

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély feltételeit
érintő változtatások indoklása**

Tudományos következtetések

Az Amoxil és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

Az Amoxil amoxicillint tartalmaz (amoxicillin-nátrium vagy amoxicillin-trihidrát formájában), amely egy közepesen széles spektrumú, bakteriolitikus béta-laktám antibiotikum, amelyet érzékeny mikroorganizmusok által okozott bakteriális fertőzések kezelésére alkalmaznak. Az amoxicillin a penicillin-kötő transzpeptidáz fehérjék gátlása révén fejti ki hatását, és ezáltal mind a Gram-negatív, mind pedig a Gram-pozitív organizmusokban megszakítja a peptidoglikán keresztkötődést a sejtfal szintézise során. A peptidoglikán a bakteriális sejtfal lényeges szerkezeti komponense, és a sejt alakjának és integritásának fenntartását szolgálja. A peptidoglikán szintézis gátlása a szerkezet gyengülését eredményezi, amelyet általában sejtlízis és a baktérium elpusztulása követ.

Az amoxicillin felnőtteknél és gyermekeknél számos gyakori fertőzés orális és parenterális kezelésére javallott, beleértve a csont/ízület, bőr/lágyrész, valamint a húgyúti, légúti, gasztrointesztinális és genitális fertőzéseket.

Az első, amoxicillin tartalmú készítményt 1972-ben hagyták jóvá, és az Amoxil-t azóta nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezték az Európai Unióban. Jelenleg az Európai Unió 12 tagállamában engedélyezett. Az Amoxil forgalmazása Európában 17 különböző készítmény formájában engedélyezett: kétféle hatáserősségű kapszula (250 mg és 500 mg), kétféle hatáserősségű diszpergálódó tabletta (750 mg és 1 g), négyféle hatáserősségű por belsőleges szuszpenzióhoz (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), négyféle hatáserősségű por belsőleges szuszpenzióhoz tasakokban (250 mg, 500 mg, 1 g és 3 g), valamint négyféle hatáserősségű 125 mg/1,25 ml por oldatos injekcióhoz vagy infúzióhoz intravénásan vagy intramuszkulárisan (iv./im.) vagy mindkét módon (250 mg (intravénás vagy intramuszkuláris, iv./im.), 500 mg (iv./im.), 1 g (iv./im. és im.) és 2 g (iv.)).

A fent említett készítmények (és kapcsolódó nevek) engedélyezése vonatkozásában a tagállamok által hozott eltérő nemzeti határozatokra tekintettel az Európai Bizottság értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget egy, a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti hivatalos betérjesztésről annak érdekében, hogy feloldják a nemzeti szinten engedélyezett terméktájékoztatók közötti eltéréseket, és így harmonizálják azokat az Európai Unió területén.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kérésére a minőségi dokumentáció (3. modul) harmonizációját szintén bevonták ebbe az eljárásba.

Minőségi szempontok

A harmonizált dossziét a hatóanyag (amoxicillin-nátrium és amoxicillin-trihidrát), valamint az ezt tartalmazó végleges készítmény különböző formáinak vonatkozásában nyújtották be. A harmonizációs eljárás eredményeképpen a 3. modult jelentősen frissítették és felülvizsgálták, hogy az első forgalomba hozatali engedély óta eltelt évek során felmerült adatokat foglaljanak bele. A hatóanyag és a végleges készítmény gyártása és ellenőrzése megfelel a CHMP és a Nemzetközi Harmonizációs Konferencia (ICH) iránymutatásainak. A készítmény minőségét kielégítőnek tartják.

Klinikai szempontok

A javasolt harmonizált terméktájékoztató alátámasztására a forgalomba hozatali engedély jogosultja az orális és parenterális amoxicillin kezdeti klinikai kifejlesztésének részeként végzett, kisméretű klinikai vizsgálatokat, számos, többségében független kutatócsoportok és egyének által azóta végzett klinikai vizsgálatot, valamint a szakirodalomban, szakmai értékelésen átesett folyóiratokban publikált vizsgálatokat nyújtott be. A forgalomba hozatali engedély jogosultja figyelembe vette a jelenlegi adatokat, az állított javallatokban az amoxicillin alkalmazását alátámasztó, legújabb, európai vagy nemzeti, bizonyítékokon alapuló és konszenzus klinikai felírási irányelvek ajánlásait, valamint a bakteriális

fertőzések kezelésére javallott gyógyszerkészítmények értékeléséről szóló CHMP irányelveket és azok függelékét (CPMP/EWP/558/95 rev 2 és EMA/CHMP/351889/2013). A forgalomba hozatali engedély jogosultja figyelembe vette az alkalmazási előírásokra vonatkozó iránymutatást, és a jelenlegi QRD sablont vette át. A CHMP áttekintette az adatok összességét, és javasolt harmonizált terméktájékoztatók vonatkozásában konzultált a fertőző betegségek munkacsoportjával. Az alábbiakban az alkalmazási előírás különböző pontjainak harmonizálása kapcsán tárgyalt főbb pontok összefoglalása következik.

4.1 pont - Terápiás javallatok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja a tagállamokban engedélyezett különböző javallatok vonatkozásában egy harmonizált indikációs csoportot javasolt, ugyanakkor ahol egyetlen, széles javallatot (például amoxicillin-érzékeny organizmusok által okozott fertőzések) hagytak jóvá, azokat nem vették figyelembe. Az eljárás korai szakaszában a forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta, hogy egyes indikációkat töröljenek, amelyekben az amoxicillint már nem tartják megfelelőnek, és ezért azok nem szerepelnek a beszámolóban. Ezek közé tartozott a bronchitisz, az akut tüdőbetegség, az urethritisz, a gonokokkusz fertőzés, a férfi genitális fertőzések, a gonorrhea, a bakteriémiával, valamint intraabdominális fertőzésekkel, például peritonitisszel, kolecisztitisszel és akut kolangitisszel járó enteritisz, a *Haemophilus influenzae* által okozott súlyos fertőzések. A CHMP irányelvekkel összhangban a javallatoknak le kell írniuk a klinikai fertőzések pontos típusát, amelynél a kockázat-előny arányt kedvezőnek tartják, ezért az olyan javallatok, mint a felső és alsó légúti fertőzések már nem elfogadhatók, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja tovább pontosította azokat. Valamennyi javallat esetén az antibakteriális szerek felelős alkalmazásának ösztönzése céljából, valamint, hogy felhívják a felíró orvosok figyelmét a létező nemzeti vagy helyi iránymutatásokra és véleményekre az antibakteriális szerek alkalmazásával kapcsolatosan, az alábbi mondatot illesztették be ebbe a pontba: *„Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos iránymutatást.”* Ezenfelül a 4.2, 4.4 és 5.1 pontokra való kereszt-hivatkozást illesztettek be a pont elejére, főként annak kiemelésére, hogy *„az amoxicillin nem megfelelő egyes fertőzés típusok kezelésére, kivéve, ha a kórokozó már dokumentált és ismerten érzékeny, illetve igen nagy valószínűséggel a kórokozó alkalmas lenne az amoxicillin kezelésre”*.

Felső légúti fertőzések

A „felső légúti fertőzések” javallat minden olyan országban engedélyezett, ahol az Amoxil-t forgalmazzák, ugyanakkor egy ilyen általános javallat már nem elfogadható, és a CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, miszerint az alábbiak szerint részletezett specifikus meghatározásokra cserélik.

Akut bakteriális szinusztisz - orális készítmények

A forgalomba hozatali engedély jogosultja számos, 1986 és 1999 között felnőttekkel és gyermekekkel végzett klinikai vizsgálatot nyújtott be, amelyek az amoxicillint placebóval vagy más antibiotikumokkal hasonlították össze, továbbá iránymutatás csoportok ajánlásait és metaanalíziseket, amelyek alátámasztják az amoxicillin alkalmazását felnőtteknél és gyermekeknél szinusztisz esetén. Az amoxicillin kezelés általában magas klinikai és bakteriológiai válasz arányt (körülbelül 90%) eredményezett, a komparátor antibiotikumokhoz hasonló hatékonysággal. A CHMP azon a véleményen volt, hogy az amoxicillin továbbra is hatékony kezelés marad az akut bakteriális szinusztisz esetén.

Akut otitisz média - orális készítmények

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 1986 és 2005 között végzett gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokat, köztük összehasonlító vizsgálatokat makrolidokkal és cefalosporinnal, valamint különböző, az Egyesült Államokban és az Európai Unióban működő kezelési iránymutatás csoportok ajánlásait mutatta be, amelyek alátámasztják az amoxicillin alkalmazását „akut otitisz médiában”. A különböző, 40 mg/kg és 90 mg/kg közötti adagolási rendek alkalmazása 90% körüli hatékonysági arányokat eredményezett a vizsgálatok többségében. Bár az akut otitisz médiában szenvedő felnőtt betegekkel végzett klinikai vizsgálatok száma kicsi, figyelembe véve a felnőttek szinusztisze és az akut otitisz média

bakteriológiai etiológiájának és patogenezisének hasonlóságát, úgy vélték, hogy a klinikai adatok, amelyek igazolják, hogy az amoxicillin hatékony kezelés akut bakteriális szinusztisz esetén, extrapolálhatók az amoxicillin hatékonyságának alátámasztására a felnőttek akut otitisz médiajának kezelése esetén. A CHMP azon a véleményen volt, hogy az amoxicillin megfelelő kezelési lehetőség akut otitisz média esetén felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt.

Akut sztreptokokkusz tonszillitisz és faringitisz - orális készítmények

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 1993 és 2008 között felnőttekkel és gyermekekkel végzett klinikai vizsgálatokat, valamint különböző kezelési iránymutatás csoportok ajánlásait mutatta be, amelyek alátámasztják az amoxicillin alkalmazását tonszillitisz és faringitisz esetén, főként, ha A csoportú, béta-hemolitikus sztreptokokkusz fertőzés áll a háttérben. A különböző adagolási rendek alkalmazása 90% körüli hatékonysági arányokat mutatott a vizsgálatok többségében, a komparátorokhoz hasonló hatékonysággal. Számos nemzeti iránymutatás és nemzetközi társaság, beleértve az Egészségügyi Világszervezetet, javasolja az amoxicillint első vagy második vonalbeli kezelésként sztreptokokkusz faringitisz esetén. A CHMP ezért azon a véleményen volt, hogy az amoxicillin továbbra is érvényes terápiás lehetőség marad ebben a javallatban.

A fül, az orr és a torok súlyos fertőzései (például masztoiditisz, peritonszilláris fertőzések, epiglottitisz és szinusztisz, ha súlyos szisztémás jelek és tünetek társulnak) - parenterális készítmények

A *H. influenzae* és a *M. catarrhalis* (a béta-laktamáz termelés révén), valamint a *S. pneumoniae* és a *H. influenzae* (a fehérjekötő hely változásai révén) növekvő rezisztenciája növelte a kezelés sikertelenségének kockázatát, ezért ezen fertőzések esetén az amoxicillint nem szabad empirikus kezelésként alkalmazni. A CHMP azon a véleményen volt, hogy a kórokozó amoxicillin érzékenységet laboratóriumi vizsgálatokkal kell megerősíteni az amoxicillin kezelés megkezdése előtt, és kérte, hogy ennek érdekében egy figyelmeztetést illesszenek be a 4.4 pontba (és egy kereszthivatkozást a 4.1 pontba). A CHMP úgy vélte, hogy a parenterális adagolás megfelelő volt a fül, az orr és a torok súlyosabb fertőzései esetén.

Alsó légúti fertőzések

Az „alsó légúti fertőzések” javallat minden olyan országban engedélyezett, ahol az Amoxil-t forgalmazzák, ugyanakkor egy ilyen általános javallat már nem elfogadható, és a CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, miszerint az alábbiak szerint részletezett specifikus meghatározásokra cserélik.

Krónikus bronhitisz akut exacerbációja - minden készítmény

A forgalomba hozatali engedély jogosultja hét, 1989 és 2001 között végzett klinikai vizsgálatot, valamint különböző kezelési iránymutatás csoportok ajánlásait mutatta be, amelyek alátámasztják az amoxicillin alkalmazását a krónikus bronhitisz akut exacerbációja esetén. A klinikai vizsgálatokban az 1000 mg adagban naponta kétszer vagy 500 mg adagban naponta kétszer vagy háromszor adott amoxicillin hasonló válasz arányokat eredményezett, mint a komparátorok (sikeres klinikai és mikrobiológiai kimenetek a betegek $\geq 81\%$ -ban, illetve $\geq 85\%$ -ban). Több nemzeti és európai iránymutatás javasolja az amoxicillint a számos kezelési lehetőség egyikeként a krónikus bronhitisz akut exacerbációja esetén felnőtt betegeknél fokozott nehézlégzés, köpetmennyiség és köpet purulencia esetén, illetve súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegeknél jelentkező exacerbáció esetén. Ezért a CHMP úgy vélte, hogy ez a javallat megfelelő.

Közösségben szerzett pneumónia - minden készítmény

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 1992 és 2008 között felnőttekkel és gyermekekkel végzett klinikai vizsgálatokat, valamint különböző kezelési iránymutatás csoportok ajánlásait mutatta be, amelyek alátámasztják az amoxicillin alkalmazását a közösségben szerzett pneumónia esetén. Az orális amoxicillin kezelés 7-10 napig 1000 mg naponta háromszori vagy 500 mg naponta háromszori adagban hasonló eredményeket mutatott, mint más antibiotikumok, a klinikai válasz arányok 86-90% között, a

bakteriológiai válasz arányok pedig 82-92% között mozogtak. A benyújtott gyermekgyógyászati vizsgálatokban az amoxicillin hasonló hatékonyságot mutatott, mint a komparátorok, és hasonló válasz arányokat, mint a felnőtteknél, jobb hatékonyság volt megfigyelhető a magasabb dózisok esetében. A parenterális készítmények alkalmazása az orális készítményekhez hasonló eredményeket mutatott. Az amoxicillin alkalmazása a légzőszervi fertőzések esetén számos nemzeti és európai iránymutatásban is megjelenik, amelyek az amoxicillint empirikus kezelésként javasolják közösségben szerzett pneumónia esetén felnőtteknél és gyermekeknél. A CHMP úgy vélte, hogy ezek a vizsgálatok igazolták, hogy az amoxicillin továbbra is hatékony kezelés a közösségben szerzett pneumónia esetén.

Genitális és húgyúti fertőzések

A „*genitális és húgyúti fertőzések*” javallat minden országban engedélyezett, ahol az Amoxil-t forgalmazzák, azonban csupán hétben használják ezt az általános javallatot. A CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultjának javaslatát, ha azt a fertőzés helye szerint megfelelően specifikálják az alábbiaknak megfelelően az orális és parenterális készítmények esetében.

Akut cisztitisz, aszimptomatikus bakteriuria terhességben és akut pielonefritisz - minden készítmény

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 1973 és 1993 között gyermekekkel és felnőttekkel, köztük várandós nőkkel, orális és parenterális amoxicillinnel végzett klinikai vizsgálatokat, valamint különböző kezelési iránymutatás csoportok ajánlásait mutatta be, amelyek alátámasztják az amoxicillin alkalmazását ezen javallatok esetén. Általánosságban a gyógyulási arányok alacsonyabbak voltak ezeknél az indikációknál, gyakoribb volt a relapszus és a rekurrencia. Ugyanakkor magasabb gyógyulási arányokat figyeltek meg hosszabb kezelési időtartam (7-10 nap) esetén, és ha a kórokozók érzékenyek voltak az amoxicillinnel. Bár a javallat vonatkozásában végzett klinikai vizsgálatok régebbiek, néhány újabb klinikai iránymutatás a húgyúti fertőzések javallatában az amoxicillin alkalmazását javasolja. Ezért a CHMP azon a véleményen volt, hogy ez a javallat elfogadható az amoxicillin esetében, de az egyre növekvő rezisztencia arányok tükrében kérte, hogy kereshetők legyenek a 4.4 pontban található további információkra, miszerint szükséges, hogy a kórokozó ismert legyen vagy erősen gyaníthatóan érzékeny legyen az amoxicillinnel, mielőtt megkezdik a kezelést.

Női genitális fertőzés - parenterális készítmények

A női genitális szervek fertőzései mind etiológiai, mind pedig klinikai szempontból változatosak. A forgalomba hozatali engedély jogosultja hat, 1975 és 1986 között végzett klinikai vizsgálatot, valamint egy újabb, a posztpartum fertőzéseknél alkalmazott antibiotikumokról szóló beszámolót mutatott be. A benyújtott bizonyítékok, bár nem újak, azt igazolták, hogy az amoxicillint különböző női genitális fertőzések kezelésére alkalmazták változatos eredményekkel. Ugyanakkor figyelembe véve az eltérő fertőzési helyeket, nem áll rendelkezésre elégséges adat ezeknek a lehetséges javallatoknak az alátámasztására. Továbbá az újabb iránymutatások nem támasztják alá az amoxicillin alkalmazását az olyan genitális fertőzések esetén, mint a kismencedei gyulladás vagy a vaginózis, más antibiotikumok javasoltak. Ezért a CHMP azon a véleményen volt, hogy ez a javallat már nem releváns az amoxicillin esetében, és törölni kell a terméktájékoztatóból minden tagállamban.

Gasztrointesztinális fertőzések

Tífusz és paratífusz - orális készítmények

A forgalomba hozatali engedély jogosultja négy klinikai vizsgálatot nyújtott be, amelyek az orális amoxicillin hatékonyságát hasonlítják össze klóramfenikollal vagy ampicillinnel felnőtteknél és gyermekeknél. Továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtott egy nyílt vizsgálatot, amely 30 felnőtt részvételével hasonlította össze az amoxicillint (1 g amoxicillin naponta négyszer) klóramfenikollal (1 g naponta háromszor a lázcsökkenésig, majd 500 mg naponta négyszer egy héten), egy vizsgálatot, amely nyolc beteg részvételével a napi 3 g orális amoxicillint hasonlított össze 2 g amoxicillin és 1 g probenid adagolásával, továbbá két nyílt elrendezésű, nem összehasonlító vizsgálatot 12, illetve 7 beteg részvételével, amelyek szintén alátámasztották az alkalmazást ebben a javallatban. A

CHMP úgy vélte, hogy bár a fluorokinolonokat széles körben tartják optimálisnak a tífusz kezelésére felnőtteknél, a magas fluorokinolon rezisztenciát mutató területeken az amoxicillin megfelelő alternatíva marad a tífusz kezelésében. Bár a forgalomba hozatali engedély jogosultja korlátozott számú vizsgálatot nyújtott be, azok igazolják az amoxicillin hatékonyságát, ha a baktérium érzékenysége ismert. Ezenfelül az amoxicillint terápiás lehetőségként javasolják számos újabb klinikai iránymutatásban. Ezért, bár ebben a javallatban az amoxicillin nem alkalmazható empirikus kezelésként, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy meg kell tartani ezt a javallatot kereszthivatkozással a 4.4 pontra.

Bőr- és lágyrész fertőzések

(Súlyos) dentális tályog terjedő cellulitisszel - minden készítmény

A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtott öt, 1981 és 1989 között végzett, randomizált, kettős vak vizsgálatot, amelyek az amoxicillin hatékonyságát hasonlították össze más antibiotikumokkal, egy nyílt vizsgálatot, kilenc nem összehasonlító vizsgálatot és egy beszámolót különböző akut bőrfertőzésben szenvedő betegekről. Továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultja bemutatott négy, 1990 és 2005 között, különböző súlyosságú dentoalveoláris tályogban szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatot, valamint egy kimenetel felülvizsgálatot, hogy meghatározzák a különböző antibiotikum kezelések befolyását az akut dentoalveoláris fertőzések kezelésének kimenetelére. Az akut bőrfertőzések kezelése vizsgálattól függően a betegek körülbelül 60-90%-ában volt hatékony. Az amoxicillin opció lehet ezekben a javallatokban, azonban, mivel a legtöbb esetet *Staphylococcus* vagy *Streptococcus* okozhatja, szélesebb spektrummal rendelkező szerekre lenne szükség. Az újabb iránymutatások (*Public Health England* iránymutatás 2015, *Infectious Diseases Society of America* iránymutatás 2014 és *Surgical Society Infections* iránymutatás 2011) az amoxicillintől eltérő antibiotikumokat javasolnak a legtöbb bőr- és lágyrészfertőzések kezelésére. Ezért a CHMP véleménye szerint ez a javallat már nem megfelelő az amoxicillin esetében. Ugyanakkor számos, 1990 és 2005 között végzett vizsgálatban hatékonynak találták az amoxicillint önmagában vagy metronidazollal kombinálva a súlyos dentális fertőzések kezelésében. Továbbá több irányelv javasolja az amoxicillin alkalmazását első választásként ezeknél a fertőzéseknél. Ezért a CHMP elfogadhatónak tartotta a „*dentális tályog terjedő cellulitisszel*” javallatot az orális készítmények esetében, valamint a „*súlyos dentális tályog terjedő cellulitisszel*” javallatot a parenterális készítmények esetében.

Egyéb fertőzések

Protetizált ízületek fertőzései - minden készítmény

Kevés jól megtervezett, randomizált, kontrollált vizsgálat létezik, amely különböző antibiotikumok hatékonyságát hasonlítja össze ezen betegeknél. A forgalomba hozatali engedély jogosultja két kisméretű klinikai vizsgálatot és öt retrospektív esettanulmányt, valamint beszámolókat és iránymutatásokat mutatott be. A forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtott olyan adatokat, amelyek arra utalnak, hogy az amoxicillin penetrációja a csontba megfelelő, még akkor is, ha a szövet fertőzött, valamint ezen betegségek esetében az amoxicillin alkalmazását alátámasztó farmakokinetikai/farmakodinámiai adatokat, azonban a klinikai bizonyítékok nagyon korlátozottak. A kevés bemutatott vizsgálatban különböző állapotok szerepeltek, amelyek tovább csökkentik a bizonyítékokat az egyes állapotok alátámasztásában. Ezenfelül egyes vizsgálatokban az amoxicillint csak követő kezelésként alkalmazták más antibiotikumok intravénás alkalmazását követően. Ugyanakkor számos retrospektív vizsgálat utal jó hatékonyságra a protetizált ízületek fertőzéseinek kezelésében. Bár nem sok iránymutatás létezik a fertőzés ezen formája vonatkozásában, számos tanult társaság javasolja az amoxicillint első választásként. Ezért a CHMP úgy vélte, hogy ez a speciális javallat elfogadható.

Endokarditisz kezelése és megelőzése - minden készítmény

Kevés randomizált vizsgálat létezik, amely az infektív endokarditiszben értékelte az antibiotikum profilaxis hatékonyságát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja számos, 1983 és 2007 között végzett nem klinikai vizsgálatot mutatott be, amelyek az amoxicillin hatékonyságát vizsgálták az endokarditisz megelőzésében és kezelésében állatkísérletekben. Ezenfelül a forgalomba hozatali engedély jogosultja

bemutatott három, a foghúzást követő bakteriémia megelőzésében az amoxicillin hatékonyságával kapcsolatos vizsgálatot, egy nyílt vizsgálatot és két esettanulmányt az endokarditisz amoxicillin kezeléséről. Ezek a klinikai adatok, bár korlátozottak, alátámasztják az amoxicillin hatékonyságát a bakteriémia megelőzésében, valamint az infektív endokarditisz kezelésében. Továbbá a forgalomba hozatali engedély jogosultja elismert állatmodellekből származó adatokat nyújtott be a megelőzés és kezelés javallatának alátámasztására. A közelmúltban frissített nemzetközi iránymutatások alátámasztják az amoxicillin alkalmazását az infektív endokarditisz profilaxisában magas kockázatú betegeknél. Számos nemzeti iránymutatás támasztja alá az amoxicillin alkalmazását, köztük első választásként, az endokarditisz kezelésében és profilaxisában. Ezért a CHMP azon a véleményen volt, hogy a profilaxis javallat megfelelő marad minden készítmény vonatkozásában. Ugyanakkor a CHMP úgy vélte, hogy a betegség súlyossága miatt, valamint a *European Society of Cardiology* (ESC), az *American Heart Association* (AHA), a *British Society of Antimicrobial Chemotherapy* (BSAC) és a *British Cardiac Society* (BCS) iránymutatásaival összhangban csupán a parenterális készítmény hasznos az endokarditisz kezelésében, és kérte, hogy ezt a javallatot töröljék az orális készítmények vonatkozásában.

Helicobacter pylori eradikáció – orális készítmények

A forgalomba hozatali engedély jogosultja bemutatott több kontrollált, felnőttekkel és gyermekekkel végzett klinikai vizsgálatot, ahol az amoxicillin a hármas terápiában első (9 vizsgálat, köztük egy kifejezetten gyermekekkel, illetve 22 vizsgálat metaanalízise), második (4 vizsgálat), illetve kisebb arányban harmadik (1 vizsgálat) vonalbeli szerként szerepel, amelyeket kontrollálatlan vizsgálatok tovább erősítettek. Az amoxicillin hármas terápiában körülbelül 80-85%-os eradikációs arányt ért el a bemutatott különböző vizsgálatokban. Ezenfelül az amoxicillint számos iránymutatás javasolja (például *American College of Gastroenterology*, *National Institute for Health and Care Excellence*) protonpumpa gátlóval és klaritromicinnel kombinálva. A CHMP úgy vélte, hogy a hármas terápiában az amoxicillin hatékonysága a *Helicobacter pylori* eradikációban megfelelően igazolt felnőtteknél és gyermekeknél első vonalbeli vagy mentő terápiaként.

Lyme-kór - minden készítmény

A forgalomba hozatali engedély jogosultja hat randomizált, kontrollált vizsgálat eredményeit nyújtotta be, amelyek az 500 mg napi háromszori amoxicillint önmagában vagy probeniciddel kombinálva más antibiotikumokkal és placebóval hasonlították össze, továbbá egy megfigyeléses kohorsz vizsgálatot, amelyet az amoxicillinnel 1989 és 2008 között végeztek gyermekeknél és felnőtteknél, valamennyi az I. típusú Lyme-kór (eritéma migráns) kezelésében. Bár a késői stádiumú Lyme-kór antibiotikum kezelését értékelő klinikai vizsgálatok száma kicsiny, a forgalomba hozatali engedély jogosultja három vizsgálatot nyújtott be, amelyek az amoxicillin hatékonyságát tanulmányozták a II. és III. stádiumú Lyme-kór kezelésében. Az amoxicillin hatékonysági aránya 80% körül volt, amely hasonló a bemutatott vizsgálatokban alkalmazott, különböző aktív kontrollokhoz. továbbá számos európai nemzeti és páneurópai konszenzus és bizonyítékokon alapuló iránymutatás említi az amoxicillin kezelést a Lyme-kór vonatkozásában, beleértve a disszeminált Lyme-kórt és a Lyme-artritist. A CHMP úgy vélte, hogy ezt a javallatot megfelelő adatok támasztják alá.

Bakteriális meningitisz - parenterális készítmények

A forgalomba hozatali engedély jogosultja állatmodellekből (egy vizsgálat patkányokkal és egy másik nyulakkal), gyermekekből (öt vizsgálat) és felnőttekből (két vizsgálat) származó farmakodinámiás és farmakokinetikai adatokat nyújtott be, amelyek az amoxicillin jó penetrációját igazolták a cerebrospinalis folyadékba. Ezenfelül a forgalomba hozatali engedély jogosultja számos, gyermekekkel és felnőttekkel végzett, kisméretű klinikai vizsgálat eredményeit, valamint esettanulmányokat nyújtott be, amelyek alátámasztják az amoxicillin hatékonyságát a bakteriális meningitisz kezelésében. A benyújtott adatok azt mutatják, hogy az amoxicillin képes bejutni a gyulladt agyhártyákba gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt. Elismerték a jó minőségű klinikai vizsgálatok alacsony számát, azonban a kevés kontrollált és nem kontrollált vizsgálat igazolja az amoxicillin hatékonyságát a bakteriális meningitisz kezelésében, különösen akkor, ha a kórokozó ismertén érzékeny az amoxicillinre. Figyelembe véve, hogy a meningitisz

egy relatíve ritka fertőzés, és számos iránymutatás javasolja az amoxicillin alkalmazását meningitisz esetén, a CHMP úgy vélte, hogy a benyújtott adatok összességében alátámasztják az amoxicillin alkalmazását ebben a javallatban.

A fentiekben felsorolt fertőzésekhez társuló vagy azokkal feltehetően összefüggő bakteriémia - parenterális készítmények

A forgalomba hozatali engedély jogosultja adatokat nyújtott be, amelyek igazolják, hogy az amoxicillin jó szöveti penetrációt ér el, és alkalmazták a bakteriémia kezelésében néhány jóváhagyott javallata kapcsán. Ezenfelül számos beszámoló és ajánlás a szakirodalomból, a konszenzus és bizonyítékokon alapuló iránymutatásokkal együtt, az amoxicillint fontos terápiás lehetőségnek tartja a felnőtteknél és gyermekeknél jelentkező bakteriális meningitisz kezelésében. Figyelembe véve, hogy az amoxicillint több éve alkalmazták, és a fertőzések széles körében javallott az alkalmazása, a bakteriális fertőzések kezelésére javallott gyógyszerkészítmények értékeléséről szóló irányelv függelékével (EMA/CHMP/351889/2013) összhangban a CHMP azon a véleményen volt, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján a javasolt indikáció megfelelően igazolt.

4.2 pont - Adagolás és alkalmazás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja harmonizált adagolási javaslatokat nyújtott be, amelyek a klinikai vizsgálatokban tanulmányozott dózisokat vették alapul, farmakodinámiás és farmakokinetikai adatok támasztják azokat alá, és összhangban állnak a nemzetközi, európai és nemzeti iránymutatásokkal. A tagállamok között a rezisztencia fennálló háttérszintjéhez kapcsolódó eltérések megjelennek az ajánlásokban. A különböző nemzeti alkalmazási előírásokban a javasolt adagok felnőttek és 40 kg feletti gyermekek részére 250 mg - 1 mg naponta háromszori adagok között mozog, különbözőképpen megfogalmazva, és megtalálhatók a javasolt harmonizált adagolási rendben. A forgalomba hozatali engedély jogosultja javasolta, hogy a gyermekgyógyászati adagolási javaslatokat a leggyakrabban engedélyezett mg/kg dózis (40-90 mg/kg/nap osztott adagban) felhasználásával harmonizálják.

Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy az amoxicillin ugyanolyan hatékony és jól tolerált, ha a teljes napi adagot két adagra osztják, mint ha három adagra osztják. A farmakokinetikája alapján a teljes ajánlott napi dózist általában három adagra osztva adják. Ugyanakkor egyes betegcsoportok esetében (különösen csecsemőknél és gyermekeknél) a 8 óránkénti adagolás az együttműködés egyes problémáihoz vezethet. Ezért ezt a két lehetséges adagolási rendet írták le, hogy a felíró orvos az adagolási rendet a beteg szükségleteire szabja, és javítsa a beteg együttműködését.

A bakteriális fertőzések kezelésére javallott gyógyszerkészítmények értékeléséről szóló irányelvvel (CPMP/EWP/558/95 rev 2) összhangban a forgalomba hozatali engedély jogosultját felkérték, hogy az adagolási rendet és a kezelési időtartamot a javallatok szerint táblázatos formában biztosítsa. Ezeket a táblázatokat általános javaslatok előzik meg azokkal a tényezőkkel kapcsolatosan, amelyeket mérlegelni kell a dózis és a kezelési időtartam kiválasztása során, kereszthivatkozással a 4.4 pontra, utána pedig hivatkozással az adagolás kiválasztása során mérlegelendő iránymutatásokra.

Külön adagolási javaslatok találhatók az orális, parenterális és intramuszkuláris készítmények esetén felnőttek és 40 kg feletti, illetve alatti gyermekek, valamint vesekárosodásban szenvedő, köztük a hemodializált betegek számára. Ezenfelül a parenterális és intramuszkuláris készítmények vonatkozásában további adagolási javaslatok szerepelnek a 4 kg feletti, legfeljebb 3 hónapos újszülöttek és a 4 kg-nál kisebb súlyú koraszülöttek számára.

4.3 pont - Ellenjavallatok

Csak a hatóanyaggal (vagy bármely penicillinnel és béta-laktámmal) és a segédanyagokkal szembeni túlérzékenységgel kapcsolatos ellenjavallatokat harmonizálták. Az egyéb ellenjavallatok, a mononukleózis infekciójában szenvedő betegek, a metotrexáttal történő kombináció és az akut limfocitás leukémia

érvényben maradtak néhány tagállamban. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az ezekkel kapcsolatos kockázatokkal megfelelő mértékben foglalkozik a terméktájékoztató egyéb pontjainak szövege, és törölte azokat ebből a pontból.

4.4 pont - Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Számos figyelmeztetés volt érvényben minden (vagy egy kivételével minden) tagállamban, minimálisan eltérő szövegezéssel (túlérzékenységi reakciók, vesekárosodás, krisztalluria, bőrreakciók (beleértve a mononukleózis infekciójában szenvedő betegeket és az antikoagulánsokat), nem érzékeny mikroorganizmusok túlszaporodása, elnyújtott kezelés), és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának harmonizált javaslatát elfogadhatónak tartották. Szintén javasolták, hogy a már öt tagállamban érvényben lévő, és a diagnosztikai tesztekkel való lehetséges interferenciára utaló figyelmeztetés harmonizált szövegét minden tagállamban vezessék be, amit elfogadtak. Harmonizáltak számos, az egyes tagállamokban megjelenő segédanyagokkal (nátrium, aszpartám, nátrium-benzoát, laktóz és szorbitol) kapcsolatos fontos információra vonatkozó kijelentést is. A CHMP kérte, hogy a magas dózissal kezelt, veseelégtelenségben szenvedő, az előzményben görcsöket mutató, kezelt epilepsziás vagy agyhártya károsodásban szenvedő betegek esetében a görcsök lehetséges előfordulására utaló, egy tagállamban érvényben lévő figyelmeztetést tartsák fenn, mivel ezzel kapcsolatos nemkívánatos tapasztalatokról, mint például a mioklonusos aktivitásról és görcsökről számoltak be a béta-laktám antibiotikumok kapcsán. A harmonizált terméktájékoztatóba beleillesztették a Lyme-kór kezelésében az amoxicillin alkalmazásakor jelentkező Jarisch-Herxheimer reakció kockázatát is. Ezenfelül figyelembe véve a specifikus mikroorganizmusok rezisztencia arányát, egyes fertőzés típusok esetén, kivéve, ha a kórokozó már azonosított és ismertén érzékeny vagy nagy valószínűséggel érzékeny, az amoxicillin mellőzésére utaló, általános figyelmeztetés beillesztését kérték, kereszthivatkozással az 5.1 pontra a specifikus kórokozókra vonatkozó további részletek vonatkozásában.

4.5 pont - Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A tagállamokban az interakciókra vonatkozó, meglévő kijelentések többségét igazoltnak tartották (probenicid, allopurinol, tetraciklinek, orális antikoagulánsok, metotrexát), és a CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt, harmonizált szöveget. A bélflórára kifejtett hatás révén az orális fogamzásgátlókkal szembeni lehetséges kölcsönhatást törölték, összhangban az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek kölcsönös elismerési és decentralizált eljárásaival foglalkozó koordinációs csoport (CMDh) legújabb ajánlásával, miszerint törölni kell ezt a kölcsönhatást számos antibiotikum, köztük az amoxicillin terméktájékoztatójából (CMDh/326/2015, Rev.0). Aminopenicillinek hatására az szulfaszalazin plazmakoncentrációja csökkenhet, azonban a vizsgálatok nem támasztják alá ezt a hatást az amoxicillin esetében, és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztonságossági adatbázisában nem azonosítottak erre vonatkozó jelentést. Ezért elfogadhatónak tartották ennek a kijelentésnek a törlését. A teszt eredményekre gyakorolt interakciót a 4.4 pontba helyezték át az alkalmazási előírásra vonatkozó iránymutatással összhangban.

4.6 pont - Termékenység, terhesség és szoptatás

A tagállamokban ennek a pontnak a tartalma ugyanaz volt, bár a használt szöveg enyhe eltéréseket mutatott. Az állatokkal és emberrel kapcsolatosan rendelkezésre álló adatok nem utalnak reprodukív toxicitásra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt szöveget kisebb pontosításokkal fogadták el, és kérték, hogy a termékenységre kifejtett hatásra vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat illesszék be.

4.7 pont - A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ebben a pontban található tájékoztatás következetesen azt tükrözi a tagállamokban, hogy az amoxicillin nincs hatással a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Az alkalmazási előírásokra vonatkozó iránymutatással összhangban ebben a pontban felsorolták azokat a nemkívánatos eseményeket, amelyek azonban előfordulhatnak és befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ezt a CHMP elfogadta.

4.8 pont - Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alkalmazási előírásokra vonatkozó iránymutatással és a QRD sablonnal összhangban a forgalomba hozatali engedély jogosultja felsorolta az amoxicillinnel kapcsolatosan a klinikai vizsgálatokból és forgalomba hozatal utáni felügyeletből származtatott mellékhatásokat, amelyeket a MedDRA szervrendszerek szerint csoportosított.

4.9 pont - Túladagolás

A CHMP elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt, harmonizált szöveget, beleértve a lehetséges gasztrointesztinális tünetekre és a krisztalluriára vonatkozó tájékoztatást, a görcsök potenciális kockázatának hozzáadásával. A parenterális készítmények esetében a hólyagkatéterben történő kicsapódás kockázatát is beillesztették.

5.1 pont - Farmakodinámiás tulajdonságok

A farmakoterápiás csoport, a hatásmechanizmus és az ATC kód szövegét harmonizálták. Az amoxicillinre érzékeny organizmusok listáját frissítették. A határérték táblázatot a 2014. január 1-jei EUCAST (4. verzió) alapján frissítették. A rezisztencia mechanizmusát szintén harmonizálták.

5.2 pont - Farmakokinetikai tulajdonságok

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az alkalmazási előírásokra vonatkozó iránymutatásnak megfelelően frissítette ezt a pontot, amelyet a CHMP elfogadott.

5.3 pont - A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mivel ez a pont nem szerepelt a nemzeti alkalmazási előírásokban, a CHMP kisfokú módosításokkal elfogadta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt általános szöveget, amely a fix kombinációjú amoxicillin/klavulánsav alkalmazási előírását (EMA/H/A-30/979) vette alapul.

Az alkalmazási előírás egyéb pontjai

Az alkalmazási előírás egyéb pontjait az azokra vonatkozóan a 3. modulban szereplő harmonizált minőségi dokumentációnak és a jelenlegi QRD sablonnak megfelelően frissítették. Az 1., 6.3 és 6.4 pontokat csupán részben harmonizálták, mivel úgy vélték, hogy ezeket nemzeti szinten szükséges adaptálni.

Címkeszöveg

Az alkalmazási előírásban eszközölt módosításokat következetesen átültették a címkeszövegre, azonban a legtöbb pontot a tagállam általi kitöltésre hagyták meg.

Betegtájékoztató

A betegtájékoztató az alkalmazási előírás változásainak megfelelően frissítésre került. Ezenfelül minor szerkesztői módosításokat eszközöltek az olvashatóság javítása céljából. Egy felhasználói tesztet és

áthidaló jelentéseket vagy ezek biztosításának hiányára vonatkozó igazolást nyújtottak be a különböző készítmények terméktájékoztatóihoz, amit a CHMP elfogadhatónak tartott.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint indított betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta az Amoxil és kapcsolódó nevek vonatkozásában azonosított eltéréseket a javallatok, az ellenjavallatok, a különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések, valamint az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató egyéb pontjai tekintetében.
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, a terméktájékoztató javasolt harmonizációját alátámasztó adatokat, beleértve a klinikai vizsgálatokat, nyílt vizsgálatokat, szakirodalom kutatásokat és beszámolókat, valamint bizonyítékokon alapuló és konszenzus útmutatásokat. Ezenfelül a bizottság megvizsgálta a fertőző betegségek munkacsoportjának tanácsát.
- Továbbá a bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, a javasolt, harmonizált minőségi dokumentációt (3. modul) alátámasztó dokumentációt.
- A bizottság egyetértett az alkalmazási előírás, a címkeszöveg a betegtájékoztató és a 3. modulban szereplő minőségi dokumentáció forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt harmonizációjával.

A CHMP javasolta az Amoxil és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását, amelyhez a vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

Következésképpen a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az Amoxil és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett.