno ustrezna za vse formulacije. Pri zdravljenju endokarditisa pa je odbor CHMP menil, da je zaradi resnosti tega stanja in v skladu s smernicami European Society of Cardiology (ESC), American Heart Association (AHA), British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) ter British

Cardiac Society (BCS), koristna samo parenteralna formulacija in zahteval, da se ta indikacija odstrani iz peroralne formulacije.

Eradikacija *Helicobacter pylori* – peroralne formulacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil številna nadzorovana klinična preskušanja z amoksicilinom pri odraslih in otrocih, navadno v obliki trojne terapije: prve izbire (9 preskušanj, vključno z enim samo pri otrocih, in metaanaliza 22 študij), druge izbire (4 preskušanja) ter v manjši meri tretje izbire (eno preskušanje), ki so dodatno podprta z nenadzorovanimi študijami. Pri trojni terapiji z amoksicilinom so v različnih predloženih študijah dosegli približno od 80- do 85-odstotne deleže eradikacije. Poleg tega amoksicilin v mnogih smernicah (npr. American College of Gastroenterology, National Institute for Health and Care Excellence) priporočajo v kombinaciji z zaviralcem protonske črpalke in klaritromicinom. Odbor CHMP je menil, da so učinkovitost amoksicilina kot zdravljenje prve izbire ali reševalno zdravljenje pri trojni terapiji za eradikacijo *Helicobacter pylori* zadostno dokazali pri odraslih in otrocih.

Lymska borelijoza – vse formulacije

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil rezultate šestih randomiziranih nadzorovanih preskušanj, ki so samostojni amoksicilin ali njegovo kombinacijo s probenecidom 500 mg trikrat na dan primerjala z drugimi antibiotiki in placebom, ter opazovalno kohortno študijo, izvedeno z amoksicilinom pri otrocih in odraslih med letoma 1989 in 2008. Vse študije so preučevale zdravljenje lymške borelijoze tipa I (migrirajoči eritem). Čeprav je kliničnih študij, ki so ocenjevale antibiotično zdravljenje poznih faz lymške borelijoze, malo, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil tri študije, ki so preučevale učinkovitost amoksicilina pri zdravljenju lymške borelijoze faze II/III. Delež učinkovitosti amoksicilina je bil približno 80-odstoten, kar je primerljivo z različnimi aktivnimi kontrolami, ki so bile uporabljene v predstavljenih študijah. Zdravljenje z amoksicilinom je omenjeno tudi v več evropskih nacionalnih in panevropskih soglasno oblikovanih in na dokazih temelječih smernicah za lymško borelijozo, vključno z diseminirano lymško borelijozo in lymskim artritismom. Odbor CHMP je menil, da to indikacijo podpirajo ustrezni podatki.

Bakterijski meningitis – parenteralna formulacija

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil farmakokinetične in farmakodinamične podatke na podlagi živalskih modelov (enega pri podganah in enega pri kuncih), za otroke (pet študij) ter odrasle (dve študiji), ki so pokazali dobro prodiranje amoksicilina v cerebrospinalno tekočino. Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil rezultate več majhnih kliničnih preskušanj pri otrocih in odraslih ter študije primerov, ki podpirajo učinkovitost amoksicilina pri zdravljenju bakterijskega meningitisa. Predloženi podatki kažejo, da lahko amoksicilin dobro prehaja v vnete meninge pri otrocih in odraslih. Upoštevano je bilo, da je kliničnih preskušanj dobre kakovosti malo, vendar je nekaj nadzorovanih in nenadzorovanih študij pokazalo učinkovitost amoksicilina pri zdravljenju bakterijskega meningitisa, predvsem kadar je znano, da je patogen občutljiv na amoksicilin. Ker je meningitis razmeroma redka okužba in mnoge smernice priporočajo uporabo amoksicilina za zdravljenje meningitisa, je odbor CHMP menil, da skupni predloženi podatki podpirajo uporabo amoksicilina pri tej indikaciji.

Bakteriemija, ki je povezana ali domnevno povezana z katerimi koli zgoraj navedenimi okužbami – parenteralna formulacija

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil podatke, ki so pokazali, da amoksicilin dosega dobro prehajanje v tkiva in da so ga uporabljali za zdravljenje bakteriemije, povezane s številnimi odobrenimi indikacijami. Poleg tega v mnogih pregledih in priporočilih iz literature, vključno s soglasno odobrenimi in na dokazih temelječimi smernicami za zdravljenje, menijo, da je amoksicilin pomembna možnost zdravljenja bakterijskega meningitisa pri odraslih in pediatrični populaciji. Ker se amoksicilin uporablja mnoga leta in je indiciran za uporabo pri širokem naboru okužb, je odbor CHMP skladno z

dodatkom Smernicam o ocenjevanju zdravil indiciranih za zdravljenje bakterijskih okužb (EMA/CHMP/351889/2013) menil, da je na podlagi razpoložljivih podatkov predlagana indikacija zadostno utemeljena.

Poglavje 4.2 – Odmerjanje in način uporabe

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal usklajena priporočila za odmerjanje, ki temeljijo na odmerkih, ki so jih proučevali v kliničnih preskušanjih, jih podpirajo farmakodinamični ter farmakokinetični podatki in so skladni z mednarodnimi, evropskimi ter nacionalnimi smernicami. Ta priporočila se nanašajo na razlike med državami članicami, povezane s prevladujočo osnovno stopnjo odpornosti. Priporočeni odmerki v različnih nacionalnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila pri odraslih in otrocih s telesno maso, večjo od 40 mg, so od 250 mg do 1 g trikrat na dan, izraženi različno, in so vključeni v predlagano usklajeno odmerjanje. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je priporočil uskladitev priporočil za odmerjanje pri pediatrični populaciji, tako da bi se uporabil najpogosteje odobreni odmerek v mg/kg (40–90 mg/kg/dan v razdeljenih odmerkih).

V mnogih kliničnih preskušanjih so pokazali, da je amoksicilin enako učinkovit in ga bolniki dobro prenašajo, če se skupni dnevni odmerek razdeli na dva ali tri odmerke. Na podlagi te farmakokinetike se skupni dnevni priporočeni odmerek navadno daje s tremi ločenimi odmerki. Vendar lahko uporaba vsakih 8 ur pri nekaterih bolnikih (predvsem pri dojenčkih in otrocih) povzroči določene težave pri upoštevanju režima. Zato sta bila vključena oba mogoča režima, saj predpisovalcu omogočata prilagajanje režima odmerjanja potrebam bolnika in izboljšanje bolnikovega upoštevanja zdravljenja.

Skladno s Smernico za ocenjevanje zdravil, indiciranih za zdravljenje bakterijskih okužb (CPMP/EWP/558/95 rev. 2) so imetnika dovoljenja za promet z zdravilom prosili, naj predloži režim odmerjanja in trajanje ciklov zdravljenja v obliki preglednice po posameznih indikacijah. Pred temi preglednicami morajo biti navedena splošna priporočila glede dejavnikov, ki jih je treba upoštevati pri izbiranju odmerka in trajanju zdravljenja, vključno z navzkrižno referenco na poglavje 4.4, po njih pa je treba navesti referenco na smernice za zdravljenje, ki jih je treba upoštevati pri izbiri odmerjanja.

Pri odmerjanju je treba navesti ločena priporočila za peroralne, parenteralne in intramuskularne formulacije za odrasle ter otroke s telesno maso, večjo od 40 kg, otroke s telesno maso, manjšo od 40 kg, bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic, vključno z bolniki na hemodializi. Poleg tega je treba pri parenteralnih in intramuskularnih formulacijah navesti dodatna priporočila za odmerjanje pri novorojenčkih s telesno maso nad 4 kg, starih do 3 mesece, in nedonošenčkih s telesno maso pod 4 kg.

Poglavje 4.3 – Kontraindikacije

Usklajene so samo kontraindikacije glede preobčutljivosti na zdravilno učinkovino (ali katere koli penicilinske ter betalaktamske antibiotike) in pomožne snovi. V nekaterih državah članicah so vključene druge kontraindikacije, tj. pri bolnikih z infekcijsko mononukleozo, v kombinaciji z metotreksatom in pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo. Odbor CHMP je sklenil, da so bila tveganja, povezana z njimi, zadostno obravnavana v besedilih drugih poglavjih navodila za uporabo, zato so bila odstranjena iz tega poglavja.

Poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V vseh državah članicah (razen v eni) so vključili več opozoril z nekoliko različnim besedilom (preobčutljivostne reakcije, okvarjeno delovanje ledvic, kristalurija, kožne reakcije (vključno z bolniki z infekcijsko mononukleozo, antikoagulanti), razraščanje neobčutljivih mikroorganizmov, podaljšano zdravljenje), zato je bil usklajeni predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom sprejemljiv. Predlagali so tudi, naj se usklajeno besedilo opozorila glede morebitnih motenj pri diagnostičnih preiskavah, ki je že prisotno v petih državah članicah, vključi v vseh državah članicah, kar je bilo sprejeto.

Uskladilo se je tudi več izjav glede pomembnih informacij o pomožnih snoveh, prisotnih v nekaterih državah članicah (natrij, aspartam, natrijev benzoat, laktoza in sorbitol). Odbor CHMP je zahteval, naj se opozorilo glede morebitnih epileptičnih napadov pri bolnikih, zdravljenih z velikimi odmerki, ali bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali epileptičnimi napadi v anamnezi, zdravljeni epilepsijo in poškodbo mening, ki je prisotno v eni državi članici, ohrani, saj so o povezanih neželenih izkušnjah, kot so mioklonična aktivnost in epileptični napadi, poročali pri betalaktamskih antibiotikih. V usklajene informacije o zdravilu so vključili tudi tveganje Jarisch-Herxheimerjeve reakcije, kadar se amoksisicilin uporablja za zdravljenje lymške borelioze. Poleg deleža odpornosti pri specifičnih mikroorganizmih je treba vključiti tudi splošno opozorilo proti uporabi amoksisicilina za zdravljenje nekaterih vrst okužbe, če še ni dokumentirano ali znano, da je patogen občutljiv ali zelo verjetno občutljiv, pri čemer je treba vključiti navzkrižno referenco na poglavje 5.1 za več podrobnosti o specifičnih patogenih.

Poglavje 4.5 – Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Odbor CHMP je menil, da je večina obstoječih izjav o interakcijah v državah članicah podprta (probenecid, alopurinol, tetraciklini, peroralni antikoagulant, metotreksat) in da je usklajeno besedilo, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, sprejemljivo. Morebitna interakcija s peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi zaradi učinka na črevesno floro je bila odstranjena skladno s priporočilom Usklajevalne skupine za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh) glede odstranitve te interakcije iz informacij o zdravilu za številne antibiotike, vključno z amoksisicilinom (CMDh/326/2015, Rev.0). Pri aminopenicilinih lahko pride do zmanjšanja koncentracije sulfasalazina v plazmi, vendar študije ne podpirajo tega učinka pri amoksisicilinu in v varnostni podatkovni zbirki imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ni pomembnih poročil, zato je odbor menil, da je odstranitev te izjave sprejemljiva. Skladno s smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila so interakcija z izvidi preiskav premaknili v poglavje 4.4.

Poglavje 4.6 – Plodnost, nosečnost in dojenje

Vsebina tega poglavja je bila enaka v vseh državah članicah, vendar se je uporabljeno besedilo rahlo razlikovalo. Razpoložljivi podatki pri živalih in človeku ne kažejo vpliva na sposobnost razmnoževanja. Odbor je sprejel predlagano besedilo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom in uvedel manjša pojasnila ter zahteval vključitev razpoložljivih podatkov o učinku na plodnost.

Poglavje 4.7 – Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Informacije v tem poglavju so skladne v vseh državah članicah in navajajo, da amoksisicilin nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Skladno s smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila pa so v tem poglavju navedeni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo in vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev; odbor CHMP je to sprejel.

Poglavje 4.8 – Neželeni učinki

Skladno s smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila in predlogo za pregled kakovosti dokumentov (QRD) je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navedel neželene učinke amoksisicilina iz kliničnih študij in nadzora v obdobju trženja, ki so navedeni glede na organski sistem MedDRA.

Poglavje 4.9 – Preveliko odmerjanje

Odbor CHMP je sprejel predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom glede usklajenega besedila, vključno z informacijami o morebitnih prebavnih simptomih, kristaluriji, pri čemer je treba dodati

morebitno tveganje epileptičnih napadov. Pri parenteralni formulaciji je bilo vključeno tudi tveganje nastanka sedimentacije v katetru, vstavljenem v sečni mehur.

Poglavje 5.1 – Farmakodinamične lastnosti

Besedilo o farmakoterapevtski skupini, mehanizmu delovanja in oznaki ATC je bilo usklajeno. Posodobili so seznam organizmov, občutljivih za amoksicilin. Preglednica z mejnimi vrednostmi je bila posodobljena skladno z ugotovitvami združenja EUCAST (različico 4) z dne 1. januarja 2014. Uskladili so tudi mehanizem odpornosti.

Poglavje 5.2 – Farmakokinetične lastnosti

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je to poglavje posodobil skladno s smernico za povzetek glavnih značilnosti zdravila, kar je odbor CHMP odobril.

Poglavje 5.3 – Predklinični podatki o varnosti

Ker to poglavje ni bilo vključeno v nacionalne povzetke glavnih značilnosti zdravila, je odbor CHMP sprejel priporočila imetnika dovoljenja za promet z zdravilom glede splošnega besedila, ki se nanaša na povzetek glavnih značilnosti zdravila za fiksno kombinacijo amoksicilina/klavulanske kisline (EMEA/H/A-30/979), pri tem pa vključil manjše spremembe.

Druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

Druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila so bila posodobljena skladno z njihovo zadevno usklajeno dokumentacijo o kakovosti, predloženo v Modulu 3, in trenutno predlogo za pregled kakovosti dokumentov (QRD). Poglavja 1, 6.3 in 6.4 so bila usklajena samo delno, saj je treba besedilo v njih sprejeti na nacionalni ravni.

Označevanje

Spremembe, ki so jih uvedli v povzetek glavnih značilnosti zdravila, so bile dosledno vključene v označevanje, vendar je večino poglavij treba dopolniti na nacionalni ravni.

Navodilo za uporabo

Navodilo za uporabo je bilo spremenjeno skladno s spremembami v povzetku glavnih značilnosti zdravila. Poleg tega so bile vključene manjše uredniške spremembe, ki omogočajo boljšo berljivost. Za navodilo za uporabo za različne formulacije so preložili preiskave uporabnikov in premostitvena poročila ali utemeljitev, zakaj teh niso predložili, kar je odbor CHMP sprejel.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- odbor je upošteval ugotovljena razhajanja za zdravila Amoxil in povezana imena za indikacije, odmerjanje, kontraindikacije, posebna opozorila in previdnostne ukrepe ter preostala poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;

- odbor je pregledal podatke, ki jih je kot podporo predlagani uskladitvi informacij o zdravilu predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vključno s kliničnimi preskušnji, odprtimi študijami, študijami iz literature, pregledi in na dokazih temelječimi ter soglasno sprejetimi smernicami. Poleg tega je odbor upošteval nasvet Delovne skupine za infekcijske bolezni;
- odbor je prav tako pregledal dokumentacijo, ki jo je kot podporo predlagani usklajeni dokumentaciji o kakovosti (Modul 3) predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom;
- odbor se je strinjal z uskladitvijo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja, navodila za uporabo in dokumentacije o kakovosti v Modulu 3, ki so jo predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom;

je odbor CHMP priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Amoxil in povezana imena, za katera so v Prilogi III navedeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo (glejte Prilogo I).

Posledično je CHMP zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Amoxil in povezana imena še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.