

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas

Mokslinės išvados

Amoxil ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Amoxil sudėtyje yra amoksicilino (amoksicilino natrio druskos arba amoksicilino trihidrato) – vidutinio spektro bakteriolitinio beta laktamų grupės antibiotiko, vartojamo jam jautrių mikroorganizmų sukeltoms bakterinėms infekcijoms gydyti. Amoksicilinas veikia slopindamas peniciliną surišančius baltymus (transpeptidazes) ir sutrikdydamas peptidoglikanų tinklinės struktūros vystymąsi vykstant tiek gramteigiamų, tiek gramneigiamų mikroorganizmų ląstelės sienelės sintezei. Peptidoglikanas yra neatsiejama bakterijos ląstelės sienelės struktūrinė sudedamoji dalis, kuri palaiko ląstelės formą ir užtikrina jos vientisumą. Dėl peptidoglikanų sintezės slopinimo ląstelės struktūra susilpnėja, o tada paprastai įvyksta ląstelės lizė ir bakterijos mirtis.

Amoxil skirtas ir suaugusiems, ir vaikams vartoti peroraliniu ir parenteriniu būdu gydant daugelį paplitusių infekcijų, įskaitant kaulų ir (arba) sąnarių, odos ir (arba) minkštųjų audinių, taip pat šlapimo takų, kvėpavimo takų, virškinamojo trakto ir reprodukcinės sistemos infekcijas.

Pirmasis preparatas, kurio sudėtyje buvo amoksicilino, patvirtintas 1972 m., ir nuo to laiko Amoxil rinkodaros leidimai ES suteikiami taikant nacionalines procedūras. Šiuo metu Amoxil rinkodaros leidimai suteikti 12 Europos Sąjungos (ES) valstybių narių. Europoje leista teikti rinkai 17 skirtingų formų Amoxil preparatų: dviejų stiprumo formų kapsules (250 ir 500 mg), dviejų stiprumo formų disperguojamąsias tabletes (750 mg ir 1 g), keturių stiprumo formų miltelius geriamajai suspensijai (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), keturių stiprumo formų miltelius geriamajai suspensijai paketėliuose (250 mg, 500 mg, 1 g ir 3 g) ir keturių stiprumo formų miltelius injekciniam arba infuziniam tirpalui, skirtus vartoti į veną ar į raumenis (IV/IM) arba abiem būdais (250 mg (į veną arba į raumenis, IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM ir IM) ir 2 g (IV)).

Atsižvelgdama į valstybių narių nacionaliniu lygmeniu priimtus skirtingus sprendimus dėl minėtų preparatų (ir susijusių pavadinimų) rinkodaros leidimo suteikimo, Europos Komisija pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį pranešė Europos vaistų agentūrai apie oficialų kreipimąsi, kad būtų pašalinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų preparato charakteristikų santraukų skirtumai ir taip suderintos preparato charakteristikų santraukos visoje ES.

Rinkodaros leidimo turėtoji paprašius, į šią procedūrą taip pat įtrauktas kokybės kontrolės dokumentų (3 modulis) derinimas.

Kokybės aspektai

Pateikti suderinti veikliosios medžiagos (amoksicilino natrio druskos ir amoksicilino trihidrato) ir skirtingų galutinio preparato, kurio sudėtyje yra šios veikliosios medžiagos, formų dokumentai. Užbaigus šią derinimo procedūrą, 3 modulis buvo iš esmės atnaujintas ir papildytas per visus tuos metus nuo tada, kai buvo suteiktas pirmasis rinkodaros leidimas, gautais naujais duomenimis. Ir veikliosios medžiagos, ir galutinio preparato gamyba ir kontrolė atitinka CHMP ir Tarptautinės konferencijos dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo (TSK) gairių reikalavimus. Šio preparato kokybė laikoma priimtina.

Klinikiniai aspektai

Kad pagrįstų siūlomus suderintus preparato informacinius dokumentus, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė nedidelės apimties klinikinius tyrimus, atliktus vykdant pradinį klinikinį peroraliniu ir parenteriniu būdu vartoti skirtą amoksicilino kūrimą, daugelį nuo to laiko atliktų klinikinių tyrimų, kuriuos daugiausia atliko nepriklausomos mokslinių tyrimų grupės ir asmenys, ir recenzuojamų žurnalų literatūroje paskelbtus tyrimus. Rinkodaros leidimo turėtojas atsižvelgė į šiuo metu turimus

duomenis, neseniai išleistose įrodymais ir susitarimu grindžiamose Europos arba nacionalinėse klinikinėse vaistų vartojimo gairėse pateiktas rekomendacijas, kuriomis pritariama amoksicilino vartojimui pagal nurodytas indikacijas, taip pat CHMP bakterinėms infekcijoms gydyti skirtų vaistų vertinimo gaires ir jų priedėlį (CPMP/EWP/558/95 2 red. ir EMA/CHMP/351889/2013). Rinkodaros leidimo turėtojas taip pat atsižvelgė į Preparatų charakteristikų santraukų rengimo gaires ir parengė dabartinę QRD formą. CHMP peržiūrėjo visus duomenis ir pasikonsultavo su savo Infekcinių ligų darbo grupe dėl siūlomų suderintų preparato informacinių dokumentų. Toliau apibendrinti pagrindiniai klausimai, aptarti derinant įvairius preparato charakteristikų santraukos skyrius.

4.1 skyrius. Terapinės indikacijos

Rinkodaros leidimo turėtojas, išnagrinėjęs skirtingas įvairiose valstybėse narėse patvirtintas indikacijas, pasiūlė suderintą indikacijų rinkinį, tačiau, patvirtinus plačias bendrąsias indikacijas (pvz., amoksicilinui neatsparių mikroorganizmų sukeltos infekcijos), į jas nebuvo atsižvelgta. Ankstyvajame procedūros etape rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė pašalinti kai kurias indikacijas, pagal kurias amoksicilinas nebelaikomas tinkamu vartoti, todėl jos ataskaitoje neaptiriamos. Tai buvo šios indikacijos: bronchitas, ūmi plaučių liga, uretritas, gonokokinė infekcija, vyrų lytinių organų infekcijos, gonorėja, enteritas su bakteriemija ir pilvo ertmės infekcijos, kaip antai peritonitas, cholecistitas ir ūmus cholangitas, taip pat sunkios *Haemophilus influenza* bakterijų sukeltos infekcijos. Pagal CHMP gaires indikacijose turėtų būti nurodytos konkrečių rūšių klinikinės infekcijos, kurias gydant amoksicilino vartojimo naudos ir rizikos santykis laikomas palankiu, todėl tokios indikacijos, kaip viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų infekcijos, yra nebepriimtinos, ir rinkodaros leidimo turėtojas jas papildomai nurodė. Siekiant skatinti atsakingą antibakterinių medžiagų vartojimą pagal visas indikacijas ir paraginti vaistus skiriančius gydytojus atsižvelgti į esamas nacionalines arba vietos rekomendacijas ir nuomones, kaip reikėtų vartoti antibakterines medžiagas, į šį skyrių bus įtrauktas toks sakinyss: „*Reikia atkreipti dėmesį į oficialias rekomendacijas, kaip tinkamai naudoti antibakterines medžiagas.*“ Be to, visų pirma siekiant atkreipti dėmesį į tai, kad „*amoksicilinas netinka kai kurių rūšių infekcijoms gydyti, išskyrus atvejus, kai patogenas jau aprašytas dokumentuose ir yra žinoma, kad jis jautrus amoksicilinui, arba yra labai didelė tikimybė, kad šio patogeno sukelta infekcija yra tinkama gydyti amoksicilinu*“, skyriaus pradžioje įtraukta kryžminė nuoroda į 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius.

Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos

Indikacija „*viršutinių kvėpavimo takų infekcijos*“ patvirtinta visose šalyse, kuriose suteiktas Amoxil rinkodaros leidimas, tačiau tokia bendra indikacija nebėra priimtina, todėl CHMP priėmė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymą ją pakeisti konkrečiomis toliau nurodytomis indikacijomis.

Ūmus bakterinis sinusitas (ŪBS) – geriamieji preparatai

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė įvairius 1986–1999 m. su suaugusiais ir vaikais atliktus klinikinius tyrimus, kuriuose amoksicilinas buvo lyginamas su placebo arba kitais antibiotikais, taip pat gairių rengimo grupių rekomendacijas ir metaanalizę, kuriose pritariama amoksicilino skyrimui suaugusiesiems ir vaikams, sergantiems sinusitu, gydyti. Gydant amoksicilinu, klinikinio ir bakteriologinio atsako dažnis paprastai buvo didelis (apie 90 %), o amoksicilino veiksmingumas buvo panašus į palyginamųjų antibiotikų. CHMP nuomone, amoksicilinas tebėra veiksmingas vaistas ūmiam bakteriniam sinusitui gydyti.

Ūmus vidurinės ausies uždegimas (ŪVAU) – geriamieji preparatai

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė 1986–2005 m. su vaikais atliktus klinikinius tyrimus, įskaitant lyginamuosius tyrimus su makrolidais ir cefalosporiniais, taip pat įvairių JAV ir ES įsikūrusių gydymo gairių rengimo grupių rekomendacijas, kuriose pritariama amoksicilino vartojimui „*ūmiam vidurinės ausies uždegimui*“ gydyti. Taikant įvairius – nuo 40 iki 90 mg/kg per parą – dozavimo režimus,

daugumoje tyrimų nustatytas apie 90 % veiksmingumas. Nors ir trūksta klinikinių tyrimų su suaugusiais ŪVAU sergančiais pacientais, atsižvelgiant į suaugusiųjų sinusito ir ŪVAU bakterinės etiologijos ir patogenezės panašumą, manyta, kad klinikinius duomenis, kuriais įrodoma, jog amoksicilinas yra veiksmingas gydant ŪBS, galima ekstrapoliuoti amoksicilino veiksmingumui gydant ŪVAU sergančius suaugusiuosius pagrįsti. CHMP nuomone, amoksicilinas yra veiksmingas vaistas suaugusiųjų ir vaikų ŪVAU gydyti.

Ūmus streptokokinis tonzilitas ir faringitas – geriamieji preparatai

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė 1993–2008 m. su suaugusiais ir vaikais atliktus klinikinius tyrimus, taip pat įvairių gydymo gairių rengimo grupių rekomendacijas, kuriose pritariama amoksicilino vartojimui tonzilitui ir faringitui – ypač tokiems, kuriuos sukelia A grupės beta hemoliziniai streptokokai (AGBHS), – gydyti. Taikant įvairius dozavimo režimus, daugumoje tyrimų nustatytas apie 90 % veiksmingumas, kuris buvo panašus į palyginamųjų antibiotikų. Keliose nacionalinės gairėse, taip pat tarptautinėse organizacijose, įskaitant Pasaulio sveikatos organizaciją, amoksicilinas rekomenduojamas kaip pirmaeilis arba antraeilis vaistas streptokokiniam faringitui gydyti. Todėl, CHMP nuomone, amoksicilinas tebėra tinkama gydymo pagal šią indikaciją priemonė.

Sunkios ausų, nosies ir gerklės infekcijos (pvz., mastoiditas, peritonzilinės infekcijos, epiglottitas ir sinusitas, kai kartu pasireiškia sunkūs sisteminiai požymiai ir simptomai) – parenterinis preparatas

Dėl didėjančio *H. influenzae* bei *M. catarrhalis* (dėl beta laktamazių gamybos) ir *S. pneumoniae* bei *H. influenzae* (dėl prisijungimo prie baltymų vietos pokyčių) atsparumo amoksicilinui didėja nesėkmingo gydymo rizika, todėl gydymo amoksicilinu negalima taikyti kaip empirinio šių infekcijų gydymo būdo. CHMP laikėsi nuomonės, kad, prieš pradedant gydymą amoksicilinu, mikroorganizmų jautrumas amoksicilinui turėtų būti patvirtintas laboratorinių tyrimų rezultatais, ir paprašė tokį įspėjimą įtraukti į 4.4 skyrių (ir pateikti kryžminę nuorodą į jį 4.1 skyriuje). CHMP manė, kad parenterinis vaisto vartojimo būdas tinka gydant sunkesnes ausų, nosies ir gerklės infekcijas.

Apatinių kvėpavimo takų infekcijos

Indikacija „*apatinių kvėpavimo takų infekcijos*“ patvirtinta visose šalyse, kuriose suteiktas Amoxil rinkodaros leidimas, tačiau tokia bendra indikacija nebėra priimtina, todėl CHMP priėmė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymą ją pakeisti konkrečiomis toliau nurodytomis indikacijomis.

Lėtinio bronchito paūmėjimas (LBP) – visų formų preparatai

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė septynis 1989–2001 m. atliktus klinikinius tyrimus, taip pat įvairių gydymo gairių rengimo grupių rekomendacijas, kuriose pritariama amoksicilino vartojimui LBP gydyti. Klinikiniuose tyrimuose nustatyta, kad, skiriant 1 000 mg amoksicilino dozę du kartus per parą arba 500 mg dozę tris kartus per parą, atsako į gydymą amoksicilinu dažnis buvo panašus į palyginamųjų vaistų (gauti teigiami atitinkamai $\geq 81\%$ ir $\geq 85\%$ pacientų klinikiniai ir mikrobiologiniai rezultatai). Daugelyje nacionalinių ir Europos gairių amoksicilinas rekomenduojamas kaip vienas iš kelių galimų vaistų gydant LBP sergančius suaugusius pacientus, kuriems būdingas sustiprėjęs dusulys, padidėjęs skreplių kiekis ir pūlingi skrepliai, arba gydant pacientus, kuriems paūmėjo sunkios formos lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL). Todėl CHMP šią indikaciją laikė tinkama.

Ambulatorinis plaučių uždegimas (APU) – visų formų preparatai

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė 1992–2008 m. su suaugusiais ir vaikais atliktus klinikinius tyrimus, taip pat įvairių gydymo gairių rengimo grupių rekomendacijas, kuriose pritariama amoksicilino vartojimui APU gydyti. Gydant 1 000 mg geriamojo amoksicilino doze tris kartus per parą arba 500 mg doze tris kartus per parą 7–10 dienų, gauti rezultatai buvo panašūs į kitų

antibiotikų – klinikinio atsako dažnis siekė nuo 86 iki 90 %, o bakteriologinio atsako dažnis – nuo 82 iki 92 %. Pateiktuose tyrimuose su vaikais gauta įrodymų, kad amoksicilino veiksmingumas panašus į palyginamųjų vaistų, atsako į gydymą dažnis panašus į nustatytąjį tyrimuose su suaugusiais, o vartojant didesnes dozes vaisto veiksmingumas yra didesnis. Vartojant parenterinį preparatą gauti rezultatai buvo panašūs į geriamojo preparato vartojimo rezultatus. Apie amoksicilino vartojimą gydant kvėpavimo takų infekcijas taip pat kalbama daugelyje Europos gairių, kuriose rekomenduojama suaugusiesiems ir vaikams, sergantiems ambulatoriniu plaučių uždegimu, taikyti empirinį gydymą amoksicilinu. CHMP nuomone, šiais tyrimais įrodyta, kad amoksicilinas tebėra veiksmingas vaistas APU gydyti.

Šlapimo takų ir reprodukcinės sistemos infekcijos

Indikacija „šlapimo takų ir reprodukcinės sistemos infekcijos“ patvirtinta visose šalyse, kuriose suteiktas Amoxil rinkodaros leidimas, tačiau ši bendroji indikacija naudojama tik septyniose iš jų. CHMP priėmė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymą, tinkamai suskirsčius geriamojo ir parenterinio preparatų indikacijas pagal infekcijos vietą, kaip nurodyta toliau.

Ūmus cistitas, besimptomė nėščiųjų bakteriurija ir ūmus pielonefritas – visų formų preparatai

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė 1973–1993 m. su vaikais ir suaugusiais, įskaitant nėščias moteris, atliktus klininius geriamojo ir parenterinio amoksicilino tyrimus, taip pat įvairių gydymo gairių rengimo grupių rekomendacijas, kuriose pritariama amoksicilino vartojimui pagal šias indikacijas. Apskritai pasveikimo dažnis buvo mažesnis nei gydant pagal kitas indikacijas, buvo daugiau atkryčio ir pasikartojimo atvejų. Tačiau pastebėta, kad, esant ilgesnei gydymo trukmei (7–10 dienų) ir kai infekciją sukėlę mikroorganizmai buvo jautrūs amoksicilinui, pasveikimo dažnis buvo didesnis. Nors visi pagal šią indikaciją atlikti klininiai tyrimai nėra nauji, keliose neseniai išleistose klinikinėse gairėse taip pat rekomenduojama vartoti amoksiciliną šlapimo takų infekcijoms gydyti. Todėl CHMP manė, kad ši amoksicilino indikacija yra priimtina, tačiau, atsižvelgdamas į nuolat didėjantį mikroorganizmų atsparumą, paprašė įtraukti kryžminę nuorodą į 4.4 skyriuje pateiktą papildomą informaciją apie tai, kad, prieš pradedant gydymą, turi būti žinoma arba pagrįstai įtariama, jog patogenas yra jautrus amoksicilinui.

Moterų lytinių organų infekcijos – parenterinis preparatas

Moterų reprodukcinės sistemos infekcijos yra etiologiškai ir kliniškai įvairios. Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė šešis 1975–1986 m. klininius tyrimus, taip pat neseniai atliktą antibiotikų vartojimo pogimdyminėms infekcijoms gydyti apžvalgą. Iš pateiktų, nors ir ne neseniai gautų, duomenų matyti, kad amoksicilinas vartojamas įvairioms moterų lytinių organų infekcijoms gydyti, ir šio gydymo rezultatai yra įvairūs. Tačiau, atsižvelgiant į tai, kad infekcijos vietos gali būti skirtingos, šioms galimoms indikacijoms pagrįsti nepakanka duomenų. Be to, neseniai parengtose gairėse nepritariama amoksicilino vartojimui gydant lytinių organų infekcijas, pvz., dubens uždegiminę ligą arba vaginozę, rekomenduojami kiti antibiotikai. Todėl CHMP manė, kad ši amoksicilino indikacija nebėra aktuali ir turėtų būti pašalinta iš preparato informacinių dokumentų visose valstybėse narėse.

Virškinamojo trakto infekcijos

Vidurių šiltinė ir paratifas – geriamieji preparatai

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė keturis klininius tyrimus, kuriuose buvo lyginamas geriamojo amoksicilino ir chloramfenikolio arba ampicilino veiksmingumas gydant suaugusiuosius ir vaikus. Be to, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė šiuos tyrimus, kuriais papildomai pagrindžiamas amoksicilino vartojimas pagal šią indikaciją: atvirąjį tyrimą su 30 suaugusiųjų, kuriame amoksicilinas (1 g amoksicilino keturis kartus per parą) buvo lyginamas su chloramfenikoliu (1 g tris kartus per parą, kol nukris temperatūra, o paskui 500 mg keturis kartus per parą vieną savaitę), tyrimą su aštuoniais pacientais, kuriame buvo lyginamas 3 g geriamojo amoksicilino kartą

per parą ir 2 g geriamojo amoksicilino, vartojamo kartu su 1 g probenecido kartą per parą, veiksmingumas, ir du atviruosius nelyginamuosius tyrimus, atliktus atitinkamai su 12 ir 7 pacientais. CHMP nuomone, nors fluorochinolonai visuotinai laikomi optimaliais vaistais suaugusiesiems, sergantiems vidurių šiltine, gydyti, vietovėse, kuriose paplitęs didelis atsparumas fluorochinolonams, amoksicilinas tebėra tinkama alternatyva gydant vidurių šiltinę. Nors rinkodaros leidimo turėtojas pateikė nedaug tyrimų, jais įrodomas amoksicilino veiksmingumas, kai žinoma, kad bakterija yra jautri šiam antibiotikui. Be to, amoksicilinas rekomenduojamas kaip galimas minėtų infekcijų gydymo būdas keliose neseniai išleistose klinikinėse gairėse. Todėl, nors gydymas amoksicilinu neturėtų būti taikomas pagal šią indikaciją kaip empirinis gydymas, CHMP padarė išvadą, kad šią indikaciją reikėtų palikti ir įtraukti kryžminę nuorodą į 4.4 skyrių.

Odos ir minkštųjų audinių infekcijos (OMAI)

(Sunkus) dantų abscesas su plintančiu celiulitu – visų formų preparatai

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė penkis 1981–1989 m. atliktus atsitiktinės atrankos dvigubai koduotus tyrimus, kuriuose buvo lyginamas amoksicilino ir kitų antibiotikų veiksmingumas, viena atvirąjį tyrimą, devynis nelyginamuosius tyrimus ir amoksicilino vartojimo gydant įvairiomis ūimomis odos infekcijomis sergančius pacientus apžvalgą. Be to, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė keturis 1990–2005 m. atliktus klininius tyrimus su pacientais, kuriems buvo susidarę įvairaus sunkumo dantų alveolių abscesai, ir rezultatų auditą, kuriuo siekta nustatyti įvairių antibiotikų poveikį gydant ūmią dantų alveolių infekciją. Skirtinguose tyrimuose ūmių odos infekcijų gydymas buvo veiksmingas 60–90 % pacientų. Gydant pagal šias indikacijas, būtų galima rinktis amoksiciliną, tačiau, kadangi daugeliu atvejų infekcija būtų sukelta stafilokokų arba streptokokų, reikėtų platesnio veikimo spektro preparatų. Neseniai išleistose gairėse (2015 m. Anglijos visuomenės sveikatos agentūros gairės, 2014 m. Amerikos infekcinių ligų draugijos gairės ir 2011 m. Chirurginių infekcijų draugijos gairės) rekomenduojama gydant daugumą odos ir minkštųjų audinių infekcijų skirti kitus nei amoksicilinas antibiotikus. Todėl CHMP šią amoksicilino indikaciją laikė nebetinkama. Tačiau keliuose 1990–2005 m. atliktuose tyrimuose nustatyta, kad vartojamas vienas arba kartu su metronidazolu amoksicilinas buvo veiksmingas gydant sunkias dantų infekcijas. Be to, keliose gairėse rekomenduota gydant šias infekcijas amoksiciliną vartoti kaip pirmo pasirinkimo vaistą. Todėl CHMP geriamojo preparato indikaciją „*dantų abscesas su plintančiu celiulitu*“ ir parenterinio preparato indikaciją „*sunkus dantų abscesas su plintančiu celiulitu*“ laikė priimtinais.

Kitos infekcijos

Protezuotų sąnarių infekcijos (PSI) – visų formų preparatai

Yra mažai su pacientais atliktų gerai suplanuotų atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų, kuriuose būtų lyginamas skirtingų antibiotikų veiksmingumas. Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė du nedidelės apimties klininius tyrimus ir penkis retrospektyvius atvejų tyrimus, taip pat apžvalgas ir gaires. Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė duomenis, iš kurių matyti, kad amoksicilinas pakankamai gerai prasiskverbia į kaulus, net jeigu audiniai yra užkrėsti, ir farmakokinetikos bei farmakodinamikos duomenis, kuriais pagrindžiamas amoksicilino vartojimas tokioms ligoms gydyti, tačiau klininių įrodymų yra labai mažai. Keliuose pateiktuose tyrimuose buvo tiriamos skirtingos ligos, o dėl to dar labiau sumažėja amoksicilino vartojimą kiekvienai iš šių ligų gydyti pagrindžiančių įrodymų. Be to, kai kuriuose tyrimuose gydymas amoksicilinu buvo skiriamas tik kaip tolesnis gydymas po kitų antibiotikų intraveninio vartojimo. Tačiau iš kelių pateiktų retrospektyvių tyrimų matyti, kad amoksicilinas yra pakankamai veiksmingas gydant protezuotų sąnarių infekcijas. Nors nėra parengta daug šios rūšies infekcijai skirtų gairių, kelios mokslo draugijos amoksiciliną rekomenduoja kaip pirmo pasirinkimo vaistą. Todėl CHMP šią konkrečią indikaciją laikė priimtina.

Endokardito gydymas ir profilaktika – visų formų preparatai

Yra labai mažai atsitiktinės atrankos tyrimų, kuriais būtų įvertinta infekcinio endokardito profilaktika antibiotikais. Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė daug 1983–2007 m. atliktų neklinikinių tyrimų, kuriuose buvo vertinamas amoksicilino veiksmingumas vykdant endokardito profilaktiką ir gydymą su gyvūnų modeliais. Be to, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė tris tyrimus, kuriuose buvo vertinamas amoksicilino veiksmingumas vykdant bakteriemijos po danties ištraukimo profilaktiką, vieną atvirąjį tyrimą ir du amoksicilino vartojimo endokarditui gydyti atvejų tyrimus. Nors šių klinikinių duomenų yra mažai, jais pagrindžiamas amoksicilino veiksmingumas vykdant bakteriemijos profilaktiką, taip pat gydant infekcinį endokarditą. Be to, profilaktikos ir gydymo indikacijai pagrįsti rinkodaros leidimo turėtojas pateikė tyrimų su pripažintais gyvūnų modeliais duomenis. Neseniai atnaujintose tarptautinėse gairėse pritariama amoksicilino vartojimui vykdant infekcinio endokardito profilaktiką didesnės rizikos grupės pacientams. Keliose nacionalinėse gairėse pritariama amoksicilino, įskaitant kaip pirmo pasirinkimo vaisto, vartojimui vykdant endokardito gydymą ir profilaktiką. Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad profilaktikos indikacija tebėra tinkama visų formų amoksicilino preparatams. Tačiau CHMP manė, kad, atsižvelgiant į ligos sunkumą ir remiantis Europos kardiologų draugijos, Amerikos širdies asociacijos, Didžiosios Britanijos antimikrobinės chemoterapijos draugijos ir Didžiosios Britanijos širdies ligų draugijos gairėmis, endokarditui gydyti naudingas tik parenterinis amoksicilino preparatas, ir paprašė pašalinti šią indikaciją iš geriamojo preparato informacinių dokumentų.

Helicobacter pylori išnaikinimas – geriamieji preparatai

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė nemažai su suaugusiais ir vaikais atliktų kontroliuojamų klinikinių tyrimų, kuriuose amoksicilinas, taikant gydymą trimis vaistais, paprastai buvo skiriamas kaip pirmosios eilės (devyni tyrimai, įskaitant vieną tyrimą tik su vaikais ir 22 tyrimų metaanalizę), antrosios eilės (keturi tyrimai) ir – mažesniu mastu – trečiosios eilės (vienas tyrimas) vaistas, taip pat nekontroliuojamų tyrimų šiai indikacijai papildomai pagrįsti. Įvairiuose tyrimuose, taikant gydymą trimis vaistais, amoksicilinu *Helicobacter pylori* išnaikinimas pasiektas apie 80–85 % atvejų. Be to, keliose (pvz., Amerikos gastroenterologijos kolegijos, Nacionalinio sveikatos ir rūpybos kompetencijos instituto) gairėse amoksiciliną rekomenduojama vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriumi ir klaritromicinu. CHMP manė, kad amoksicilino, kaip pirmosios eilės arba pagalbinio vaisto, veiksmingumas taikant gydymą trimis vaistais suaugusiems ir vaikams, kad būtų išnaikintos *Helicobacter pylori* bakterijos, buvo deramai įrodytas.

Laimo liga – visų formų preparatai

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė šešių atsitiktinės atrankos kontroliuojamų tyrimų, kuriuose amoksicilinas, vartojamas atskirai arba kartu su probenecidu po 500 mg tris kartus per parą, buvo lyginamas su kitais antibiotikais ir placebo, rezultatus, taip pat 1989–2008 m. su vaikais ir suaugusiais atliktą stebimojo pobūdžio kohortinį amoksicilino tyrimą – visi šie tyrimai atlikti I stadijos Laimo ligai (migruojančiai raudonei) gydyti. Nors ir trūksta klinikinių tyrimų, kuriuose būtų įvertintas gydymas antibiotikais vėlesnėse Laimo ligos stadijose, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė tris tyrimus, kuriuose tiriamas amoksicilino veiksmingumas gydant II ir III stadijų Laimo ligą. Amoksicilino veiksmingumas siekė apie 80 %, o tai prilygintina pateiktuose tyrimuose vartotiems įvairiems veikliesiems kontroliniams preparatams. Taip pat gydymas amoksicilinu minimas keliose Europos, nacionalinėse ir bendru Europos susitarimu bei įrodymais grindžiamose Laimo ligos, įskaitant diseminuotos Laimo ligos ir Laimo artrito, gydymo gairėse. CHMP manė, kad ši indikacija pagrįsta tinkamais duomenimis.

Bakterinis meningitas – parenterinis preparatas

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė tyrimų su gyvūnų modeliais (vienas tyrimas su žiurkėmis ir dar vienas tyrimas su triušiais), vaikais (penki tyrimai) ir suaugusiais (du tyrimai) farmakodinamikos ir farmakokinetikos duomenis, iš kurių matyti, kad amoksicilinas gerai prasiskverbia į galvos ir

nugaros smegenų skystį. Be to, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė kelių nedidelės apimties klinikinių tyrimų su vaikais ir suaugusiais, taip pat atvejų tyrimų, kuriais pagrindžiamas amoksicilino veiksmingumas gydant bakterinį meningitą, rezultatus. Iš pateiktų duomenų matyti, kad, gydant ir vaikus, ir suaugusiuosius, amoksicilinas gerai prasiskverbia į smegenų dangalus esant jų uždegimui. Pripažįstama, kad trūksta geros kokybės klinikinių tyrimų, tačiau iš kelių turimų kontroliuojamų ir nekontroliuojamų tyrimų matyti, kad amoksicilinas yra veiksmingas gydant bakterinį meningitą, ypač kai žinoma, kad patogenas jautrus amoksicilinui. Atsižvelgdamas į tai, kad meningitas yra palyginti reta infekcija ir kad keliose gairėse rekomenduojama gydant meningitą vartoti amoksiciliną, CHMP manė, kad, atsižvelgiant į pateiktų duomenų visumą, amoksicilino vartojimas pagal šią indikaciją yra pagrįstas.

Bakteriemijs, pasireiškianti kartu su arba esant įtariamai sąsajai su bet kuria pirmiau nurodyta infekcija – parenterinis preparatas

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė duomenis, iš kurių matyti, kad amoksicilinas gerai prasiskverbia į audinius ir yra vartojamas su įvairiomis patvirtintomis amoksicilino indikacijomis susijusiai bakteriemijsai gydyti. Be to, daugelyje literatūroje pateiktų apžvalgų ir rekomendacijų, taip pat susitarimu ir įrodymais pagrįstose gydymo gairėse teigiama, kad amoksicilinas – svarbus vaistas, kurį galima rinktis suaugusiųjų ir vaikų bakteriems meningitui gydyti. Atsižvelgdamas į tai, kad amoksicilinas vartojamas jau daugybę metų ir yra skirtas daugeliui įvairių infekcijų gydyti, ir remdamasis Bakteriems infekcijoms gydyti skirtų vaistinių preparatų vertinimo gairių (EMA/CHMP/351889/2013) priedėliu, CHMP manė, kad remiantis turimais duomenimis, siūloma indikacija buvo deramai pagrįsta.

4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas

Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė suderintas dozavimo rekomendacijas, parengtas pagal klinikuose tyrimuose ištirtas dozes, pagrįstas farmakodinamikos ir farmakokinetikos duomenimis ir atitinkančias tarptautinių, Europos ir nacionalinių gairių reikalavimus. Šiose rekomendacijose atsižvelgiama į skirtingą įvairiose valstybėse narėse vyraujančią mikroorganizmų atsparumo lygį. Įvairiose nacionalinėse preparato charakteristikų santraukose daugiau kaip 40 kg sveriantiems suaugusiesiems ir vaikams rekomenduojamos dozės siekia nuo 250 mg iki 1 g tris kartus per parą, yra skirtingai išreikštos ir įtrauktos į siūlomą suderintą dozavimo tvarką. Rinkodaros leidimo turėtojas pasiūlė suderinti dozavimo rekomendacijas vaikams nurodant dažniausiai patvirtinamą mg/kg dozę (40–90 mg/kg per parą padalytomis dozėmis).

Daugumoje klinikinių tyrimų įrodyta, kad amoksicilinas yra toks pat veiksmingas ir gerai toleruojamas bendrą paros dozę padalijus į dvi dozes kaip ir ją padalijus į tris dozes. Remiantis amoksicilino farmakokinetikos duomenimis, bendras rekomenduojamas paros kiekis paprastai vartojamas padalijus jį į tris dozes. Tačiau, kai kuriose pacientų grupėse (ypač kūdikių ir vaikų) taikant vaisto vartojimo kas aštuonias valandas režimą, gali kilti su tokio režimo laikymusi susijusių problemų. Todėl, kad vaistą skiriantis gydytojas galėtų pritaikyti paciento poreikius atitinkantį dozavimo režimą ir taip užtikrinti, kad pacientas geriau jo laikytųsi, į siūlomą suderintą dozavimo tvarką įtraukti abu šie galimi dozavimo režimai.

Remiantis Bakteriems infekcijoms gydyti skirtų vaistinių preparatų vertinimo gairėmis (CPMP/EWP/558/95 2 red.), rinkodaros leidimo turėtojo paprašyta pateikti dozavimo režimą ir nurodyti pagal indikaciją lentelės forma suskirstytų gydymo kursų trukmę. Prieš šias lenteles pateikiamos bendrosios rekomendacijos dėl veiksmų, kuriuos reikia apsvarstyti renkantis dozę ir gydymo trukmę, taip pat įtraukta kryžminė nuoroda į 4.4 skyrių ir nuoroda į gydymo gaires, į kurias reikia atsižvelgti renkantis dozavimo režimą.

Suaugusiesiems ir vaikams, sveriantiems daugiau kaip 40 kg, vaikams, sveriantiems mažiau nei 40 kg, ir pacientams, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu, įskaitant tuos, kuriems

atliekama hemodializė, pateikiamos atskiros geriamojo, parenterinio ir į raumenis švirkščiamo preparatų dozavimo rekomendacijos. Be to, pateikiamos papildomos parenterinio ir į veną švirkščiamo preparatų dozavimo rekomendacijos naujagimiams iki 3 mėnesių amžiaus, sveriantiems daugiau kaip 4 kg, ir neišnešiotiems naujagimiams, sveriantiems mažiau kaip 4 kg.

4.3 skyrius. Kontraindikacijos

Suderintos tik su padidėjusiu jautrumu veikliajai medžiagai (arba bet kuriam penicilinų ar beta laktamų grupės antibiotikui) ir pagalbinėms medžiagoms susijusios kontraindikacijos. Keliose valstybėse narėse buvo nustatytos kitos kontraindikacijos, taikomos pacientams, sergantiems infekcine mononukleoze ir kartu vartojantiems metotreksatą, ir pacientams, sergantiems ūmia limfocitine leukemija. CHMP padarė išvadą, kad į riziką susijusią su šiomis kontraindikacijomis, buvo deramai atsižvelgta kituose preparato informacinių dokumentų skyriuose, ir pašalino jas iš šio skyriaus.

4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Į visų (arba visų, išskyrus vieną) valstybių narių preparato informacinius dokumentus buvo įtraukti keli šiek tiek skirtingai suformuluoti įspėjimai (padidėjusio jautrumo reakcijos, inkstų funkcijos nepakankamumas, kristalurija, odos reakcijos (įskaitant pacientų, sergančių infekcine mononukleoze, turinčių Lupus antikoagulantą), nenormaliai greitas nejautrių mikroorganizmų augimas, ilgalaikis gydymas), todėl suderintas rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlymas buvo laikomas priimtiniu. Taip pat pasiūlyta visose valstybėse narėse į preparato informacinius dokumentus įtraukti suderintą įspėjimo dėl galimų trukdžių atliekant diagnostinius tyrimus, kuris jau buvo įtrauktas į penkių valstybių narių preparato informacinius dokumentus, tekstą, ir šis tekstas buvo patvirtintas. Taip pat suderinti kelių valstybių narių preparato informaciniuose dokumentuose buvę keli teiginiai, susiję su svarbia informacija apie pagalbines medžiagas (natrij, aspartamą, natrio benzoatą, laktozę ir sorbitolį). CHMP paprašė palikti į vienos valstybės narės preparato informacinius dokumentus įtrauktą įspėjimą dėl galimo priepuolių pasireiškimo pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis, sergantiems inkstų funkcijos nepakankamumu arba anksčiau turėjusiems priepuolių, pacientams, gydomiems nuo epilepsijos, ir pacientams, turintiems smegenų dangalų pažeidimų, nes būta pranešimų apie miokloninį aktyvumą ir priepuolius vartojant beta laktامينius antibiotikus. Į suderintus preparato informacinius dokumentus taip pat įtraukta informacija apie Jarišo ir Heksheimerio reakcijos riziką vartojant amoksiciliną Laimo ligai gydyti. Be to, atsižvelgiant į konkrečių mikroorganizmų atsparumo lygį, paprašyta įtraukti bendro pobūdžio įspėjimą dėl amoksicilino vartojimo gydant kai kurių rūšių infekcijas, išskyrus atvejus, kai patogenas jau aprašytas dokumentuose, ir yra žinoma arba labai tikėtina, kad jis jautrus amoksicilinui, ir kartu įtraukti kryžminę nuorodą į 5.1 skyrių, kuriame pateikiama išsamesnė informacija apie konkrečius patogenus.

4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dauguma įvairių valstybių narių preparato informaciniuose dokumentuose esamų teiginių apie sąveiką (su probenecidu, alopurinoliu, tetraciklinais, geriamaisiais antikoagulantais, metotreksatu) laikyti pagrįstais, todėl CHMP patvirtino rinkodaros leidimo turėtojo pateiktą suderintą tekstą. Remiantis Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupės (CMDh) rekomendacija pašalinti informaciją apie galimą sąveiką su geriamaisiais kontraceptikais veikiant žarnyno florą iš daugelio antibiotikų, įskaitant amoksiciliną, informacinių dokumentų (CMDh/326/2015, 0 red.), ši informacija pašalinta. Sulfasalazino koncentracija plazmoje gali sumažėti vartojant aminopenicilinus, tačiau toks amoksicilino poveikis nėra pagrįstas tyrimais, o rinkodaros leidimo turėtojo saugumo duomenų bazėje su tuo susijusių pranešimų neaptikta, todėl manyta, kad šį teiginį galima pašalinti. Remiantis Preparatų

charakteristikų santraukų rengimo gairėmis, informacija apie sąveiką su tyrimų rezultatais perkelta į 4.4 skyrių.

4.6 skyrius. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Šio skyriaus turinys buvo toks pat visose valstybėse narėse, tačiau truputį skyrėsi tekstas. Turimi tyrimų su gyvūnais ir žmonėmis duomenys nerodo, kad amoksicilinui būtų būdingas reprodukcinis toksiškumas. Rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytas tekstas priimtas su nedideliais patikslinimais, taip pat paprašyta įtraukti turimą informaciją apie poveikį vaisingumui.

4.7 skyrius. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Visose valstybėse narėse šiame skyriuje nuosekliai pateikiama informacija, kad amoksicilinas neturi poveikio gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Tačiau, remiantis Preparatų charakteristikų santraukų rengimo gairėmis, šiame skyriuje išvardyti nepageidaujami reiškiniai, kurie gali pasireikšti ir paveikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus; CHMP priėmė šį pasiūlymą.

4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis

Remdamasis Preparatų charakteristikų santraukų rengimo gairėmis ir QRD forma, rinkodaros leidimo turėtojas išvardijo klinikiniais tyrimais ir vykdant poregistracinę priežiūrą nustatytas nepageidaujamas reakcijas į vaistą, surūšiuotas pagal MedDRA organų sistemų klases.

4.9 skyrius. Kontraindikacijos

CHMP priėmė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytą suderintą tekstą, įskaitant informaciją apie galimus virškinamojo trakto simptomus ir kristaluriją, kuri dar buvo papildyta informacija apie priepuolių riziką. Taip pat įtraukta informacija apie parenteriniam preparatui būdingą precipitacijos šlapimo pūslės kateteryje riziką.

5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

Suderintas tekstas apie farmakoterapinę grupę, veikimo būdą ir ATC kodą. Atnaujintas amoksicilinui jautrių mikroorganizmų sąrašas. Trūkio taškų lentelė atnaujinta remiantis 2014 m. sausio 1 d. EUCAST (4 versija) lentele. Taip pat suderinta informacija apie atsparumo mechanizmą.

5.2 skyrius. Farmakodinaminės savybės

Rinkodaros leidimo turėtojas šį skyrių atnaujino pagal Preparatų charakteristikų santraukų rengimo gaires, o CHMP priėmė pasiūlytus pakeitimus.

5.3 skyrius. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kadangi šis skyrius nebuvo įtrauktas į nacionalines preparato charakteristikų santraukas, CHMP su nedideliais pakeitimais priėmė rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytą bendro pobūdžio tekstą, kuriame atsižvelgiama į fiksuoto amoksicilino ir klavulano rūgšties derinio preparato charakteristikų santraukoje (EMA/H/A-30/979) pateikiamą informaciją.

Kiti preparato charakteristikų santraukos skyriai

Kiti preparato charakteristikų santraukos skyriai atnaujinti pagal 3 modulyje pateiktus atitinkamus suderintus kokybės kontrolės dokumentus ir pagal dabartinę QRD formą. 1, 6.3 ir 6.4 skyriai suderinti tik iš dalies, nes manoma, kad juos reikėtų pritaikyti kiekvienai šaliai atskirai.

Ženklimas

Į preparato charakteristikų santrauką įtraukti pakeitimai nuosekliai atspindėjo ženklime, tačiau daugumą skyrių palikta užpildyti kiekvienai šaliai atskirai.

Pakuotės lapelis

Pakuotės lapelis pakeistas remiantis preparato charakteristikų santraukoje padarytais pakeitimais. Be to, suprantamumui pagerinti padaryti nedideli redakcinio pobūdžio pakeitimai. Skirtingų formų preparatų pakuotės lapelių suprantamumui įrodyti buvo pateikti vartotojų testavimo rezultatai ir suvestinės ataskaitos arba buvo pagrįsta, kodėl jie nebuvo pateikti, ir CHMP šiuos įrodymus laikė priimtinais.

Pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Kadangi

- komitetas apsvaustė kreipimasi pagal Direktyvos 83/2008 12001/83/EB straipsnį;
- komitetas apsvaustė nustatytus Amoxil ir susijusių pavadinimų preparatų informacinių dokumentų skirtumus, susijusius su indikacijomis, dozavimu, kontraindikacijomis, specialiais įspėjimais ir atsargumo priemonėmis, taip pat kituose preparato charakteristikų santraukos skyriuose, ženklime ir pakuotės lapelyje nustatytus skirtumus;
- komitetas peržiūrėjo rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytam suderintam preparato informacinių dokumentų tekstui pagrįsti pateiktus duomenis, įskaitant klinikinius tyrimus, atvirusius tyrimus, literatūros tyrimus, taip pat įrodymais ir susitarimu pagrįstas gaires. Komitetas taip pat apsvaustė Infekcinių ligų darbo grupės pateiktas rekomendacijas;
- be to, komitetas peržiūrėjo rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytam suderintam kokybės kontrolės dokumentų (3 modulis) tekstui pagrįsti pateiktus dokumentus;
- komitetas pritarė rinkodaros leidimo turėtojų pasiūlytam suderintam preparato charakteristikų santraukos, ženklimo, pakuotės lapelio ir 3 modulyje nurodytų kokybės kontrolės dokumentų tekstui;

CHMP rekomendavo keisti Amoxil ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklimas ir pakuotės lapelis pateikti III priede, rinkodaros leidimų sąlygas.

Taigi CHMP padarė išvadą, kad, į Amoxil ir susijusių pavadinimų preparatų informacinius dokumentus įtraukus sutartus pakeitimus, jų naudos ir rizikos santykis išlieka palankus.