

Dodatek II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Sažetak znanstvenog vrednovanja lijeka Amoxil i povezanih naziva (vidi Prilog I.)

Amoxil sadrži amoksisilin (u obliku amoksisilin natrija ili amoksisilin trihidrata), bakteriolitski, β -laktam antibiotik umjerenog spektra koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija uzrokovanih mikroorganizmima koji su podložni za antibiotike. Amoksisilin djeluje tako što inhibira proteine transpeptidaze koji vezuju penicilin, ometajući unakrsno povezivanje peptidoglikana u sintezi stanične stjenke gram negativnih i gram pozitivnih organizama. Peptidoglikan je integralna strukturalna komponenta bakterijske stanične stjenke i služi za održavanje oblika i cjelovitosti stanice. Inhibicija sinteze peptidoglikana rezultira slabljenjem strukture, nakon čega najčešće slijedi liza stanice i bakterijska smrt.

Amoxil je indiciran kako u odraslih osoba tako i u djece za oralnu i parenteralnu terapiju mnogih čestih infekcija, uključujući kost/zglob, kožu/mekano tkivo kao i infekcije urinarnih, respiratornih, gastrointestinalnih i genitalnih traktova.

Prvi lijek koji je sadržavao amoksisilin odobren je 1972., a Amoxil je od tada odobren diljem EU putem nacionalnih postupaka. Trenutno je odobren u 12 država članica Europske unije (EU). Amoxil je odobren za stavljanje u promet u Europi u 17 različitih formulacije: kapsule dvije jačine (250 mg i 500 mg), otopive tablete dvije jačine (750 mg i 1 g), prašak za oralnu suspenziju četiri jačine (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), prašak za oralnu suspenziju u vrećicama četiri jačine (250, 500, 1 g i 3 g) kao i četiri jačine od praška od 125 mg/1,25 ml za pripremu otopine za infuziju za injekciju ili infuziju intravenoznim ili intramišićnim putem (IV/IM) ili oboje (250 mg (intravenozno ili intramišićno, IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM i IM) i 2 g (IV)).

Zbog različitih nacionalnih odluka koje su donijele države članice u vezi s odobrenjem prethodno navedenih lijekova (i njihovih povezanih naziva), Europska komisija je obavijestila Europsku agenciju za lijekove o službenom postupku upućivanja sukladno članku 30. Direktive 2001/83/EZ kako bi se uklonile razlike među nacionalno odobrenim informacijama o lijekovima, te se stoga uskladila različite informacije o proizvodima diljem EU.

Usklađivanje dokumentacije o kvaliteti (Modul 3) također je uključen u ovaj postupak na zahtjev nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (nositelja odobrenja).

Aspekti kvalitete

Za djelatnu tvar (amoksisilin natrij i amoksisilin trihidrat) kao i za različite formulacije gotovog lijeka koji sadrži ovu djelatnu tvar dostavljen je usklađeni dosje. Kao rezultat ovog postupka usklađivanja, Modul 3 je u značajnoj mjeri ažuriran i pregledan kako bi se uključili podaci koji su postali dostupni tijekom godina od trenutka izdavanja prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Proizvođač i kontrola djelatne tvari i gotovog lijeka udovoljavaju smjernicama CHMP-a i Međunarodne konferencije o usklađivanju (ICH-u). Zaključeno je da je kvaliteta lijeka zadovoljavajuća.

Klinički aspekti

Nositelj odobrenja dostavio je u prilog usklađenih informacija o proizvodu mala klinička ispitivanja provedena u sklopu prvotnog kliničkog razvoja oralnog i parenteralnog amoksisilina, brojnih kliničkih ispitivanja provedenih od tada, uvelike od strane nezavisnih istraživačkih grupa i pojedinaca, te ispitivanja koja su objavljena u literaturi u časopisima pregledanima od strane znanstvenika. Nositelj odobrenja razmotrio je aktualni set podataka, preporuke koje su se temeljile na novijim dokazima i koncenus europskih ili nacionalnih kliničkih smjernica za propisivanje lijekova u prilog primjene amoksisilina u zatraženim indikacijama kao i smjernice CHMP-a o ocjeni lijekova indiciranih za terapiju bakterijskih infekcija i njihovih dodataka CPMP/EWP/558/95 rev 2 i EMA/CHMP/351889/2013). Nositelj odobrenja je također razmotrio smjernice o SPC-u i primijenjeni

aktualni QRD predložak. CHMP je pregledao ukupnost podataka i savjetovao se s radnom skupinom za zarazne bolesti o predloženim usklađenim informacijama o proizvodu. U nastavku teksta ukratko su navedene točke koje su raspravljane radi usklađivanja različitih dijelova SPC-a.

Odjeljak 4.1 – Terapijske indikacije

Nositelj odobrenja predložio je usklađeni niz indikacija za različitu indikaciju odobrenu u državama članicama, no prilikom odobravanja jedne široke indikacije (primjerice infekcije uzrokovane organizmima osjetljivima na amoksicilin), to nije uzeto u obzir. U ranoj fazi postupka, nositelj odobrenja predložio je uklanjanje određenih indikacija za koje se amoksicilin više ne smatra pogodnim, te stoga nisu raspravljane u izvještaju. Ove indikacije uključuju bronhitis, akutnu bolest pluća, uretritis, gonokokalnu infekciju, muške genitalne infekcije, gonoreju, enteritis s bakteremijom i intra-abdominalne infekcije poput peritonitisa, kolecistitisa i akutnog kolangitisa, ozbiljne infekcije uzrokovane hemofilnom influenzom. U skladu sa smjernicama CHMP-a, indikacije trebaju opisati specifične tipove kliničkih infekcija za koje se veza rizika i koristi smatra povoljnom, stoga indikacije poput infekcija gornjeg ili donjeg respiratornog trakta nisu više prihvatljive, pa je nositelj odobrenja detaljnije specificirao iste. Za sve indikacije treba uvrstiti sljedeću rečenicu u ovaj dio, kako bi se potaknula odgovorna primjena antibakterijskih lijekova i uputilo se propisivače da obrate pozornost na sve postojeće nacionalne ili lokalne smjernice i mišljenja o načinu primjene antibakterijskih lijekova: *"Treba obratiti pozornost na službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova"*. Nadalje uvrštena je unakrsna referenca u dijelove 4.2, 4.4 i 5.1 na početku dijela, posebice kako bi se naglasilo da *"amoksicilin nije primjeren za liječene određenih tipova infekcija osim ako patogen nije već dokumentiran i poznat kao podložan za antibiotike ili postoje vrlo veliki izgledi da je patogen povoljan za terapiju amoksicilinom"*.

Infekcije gornjeg dišnog sustava

Indikacija *"infekcije gornjeg dišnog sustava"* odobrena je u svim državama u kojima je izdano odobrenje za stavljanje lijeka u promet za Amoxil, no takva opća indikacija nije više prihvatljiva, pa je CHMP prihvatio prijedlog nositelja odobrenja za zamjenu specifičnim uvjetima kako je niže navedeno.

Akutni bakterijski sinusitis (ABS) - oralne formulacije

Nositelj odobrenja dostavio je niz kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih osoba i djece u razdoblju između 1986. i 1999. uspoređujući amoksicilin s placebom i ostalim antibioticima kao i preporuke iz grupa smjernica i meta analiza koje podržavaju uporabu amoksicilina u odraslih osoba i djece sa sinusitisom. Terapija amoksicilinom načelno rezultira velikim brojem kliničkih i bakterioloških odgovora (otprilike 90%), s učinkovitošću sličnom antibiotskim komparatorima. CHMP je bio mišljenja da amoksicilin ostaje djelotvorna terapija za akutni bakterijski sinusitis.

Akutna otitis media (AOM) - oralna formulacija

Nositelj odobrenja dostavio je klinička ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika koja su provedena između 1986. i 2005. uključujući komparativna ispitivanja mikrolidoma i cefalosporinima kao i preporuke iz različitih grupa smjernica za terapije iz SAD-a i Europe koje podržavaju primjenu amoksicilina za liječene *"akutne otitis media"*. Uporaba režima doza koji variraju od 40 mg/kg/ danu do 90 mg/kg/danu potvrdila je stope djelotvornosti od otprilike 90% u većine ispitivanja. Iako postoji pomanjkanje kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih osoba s AOM bolesnicima, uzimajući u obzir sličnost s bakteriološkom etimologijom i patogeneza sinusitisa u odraslih osoba i AOM-a, zaključeno je da klinički podaci koji dokazuju kako je amoksicilin djelotvorna terapija za ABS mogu biti ekstrapolirani u prilog djelotvornosti amoksicilina u terapiji odraslih osoba s AOM-om. CHMP je bio mišljenja da je amoksicilin djelotvorna opcija za liječenje za AOM u odraslih osoba i djece.

Akutni streptokokalni tonzilitis i faringitis - oralne formulacije

Nositelj odobrenja dostavio je klinička ispitivanja provedena u odraslih osoba i djece u razdoblju između 1993. i 2008. kao i preporuke iz različitih grupa smjernica za terapije koje podržavaju uporabu amoksicilina u tonsilitisa i faringitisa posebice zbog grupe A beta hemolitskih streptokokalnih infekcija (GABHS). Primjena varirajućih režima doziranja rezultirala je stopama djelotvornosti oko otprilike 90% u većini ispitivanja, s djelotvornošću usporedivom s komparatorima, Nekoliko nacionalnih smjernica i međunarodnih udruženja, uključujući Svjetsku zdravstvenu organizaciju, preporučili su amoksicilin kao terapiju prve ili druge linije za streptokokalni faringitis. Stoga je CHMP bio mišljenja da amoksicilin ostaje valjana opcija za terapiju u ovoj indikaciji.

Nekoliko infekcija uha, nosa i grla (poput mastoiditisa, peritonsilarnih infekcija, epiglotitisa i sinusitisa kada su popraćeni ozbiljnim sistemskim znakovima i simptomima) - parenteralna formulacija

Povećavajući otpornost *H. influenzae* i *M. catarrhalis* (zbog stvaranja β -laktamaze) te *S. pneumoniae* i *H. influenzae* (zbog promjena u mjestu vezivanja proteina) na amoksicilin povećalo je rizik od neuspješne terapije, stoga amoksicilin se ne smije koristiti kao empiriska terapija za ove infekcije. CHMP je bio mišljenja kako je potrebno potvrditi podložnost organizma na amoksicilin laboratorijskim rezultatima prije nego što se pokrene terapija amoksicilinom, te je zatražio da se u dio 4.4 (s unarskom referencom u dijelu 4.1.) uvrsti upozorenje s tim u vezi. CHMP je zaključio kako je parenteralni put primjeren za ozbiljnije infekcije uha, nosa i grla.

Infekcije donjeg dišnog sustava

Indikacija "*infekcije donjeg dišnog sustava*" odobrena je u svim državama u kojima je izdano odobrenje za stavljanje lijeka u promet za Amoxil, no takva opća indikacija nije više prihvatljiva, pa je CHMP prihvatio prijedlog nositelja odobrenja za zamjenu specifičnim uvjetima kako je niže navedeno.

Akutne eksacerbacije kroničnog bronhitisa (AECB) - sve formulacije

Nositelj odobrenja dostavio je sedam kliničkih ispitivanja provedenih između 1989. i 2001 kao i preporuke iz različitih grupa za smjernice liječenja koje podržavaju primjenu amoksicilina u AECB. U kliničkim ispitivanjima utvrđeno je da amoksicilin primijenjen u dozi od 1000 mg dva puta na dan (BID) ili u dozi od 500 mg BID ili tri puta na dan (TID) ima sličnu stopu odgovora kao komparatori (uspješni klinički i mikrobiološki ishodi u $\geq 81\%$ odnosno $\geq 85\%$ bolesnika). Mnoge nacionalne i Europske smjernice preporučuju amoksicilin kao jednu od nekoliko opcija za AECB u odraslih bolesnika s povišenom dispnejom, volumenom iskašljaja i purulencija iskašljaja ili u slučaju eksacerbacija u bolesnika s ozbiljnom kroničnom opstruktivnom pulmonarnom bolesti (COPD-om). Stoga, CHMP je zaključio da je ova indikacija primjerena.

Društveno stečena pneumonija (CAP) - sve formulacije

Nositelj odobrenja dostavio je klinička ispitivanja u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika provedena između 1992. i 2008. kao i preporuke iz različitih grupa smjernica o terapiji koje podržavaju uporabu amoksicilina u CAP-u. Terapija oralnim amoksicilinom u dozi od 1000 mg TID-a ili 500 mg TID-a tijekom 7 do 10 dana rezultirala je rezultatima sličnima drugim antibioticima sa stopama kliničkog odgovora u rasponu od 86% do 90% te stopama bakteriološkog odgovora u rasponu od 82% do 92%. U slučaju dostavljenih pedijatrijskih ispitivanja, utvrđeno je kako je amoksicilin pokazao usporedivu djelotvornost s onom komparatorskih lijekova te usporedive stope odgovora s onima uočenima u odraslih osoba, dok je bolja veća djelotvornost uočena s većim dozama. Primjena parenteralne formulacije rezultirala je sličnim rezultatima kao onima u oralnih formulacija. Uporaba amoksicilina u terapiji respiratornih infekcija prikazana je nadalje u mnogih nacionalnih i europskih smjernica, koje su preporučile empirijsku terapiju amoksicilinom u slučaju

pneumonije stečene u društvu u odraslih osoba i djece. CHMP je zaključio da su ova ispitivanja pokazala kako amoksicilin nastavlja i dalje biti djelotvorna terapija za potrebe CAP-a.

Infekcije genitourinarnih putova

Indikacija "*infekcije donjeg dišnog sustava*" odobrena je u svim državama u kojima je izdano odobrenje za stavljanje lijeka u promet za Amoxil, no samo je 7 država koristilo ovu opću indikaciju. CHMP je prihvatio prijedlog nositelja odobrenja, nakon što je primjereno specificirao mjesto infekcije kako je niže navedeno za oralne i parenteralne formulacije.

Akutni cistitis, asimptomatična bakteriurija u trudnoći i akutni pijelonefritis - sve formulacije

Nositelj odobrenja dostavio je klinička ispitivanja provedena u djece i odraslih osoba, uključujući trudnice, provedenih između 1973. i 1993. s oralnim i parenteralnim amoksicilinom kao i preporuke iz različitih grupa za smjernice liječenja koje podržavaju primjenu amoksicilina u ovim indikacijama. Općenito, broj izlječenja bio je manji nego u drugim indikacijama s većom incidencijom relapsa i rekurencije. No, veći broj izlječenja uočen je s duljim trajanjem liječenja (7-10 dana) i kada su uzročni organizmi bili podložni za amoksicilin. Dok sva klinička ispitivanja provedena u ovoj indikaciji nisu bila najnovijeg datuma, niz novijih kliničkih smjernica preporučile su primjenu amoksicilina u slučaju indikacija infekcija mokraćovoda. Stoga, CHMP je bio mišljenja da je ova indikacija prihvatljiva za amoksicilin, no u svjetlu sve više rastućih visokih stopa otpornosti, zatražio je dodavanje unakrsne reference na dodatne informacije u dijelu 4.4 u vezi s potrebom za patogen koji mora biti poznat ili za kojeg postoji opravdana sumnja da je podložan za lijek amoksicilin prije početka terapije.

Upala ženskih genitalija - parenteralna formulacija

Upale ženskih genitalnih putova razlikuju se etiološki i klinički. Nositelj odobrenja dostavio je šest kliničkih ispitivanja provedenih u razdoblju između 1975. i 1986. kao i pregled antibiotika novijeg datuma za postpartum infekciju. Dostavljen je dokaz, iako ne novijeg datuma, koji potvrđuje da se amoksicilin koristio za liječenje niza genitalnih infekcija u žena s varijabilnim rezultatima. No, uzimajući u obzir različite lokacije infekcije, dostupno je nedovoljno podataka kako bi se podržale ove potencijalne indikacije. Nadalje, najnovije smjernice ne podržavaju primjenu amoksicilina za genitalne infekcije poput upalne bolesti zdjelice ili vaginoze, za koje su preporučeni drugi antibiotici. CHMP je stoga bio mišljenja da ova indikacija više nije relevantna za amoksicilin te da je treba ukloniti iz informacija o proizvodu za sve države članice.

Gastrointestinalne infekcije

Tifoidna i paratifoidna groznica - oralne formulacije

Nositelj odobrenja dostavio je 4 klinička ispitivanja, koja su usporedila djelotvornost oralnog amoksicilina s kloramfenikolom ili ampicilinom u odraslih osoba i djece. Nadalje, nositelj odobrenja dostavio je otvoreno ispitivanje u 30 odraslih osoba koje su usporedile amoksicilin (1 g amoksicilina četiri puta dnevno) s kloramfenikolom (1 g TID-a sve do defervescencije nakon koje je slijedilo 500 mg četiri puta dnevno (QID) tijekom tjedan dana), ispitivanje koje se usporedilo djelotvornost 3 g oralnog amoksicilina dnevno s 2 g oralnog amoksicilina koji se primjenjivao s 1 g probenecida u 8 bolesnika i dva otvorena, nekomparativna ispitivanja u 12 i 7 bolesnika koja su dodatno podržana primjenom u ovoj indikaciji. CHMP je zaključio da, iako je naveliko prihvaćeno da su fluorokvinoloni optimalna terapija za liječenje tifoidne groznice u odraslih osoba, u područjima s visokim stopama otpornosti na fluorokvinolone, amoksicilin ostaje primjerena alternativa za terapiju tifoidne groznice. Iako je nositelj odobrenja dostavio ograničeni broj ispitivanja, ovo je pokazalo djelotvornost amoksicilina u slučaju kada je podložnost bakterije poznata. Nadalje amoksicilin se preporuča kao opcija za terapiju u nekoliko kliničkih smjernica novijeg datuma. Stoga, iako se amoksicilin ne smije koristiti kao empirijska terapija u ovoj indikaciji, CHMP je zaključio da indikaciju treba zadržati uz unakrsnu referencu u dijelu 4.4.

Infekcije kože i mekih tkiva (SSTI)

((ozbiljan) dentalni apces sa širećim celulitisom - sve formulacije

Nositelj odobrenja dostavio je randomizirana dvostruka slijepa ispitivanja provedena između 1981. i 1989. uspoređujući djelotvornost amoksicilina s drugim antibioticima, jedno otvoreno ispitivanje, 9 nekomparativnih ispitivanja i pregled bolesnika s različitim akutnim injekcijama kože. Osim toga nositelj odobrenja dostavio je 4 klinička ispitivanja provedena između 1990. i 2005. u bolesnika s dentoalveolarnim apscesima različitih težina i reviziju rezultata kako bi se utvrdio utjecaj različitih antibiotskih terapija na ishod liječenja akutne dentoalveolarne infekcije. Liječenje akutnih infekcija kože bilo je učinkovito u oko 60-90% pacijenata, ovisno o ispitivanju Amoksicilin može predstavljati opciju za liječenje ovih indikacija, no budući da je većina slučajeva uzrokovana *potr*staphylococci ili *streptococci*, potrebna je primjena lijekova s većim spektrom djelovanja. Nedavne smjernice (smjernica Javnog zdravstva Engleske 2015. smjernica Udruge zaraznih bolesti Američke infektivne bolesti i smjernice Kirurškog udruženja za infekcije) preporučuju primjenu antibiotika koji nisu amoksicilin u liječenju većine kožnih infekcija i infekcija mekanog tkiva. Stoga, CHMP je zaključio da indikacija više nije primjerena za amoksicilin. No, utvrđeno je da je amoksicilin kao monoterapija ili u kombinaciji s metronidazolom bio podjednako djelotvoran u terapiji nekoliko ozbiljnih dentalnih infekcija u nekoliko ispitivanja provedenih između 1990. i 2005. Nadalje, nekoliko je smjernica preporučilo primjenu amoksicilina kao prvog odabira za ove infekcije. Stoga je CHMP zaključio da su indikacije "*dentalni apces sa širenjem celulitisa*" za *oralnu* formulaciju, te "*ozbiljan dentalni apces sa širenjem celulita*" za parenteralnu formulaciju prihvatljive.

Druge indikacije

Infekcije prostetičkih zglobova (PJI-ovi) - sve formulacije

Ima nekoliko dobro dizajniranih kontroliranih ispitivanja provedenih u bolesnika, koja uspoređuju djelotvornost različitih antibiotika. Nositelj odobrenja dostavio je dva mala klinička ispitivanja i pet retrospektivnih ispitivanja slučajeva kao i preglede i smjernice. Nositelj odobrenja dostavio je podatke koji ukazuju na primjerenu penetraciju amoksicilina u u kost čak i kada je tkivo zahvaćeno, te farmakokinetičke/farmakodinamičke podatke koji podržavaju primjenu amoksicilina u ovim stanjima, no klinički su podaci vrlo ograničeni. Nekoliko dostavljenih informacija obuhvatilo je različita stanja, što je dodatno smanjilo dokaze koji potvrđuju primjenu u svakom stanju. Nadalje, u pojedinim ispitivanjima amoksicilin bio je primjenjivan kao kao kontrolna terapija nakon intravenozne primjene drugih antibiotika. No, nekoliko retrospektivnih ispitivanja istaknulo je dobru djelotvornost u terapiji infekcije prostetičkih zglobova. Iako nije veliki broj smjernica proveden za ovaj tip infekcije, nekoliko naučnih udruženja p0reporučilo je amoksicilin kao prvi odabir za terapiju. Stoga je CHMP zaključio kako je ova specifična indikacija prihvatljiva.

Terapija i profilaksa endokarditisa - sve formulacije

Postoji vrlo mali broj randomiziranih ispitivanja koja su ocjenjivala djelotvornost antibiotika za profilaksu infektivnog enokarditisa. Nositelj odobrenja dostavio je brojna neklinička ispitivanja provedena između 1983. i 2007. koja su ocjenjivala djelotvornost amoksicilina za prevenciju i liječenje endokarditisa u životinjskih modela. Nadalje, nositelj odobrenja dostavio je tri ispitivanja o djelotvornosti amoksicilina za prevenciju bakteremije nakon uklanjanja zuba, otvoreno ispitivanje i dva ispitivanja slučajeva u terapiji endokarditisa. Ovi klinički podaci, iako ograničeni, podržavaju djelotvornost amoksicilina za prevenciju bakteremije kao i za terapiju infektivnog endokarditisa. Nadalje, nositelj odobrenja dostavio je podatke prikupljene u priznatih životinjskih modela koji podržavaju primjenu u indikaciji profilakse i terapije. Nedavno ažurirane međunarodne smjernice podržavaju primjenu amoksicilina u profilaksi infektivnog endokarditisa za bolesnike izložbene većem riziku. Nekoliko nacionalnih smjernica podržalo je primjenu amoksicilina, uključujući i kao prvi odabir, za terapiju i profilaksu endokarditisa. Stoga, CHMP je bio mišljenja kako je indikacija za profilaksu i dalje primjerena za sve formulacije. No, CHMP je zbog ozbiljnosti stanja i u skladu sa

smjernicama Europskog udruženja kardiologije (ESC), Američkog udruženja za srce (AHA), Britanskog udruženja antimikrobne kemoterapije (BSAC) i Britanskog srčanog udruženja (BSC) u terapiji endokarditisa bila uspješna samo parenteralna formulacija, te je zatražio da se indikacija ukloni iz oralne formulacije.

Iskorjenjivanje *helicobacter pylori* - oralne formulacije

Nositelj odobrenja dostavio je niz kontroliranih kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih osoba i djece s amoksicilinom načelno u trostrukoj terapiji kao prva linija (9 ispitivanja, uključujući jedno specifično u djece i meta analiza 22 ispitivanja), druga linija (4 ispitivanja) i u manjoj mjeri treća linija (1 ispitivanje), što je dalje bilo podržano nekontroliranim ispitivanjima. Amoksicilin primijenjen u trostrukoj terapiji postigao je stope iskorjenjivanja od otprilike 80-85 % u različitim dostavljenim ispitivanjima. Nadalje, amoksicilin preporučen je u nekoliko smjernica (primjerice Američkog instituta za gastroenterologiju, Nacionalnog instituta za izvrsnost u zdravstvu i skrbi) u kombinaciji s inhibitorom protonske pumpe i klaritromicinom. CHMP je zaključio kako je djelotvornost amoksicilina u trostrukoj terapiji za iskorjenjivanje *Helicobacter pylori* primjereno demonstrirana u odraslih osoba i djece kao terapija prve linije ili kao terapija spašavanja.

Lajmska bolest - sve formulacije

Nositelj odobrenja dostavio je rezultate šest randomiziranih kontroliranih ispitivanja koja su usporedila monoterapiju amoksicilinom ili u kombinaciji s probenecidom 500 mg TID s drugim antibioticima i placebom kao i opservacijsko kohortno ispitivanje provedeno u djece i odraslih osoba između 1989. i 2008. s amoksicilinom, a sve u terapiji tipa I Lajmske bolesti (migrirajući eritem). Iako postoji nedostatak kliničkih ispitivanja koji ocjenjuju terapiju antibioticima u kasnijim fazama Lajmske bolesti, nositelj odobrenja dostavio je tri ispitivanja koja su istražila djelotvornost amoksicilina u terapiji Lajmske bolesti u fazama II/III. Stope djelotvornosti za amoksicilin kretale su se oko 80%, što je usporedivo s različitim aktivnim kontrolama korištenim u dostavljenim ispitivanjima. Nadalje, terapija amoksicilinom je spomenuta u nekoliko europskih nacionalnih i paneuropskih konsenzusa i nacionalnim smjernicama temeljenih na dokazima i smjernicama za Lajmsku bolest, uključujući diseminiranu Lajmsku bolest i Lajmski artritis. CHMP je zaključio kako je ova indikacija podržana odgovarajućim podacima.

Bakterijski meningitis - parenteralna formulacija

Nositelj odobrenja dostavio je farmakodinamičke i farmakokinetičke podatke u životinjskih modela (ispitivanje u štakora i drugo ispitivanje u zečeva), djece (pet ispitivanja) i odraslih osoba (dva ispitivanja) koja su potvrdila dobru penetraciju amoksicilina u cerebrospinalnu tekućinu (CSF). Nadalje, nositelj odobrenja dostavio je rezultate nekoliko malih kliničkih ispitivanja provedenih u djece i odraslih osoba kao i ispitivanja slučajeva koja podržavaju djelotvornost amoksicilina za terapiju bakterijskog meningitisa. Dostavljeni podaci potvrdili su da amoksicilin može dobro penetrirati meningitis kada je upaljen, kako u djece tako i u odraslih osoba. Nedostatak kliničkih ispitivanja dobre kvalitete je potvrđen, no nekoliko kontroliranih i nekontroliranih ispitivanja pokazalo je djelotvornost amoksicilina u terapiji bakterijskog meningitisa, posebice ako je poznato da je isti patogen podložan za amoksicilin. Uzimajući u obzir da je meningitis relativno rijetka infekcija, te da je nekoliko smjernica preporučilo primjenu amoksicilina u terapiji meningitisa, CHMP je zaključio da načelno svi dostavljeni podaci podržavaju primjenu amoksicilina u ovoj indikaciji.

Bakteremija koja nastupa zajedno s ili za koju se sumnja da je povezana s bilo kojom prethodno navedenom infekcijom - parenteralna formulacija

Nositelj odobrenja dostavio je podatke koji dokazuju da je amoksicilin postigao dobru penetraciju u tkivo te da je bio korišten za potrebe liječenja bakterijemije, povezane s nizom odobrenih indikacija. Nadalje, mnogi pregledi i preporuke u literaturi, zajedno s konsenzusom i smjernicama temeljenima na dokazima smatraju da je amoksicilin važna terapijska opcija u liječenju odraslih

osoba i pedijatrijskog bakterijskog meningitisa. Uzimajući u obzir da je amoksicilin u primjeni dugi niz godina i da je indiciran za primjenu u širokom rasponu infekcija, u skladu s Dodatkom Smjernicama za ocjenu lijekova indiciranih za terapiju bakterijskih infekcija (EMA/CHMP/351889/2013), CHMP je bio mišljenja da je, na temelju dostupnih podataka, predložena indikacija primjereno opravdana.

Odjeljak 4.2 – Doziranje i način primjene

Nositelj odobrenja predložio je usklađene preporuke za doziranje na temelju doziranja ispitanih u kliničkim ispitivanjima i podržanima farmakodinamičkim i farmakokinetičkim podacima te u skladu s međunarodnim, europskim i nacionalnim smjernicama. Varijabilnost diljem država članica povezana s prevladavajućom pozadinskom razinom rezistencije prikazana je u tim preporukama. Doze preporučene u različitim nacionalnim SPC-ovima u odraslih osoba i djece teže od 40 kg kreću se u rasponu od 250 mg - 1 mg TID, različito izraženo i sažeto u predloženom usklađenom doziranju. Nositelj odobrenja predložio je usklađivanje preporuka za doziranje u pedijatrijskih bolesnika primjenom najčešće odobrene mg/kg doze (40 - 90 mg/kg/danu u podijeljenim dozama).

Mnoga su klinička ispitivanja dokazala da je amoksicilin podjednako djelotvoran te da se dobro podnosi kada se ukupna dnevna doza podijeli u dvije doze kao i kada se podijeli u tri doze. Na temelju svoje farmakokinetike, ukupna dnevna preporučena količina primjenjuje se najčešće u tri doze. No, u pojedinim grupama bolesnika (posebice u nedonoščadi i djece) primjena lijeka svakih 8 sati može rezultirati određenim problemima i komplikacijama. Stoga, ova dva moguća režima su prikazana kao bi propisivač mogao prilagoditi režim doziranja potrebama bolesnika i poboljšati sukladnost bolesnika.

U skladu sa Smjernicama o ocjeni lijekova indiciranih za terapiju bakterijskih infekcija (CPMP/EWP/558/95 rev 2), od nositelja odobrenja zatraženo je da dostavi režim doziranja i trajanje tijeka terapije određenog na temelju indikacije. Ove tablice temelje se na općim preporukama za čimbenike koji se uzimaju u obzir prilikom odabira doze i trajanja terapije, s unakrsnom referencom na dio 4.4., uz referencu na smjernice o terapiji koje valja uzeti u obzir prilikom odabira doziranja.

Zasebne preporuke o doziranju navedene su za oralne, parenteralne i intramuskularne formulacije za odrasle osobe i djecu težu od 40 kg, za djecu lakšu od 40 kg, za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i one na hemodijalizi. Nadalje, u slučaju parenteralnih i intramuskularnih formulacija navedne su daljnje preporuke za doziranje za nedonoščad težu od 4 kg do 3 mjeseca starosti i prerano rođenu nedonoščad koja teži manje od 4 kg.

Odjeljak 4.3 - Kontraindikacije

Usklađene su samo kontraindikacije vezane uz preosjetljivost na djelatnu tvar (ili na bilo koji penicilin i beta laktam) kao i pomoćne tvari. Druge kontraindikacije, u bolesnika s infektivnom mononukleozom, u kombinaciji s metotreksatom i u bolesnika s akutnom limfocitičnom leukemijom bile su u redu u nekoliko država članica. CHMP je zaključio da se može zaključiti kako su rizici povezani s istim dovoljno spomenuti u tekstu u drugim dijelovima informacija o lijeku, te su stoga uklonjeni iz ovog djela.

Odjeljak 4.4 - Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Nekoliko je upozorenja bilo navedeno u svim (ili u svim izuzev jedne) državama članicama s neznatno različitim tekstom (preosjetljive reakcije, oštećenje funkcije bubrega, kristalurija, kožne reakcije (uključujući u bolesnika s infektivnom mononukleozom, antikoagulant), prekomjeren rast mikroorganizama koji nisu podložni za antibiotik, produljena terapija), te je zaključeno da je usklađen prijedlog nositelja odobrenja prihvatljiv. Usklađeni tekst upozorenja o potencijalnoj

interferenciji s dijagnostičkim testovima već dostavljen u 5 država članica predložen je također za implementaciju diljem svih država članica, što je i prihvaćeno. Usklađeno je također nekoliko izjava vezanih uz važne informacije o pomoćnim tvarima, koje su prisutne u pojedinim država članicama (natrij, aspartam, natrij benzoat, laktoza i sorbitol). Nositelj odobrenja zatražio je da se upozorenje o potencijalnom nastupanju napadaja u bolesnika liječenih velikim dozama ili s insuficijencijom bubrega i poviješću napadaja, liječene epilepsije i meningealnog oštećenja navedenog u jednoj državi članici, zadrži kao povezane nuspojave poput mioklonične aktivnosti i napadaja koji su prijavljeni s beta-laktam antibioticima. Rizik od Jarisch-Herxheimerove reakcije prilikom primjene amoksicilina u terapiji Lajmske bolesti također je uključen u usklađene informacije o proizvodu. Nadalje, razmatrajući stopu otpornosti specifičnih mikroorganizama, zatraženo je uključivanje općeg upozorenja protiv primjene amoksicilina za liječenje pojedinih tipova infekcije osim ako nije poznato da je patogen već dokumentiran i podložan ili da je vrlo izgledno da je podložan, zajedno s unakrsnom referencom na dio 5.1. za više pojedinosti o specifičnim patogenima.

Odjeljak 4.5. – Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zaključeno je kako je većina postojećih izjava o interakcijama diljem država članica podržano (probenecid, alopurinol, tetraciklini, oralni antikoagulanti, metotreksat), te je tekst kojeg je predložio nositelj odobrenja prihvaćen od strane CHMP-a. Uklonjena je moguća interakcija s oralnim kontraceptivima putem djelovanja na crijevnu floru, u skladu s najnovijom preporukom Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) za uklanjanje ove interakcije iz informacija o proizvodu za brojne antibiotike uključujući amoksicilin (CMDh/326/2015, Rev.0). Koncentracija sulfasalazina u plazmi može se smanjiti aminopenicilinima, no ispitivanja ne podržavaju ovo djelovanje amoksicilina, te relevantna izvješća nisu identificirana u bazi podataka o sigurnoj primjeni nositelja odobrenja. Stoga se smatra prihvatljivim da se ova izjava ukloni. Interakcija s rezultatima testa uklonjena je iz dijela 4.4 u skladu sa smjernicama za SPC.

Odjeljak 4.6. – Plodnost, trudnoća i dojenje

Sadržaj ovog dijela bio je isti diljem država članica, no korišteni tekst je neznatno varirao. Podaci dostupni u životinji i ljudi ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost. Tekst kojeg je preložio nositelj odobrenja je prihvaćen s manjim pojašnjenjima, te je zatraženo uključivanje informacija o djelovanju na plodnost.

Odjeljak 4.7. – Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Informacije u ovom djelu konzistentno prikazuju diljem država članica da amoksicilin ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. U skladu sa smjernicama za SPC, nuspojave koje mogu nastupiti i utjecati na upravljanje vozilima i strojevima navedene su u ovom djelu; CHMP je to prihvatio.

Odjeljak 4.8 - Nuspojave

U skladu sa smjernicama za SPC i predloškom za QRD, nositelj odobrenja naveo je nuspojave navedene u kliničkim ispitivanjima i praćenjima nakon stavljanja lijeka u promet povezane s amoksicilinom, i razvrstane prema klasi organa MedDRA sustava.

Odjeljak 4.9 – Predoziranje

CHMP je prihvatio prijedlog nositelja odobrenja za usklađivanje teksta, uključujući informacija o mogućim gastrointestinalnim simptomima, kristaluriji, s dodavanjem potencijalnog rizika od napadaja. Uključen je također rizik od percipitacije u kateter mjehura za parenteralnu formulaciju.

Odjeljak 5.1. - Farmakodinamička svojstva

Usklađen je tekst o farmakoterapijskoj grupi, mehanizmu djelovanja i ACT kodu. Ažuriran je popis organa podložnih na amoksicilin. Tabela prijelomne točke ažurirana je na temelju EUCAST-a (verzija 4.) od dana 01. siječnja 2014. Usklađen je također mehanizam otpornosti.

Odjeljak 5.2. - Farmakokinetička svojstva

Nositelj odobrenja ažurirao je dio u skladu sa smjernicama SPC-a, što je CHMP prihvatio.

Odjeljak 5.3 – Pretklinički podaci o sigurnosti

Budući da ovaj dio nije uključen u nacionalne SPC-ove, CHMP prihvatio je prijedlog nositelja odobrenja za opći tekst uzimajući u obzir SPC za fiksnu kombinaciju amoksicilina/kavulanika (EMA/H/A-30/979) , uz manje izmjene.

Drugi dijelovi SPC-a

Drugi dijelovi SPC-a su ažurirani u skladu s dotičnom odgovarajućom usklađenom dokumentacijom kvalitete dostavljenom u modulu 3 i u skladu s aktualnim predloškom za QRD. Dijelovi 1., 6.3. i 6.4. su djelomično usklađeni budući da je zaključeno kako iste treba nacionalno prilagoditi.

Označivanje

Promjene uvedene u SPC su konzistentno prikazane u označavanju, no većina dijelova je ostavljena kako bi bila nacionalno nadopunjena.

Uputa o lijeku:

Uputa o lijeku je dopunjena u skladu s izmjenama u SPC-u. Nadalje uvedene su manje uredničke izmjene kako bi se poboljšala čitljivost. Korisnički test i povezujući izvještaji ili pojašnjenja za nedostavljanje ijednog dostavljena su za uputu o lijeku za različite formulacije, te je iste CHMP prihvatio.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

Budući da:

- Ovaj je Odbor razmotrio upućivanje sukladno članku 30. Direktive 2001/83/EZ
- Odbor je razmotrio identificirane razlike za lijek Amoxil i povezane nazive, za indikacije, doziranje, kontraindikacije, posebna upozorenja i mjere opreza kao i preostale dijelove SPC-a, označavanje i uputu o lijeku.
- Odbor je pregledao podatke dostavljene od strane nositelja odobrenja u prilog predloženog usklađivanja informacija o proizvodu, uključujući klinička ispitivanja, otvorena ispitivanja, ispitivanja iz literature i preglede kao i smjernice temeljene na dokazima i koncenzus. Nadalje, Odbor je razmotrio savjet radne skupine za infektivne bolesti.
- Uz to, Odbor je pregledao dokumentaciju dostavljenu od strane nositelja odobrenja u prilog predložene usklađene dokumentacije za kvalitetu (modul 3).
- Odbor se usuglasio s usklađenjem sažetka opisa svojstava lijeka, označavanja i uputa o lijeku i dokumentacije o kvaliteti u modulu 3 kako ih su predložili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

CHMP je za Amoxil i povezane nazive (vidi Prilog I.) preporučio promjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, za koje su odobrenje sažetak opisa svojstava lijeka, označavanje i uputa o lijeku zadani u Prilogu III.

Posljedično, CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za lijek Amoxil i povezane nazive ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije u lijeku unesu prethodno navedene detaljne izmje