

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Amoxil e nomes associados (ver Anexo I)

O Amoxil contém amoxicilina (sob a forma de amoxicilina sódica ou amoxicilina tri-hidratada), um antibiótico β -lactâmico, bacteriolítico, de espectro moderado, utilizado no tratamento de infeções bacterianas provocadas por microrganismos suscetíveis. A amoxicilina atua através da inibição das transpeptidases (proteínas) de ligação à penicilina, impedindo a formação de ligações interpeptídicas do peptidoglicano durante a síntese da parede celular em organismos Gram-negativos e Gram-positivos. O peptidoglicano é um componente estrutural integrante da parede celular das bactérias, servindo para manter a forma e integridade da célula. A inibição da síntese do peptidoglicano leva ao enfraquecimento da estrutura, geralmente seguida pela lise da célula e morte bacteriana.

O Amoxil está indicado em adultos e crianças para o tratamento oral e parentérico de muitas infeções frequentes, incluindo infeções ósseas/das articulações, pele/tecidos moles e dos tratos urinário, respiratório, gastrointestinal e genital.

O primeiro medicamento cuja substância ativa era a amoxicilina foi autorizado em 1972 e, desde aí, o Amoxil tem sido autorizado na UE através de procedimentos nacionais. Atualmente, encontra-se autorizado em 12 Estados-Membros (EM) da União Europeia (UE). O Amoxil tem Autorização de Introdução no Mercado na Europa em 17 formulações diferentes: cápsulas em duas doses (250 mg e 500 mg), comprimidos dispersíveis em duas doses (750 mg e 1 g), pó para suspensão oral em quatro doses (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), pó para suspensão oral em saquetas em quatro doses (250 mg, 500 mg, 1 g e 3 g) e pó para solução para solução injetável ou perfusão por via intravenosa ou intramuscular (IV/IM) ou ambas, a 125 mg/1,25 ml em quatro doses (250 mg (intravenoso ou intramuscular, IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM e IM) e 2 g (IV)).

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização dos medicamentos acima mencionados (e nomes associados), a Comissão Europeia notificou a Agência Europeia de Medicamentos relativamente a um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, de forma de resolver as divergências entre as Informações dos Medicamentos autorizadas a nível nacional e assim harmonizar as Informações dos Medicamentos divergentes em toda a UE.

A harmonização da documentação de Qualidade (Módulo 3) também foi incluída neste procedimento, a pedido do titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Aspetos relativos à qualidade

O dossier harmonizado foi fornecido para a substância ativa (amoxicilina sódica ou amoxicilina tri-hidratada) e para as diferentes formulações do medicamento acabado que contenham essa substância. Em resultado deste procedimento de harmonização, o Módulo 3 foi substancialmente atualizado e revisto de modo a incluir dados que tenham ficado disponíveis desde a primeira Autorização de Introdução no Mercado. O fabrico e o controlo tanto da substância ativa como do medicamento acabado estão em conformidade com as normas orientadoras do CHMP e da Conferência Internacional de Harmonização (ICH). A qualidade do medicamento é considerada satisfatória.

Aspetos clínicos

Para suportar a proposta de harmonização das IM, o titular da AIM apresentou pequenos ensaios clínicos realizados como parte do desenvolvimento clínico inicial das formulações oral e parentérica da amoxicilina, e vários estudos clínicos entretanto realizados, sobretudo por investigadores e grupos de investigação independentes, bem como estudos publicados na literatura científica revista pelos pares. O titular da AIM teve em consideração o atual conjunto de dados, recomendações baseadas em diretrizes europeias ou nacionais relativas à prescrição recentes assentes na evidência e de consenso, que apoiam

a utilização da amoxicilina nas indicações sustentadas, bem como as diretrizes do CHMP relativas à avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de infeções bacterianas e a sua adenda (CPMP/EWP/558/95 rev. 2 e EMA/CHMP/351889/2013). O titular da AIM também teve em consideração as Diretrizes do RCM e implementou o atual modelo QRD. O CHMP reviu a totalidade dos dados e consultou o seu Grupo de Trabalho em Doenças Infecciosas sobre a harmonização das IM proposta. Segue-se um resumo dos principais pontos abordados para a harmonização das diferentes secções do RCM.

Secção 4.1 - Indicações terapêuticas

O titular da AIM propôs um conjunto de indicações harmonizadas para as diferentes indicações terapêuticas autorizadas pelos EM; porém, quando foram aprovadas indicações únicas genéricas (por exemplo, infeções causadas por organismos sensíveis à amoxicilina), estas não foram consideradas. No início do procedimento, o titular da AIM propôs que fossem eliminadas algumas indicações para as quais a amoxicilina já não é considerada adequada, pelo que não se encontram no relatório. Estas incluíram bronquite, doença pulmonar aguda, uretrite, infeção gonocócica, infeções do trato genital masculino, gonorreia, enterite com bacteremia e infeções intra-abdominais como a peritonite, colecistite e colangite aguda, e infeções graves causadas por *Haemophilus influenzae*. Em linha com as diretrizes do CHMP, as indicações devem descrever os tipos específicos de infeções clínicas para as quais a relação risco-benefício é considerada favorável, pelo que as indicações como infeções das vias respiratórias superiores ou inferiores já não são aceitáveis, pelo que foram detalhadas pelo titular da AIM. Para todas as indicações, de modo a fomentar a utilização responsável dos fármacos antibacterianos e para incentivar os médicos a seguir diretrizes e opiniões nacionais ou locais sobre a forma como fármacos antibacterianos devem ser utilizados, a seguinte frase será incluída nesta secção: *“Deve ser tidas em consideração as diretrizes oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos”*. Para além disso, no início da secção, está incluída uma referência cruzada às secções 4.2, 4.4 e 5.1, em particular para salientar que a *“amoxicilina não é adequada para o tratamento de alguns tipos de infeção, a menos que o agente patogénico esteja documentado e se saiba ser suscetível, ou haja uma grande probabilidade de que seja suscetível, à amoxicilina”*.

Infeções das vias respiratórias superiores

A indicação *“infeções das vias respiratórias superiores”* está aprovada em todos os países em que o Amoxil tem uma Autorização de Introdução no Mercado; porém, esta indicação genérica já não é aceitável, pelo que o CHMP aceitou a proposta do titular da AIM para alteração pelos termos específicos, como se encontra abaixo.

Sinusite bacteriana aguda (SBA) - formulações orais

O titular da AIM apresentou vários estudos clínicos realizados em adultos e crianças entre 1986 e 1999, comparando a amoxicilina com o placebo ou outros antibióticos, bem como recomendações de grupos de desenvolvimento de diretrizes e uma meta-análise que apoia a utilização de amoxicilina em adultos e crianças com sinusite. O tratamento com amoxicilina levou, geralmente, a taxas de resposta clínicas e bacteriológicas elevadas (cerca de 90%), com eficácia similar aos antibióticos de comparação. O CHMP foi de opinião de que a amoxicilina continua a ser um tratamento eficaz para a sinusite bacteriana aguda.

Otite média aguda (OMA) - formulações orais

O titular da AIM apresentou estudos clínicos em contexto pediátrico realizados entre 1986 e 2005, incluindo ensaios comparativos com macrólidos e cefalosporinas, bem como recomendações de vários grupos de desenvolvimento de diretrizes de tratamento nos Estados Unidos e União Europeia, que sustentam a utilização da amoxicilina na *“otite média aguda”*. A utilização de vários regimes posológicos, desde 40 mg/kg/dia a 90 mg/kg/dia, mostrou taxas de eficácia de cerca de 90% na maioria dos ensaios clínicos. Apesar da escassez de estudos clínicos em doentes adultos com OMA, tendo em consideração a

similaridade da etiologia bacteriológica e da patogénese entre a sinusite e a OMA no adulto, considerou-se que os dados clínicos que demonstram que a amoxicilina é um tratamento eficaz na SBA podem ser extrapolados para apoiar a eficácia da amoxicilina no tratamento da OMA em adultos. O CHMP foi de opinião de que a amoxicilina é uma opção de tratamento adequada para a OMA quer em adultos, quer em crianças.

Amigdalite e faringite estreptocócicas agudas - formulações orais

O titular da AIM apresentou estudos clínicos realizados em adultos e crianças entre 1993 e 2008, bem como recomendações de vários grupos de desenvolvimento de diretrizes de tratamento que apoiam a utilização da amoxicilina em amigdalites e faringites, em particular as provocadas por infeções por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (EBHGA). A utilização de vários regimes posológicos mostrou taxas de eficácia de cerca de 90% na maioria dos ensaios clínicos, com eficácia idêntica aos fármacos de comparação. Várias diretrizes nacionais e organismos internacionais, incluindo a Organização Mundial de Saúde, recomendam a amoxicilina como tratamento de primeira ou segunda linha na faringite por estreptococos. Assim, o CHMP é de opinião que a amoxicilina continua a ser uma opção terapêutica válida para esta indicação.

Infeções graves dos ouvidos, nariz e garganta (como, por exemplo, mastoidite, infeções peritonsilares, epiglottite e sinusite, quando acompanhadas de sinais e sintomas sistémicos graves) - Formulação parentérica

A resistência crescente à amoxicilina por parte de *H. influenzae* e de *M. catarrhalis* (através da produção de β -lactamases) e de *S. pneumoniae* e *H. influenzae* (através de alterações no local de ligação da proteína) aumentou o risco de falência terapêutica, pelo que a amoxicilina não deve ser utilizada como tratamento empírico nestas infeções. O CHMP foi de opinião que a suscetibilidade do organismo à amoxicilina deve ser confirmada em laboratório antes de iniciar o tratamento com a amoxicilina, e solicitou que fosse incluído um aviso na secção 4.4 (com referência cruzada na secção 4.1). O CHMP considerou que a via parentérica era adequada nas infeções mais graves dos ouvidos, nariz e garganta.

Infeções das vias respiratórias inferiores

A indicação “*infeções das vias respiratórias inferiores*” está aprovada em todos os países em que Amoxil tem uma Autorização de Introdução no Mercado; porém, esta indicação genérica já não é aceitável, pelo que o CHMP aceitou a proposta do titular da AIM para a sua alteração pelos termos específicos, como se encontra abaixo.

Exacerbações agudas da bronquite crónica (EABC) - todas as formulações

O titular da AIM apresentou sete estudos clínicos realizados entre 1989 e 2001, bem como recomendações de vários grupos de desenvolvimento de diretrizes de tratamento que apoiam a utilização da amoxicilina na EABC. Nos ensaios clínicos, a amoxicilina foi administrada em doses de 1000 mg duas vezes ao dia (BID) ou numa dose de 500 mg BID ou três vezes ao dia (TID), tendo-se observado taxas de resposta similares às dos fármacos de comparação (resultados clínicos e microbiológicos bem-sucedidos em $\geq 81\%$ e $\geq 85\%$ dos doentes, respetivamente). Muitas diretrizes nacionais e europeias recomendam a amoxicilina como uma das várias opções terapêuticas para a EABC em doentes adultos com aumento da dispneia, volume de expectoração e purulência da expectoração ou em caso de exacerbações em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Assim, o CHMP considerou esta indicação adequada.

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) – todas as formulações

O titular da AIM apresentou estudos clínicos realizados em adultos e crianças entre 1992 e 2008, bem como recomendações de vários grupos de desenvolvimento de diretrizes de tratamento que apoiam a utilização da amoxicilina na PAC. O tratamento com amoxicilina oral na dose de 1000 mg TID ou 500 mg TID durante 7 a 10 dias levou a resultados similares aos obtidos com outros antibióticos, com taxas de

resposta clínica entre 86% e 90% e taxas de resposta bacteriológica entre 82% e 92%. Nos estudos em crianças submetidos, a amoxicilina mostrou uma eficácia comparável à dos fármacos de comparação e taxas de resposta comparáveis às observadas em adultos, tendo-se observado maior eficácia com as doses mais elevadas. A utilização da formulação parentérica mostrou resultados similares à da formulação oral. A utilização da amoxicilina nos tratamento das infeções das vias respiratórias está ainda refletida em várias diretrizes nacionais e europeias que recomendam o tratamento empírico com amoxicilina da pneumonia adquirida na comunidade em adultos e crianças. O CHMP considerou que estes estudos demonstraram que a amoxicilina continua a ser um tratamento eficaz na PAC.

Infeções do trato geniturinário

A indicação "*infeções do trato geniturinário*" está aprovada em todos os países nos quais Amoxil tem uma Autorização de Introdução no Mercado; porém, apenas 7 utilizam esta indicação genérica. O CHMP aceitou a proposta do titular da AIM de especificação adequada por local de infeção, tal como detalhado em seguida para as formulações orais e parentéricas.

Cistite aguda, bacteriúria assintomática na gravidez e pielonefrite aguda - todas as formulações

O titular da AIM apresentou estudos clínicos realizados em crianças e adultos, incluindo mulheres grávidas, realizados entre 1973 e 1993 com amoxicilina oral e parentérica, bem como recomendações de vários grupos de desenvolvimento de diretrizes de tratamento que apoiam a utilização da amoxicilina nestas indicações. Geralmente, as taxas de cura foram inferiores às observadas noutras indicações, com uma elevada taxa de recidiva e recorrência. Porém, foram observadas taxas de cura mais elevadas em tratamentos mais prolongados (7-10 dias) e quando os agentes etiológicos eram suscetíveis à amoxicilina. Apesar de todos os ensaios clínicos efetuados para esta indicação não serem recentes, há várias diretrizes clínicas recentes que recomendam a utilização da amoxicilina em indicações de infeções do trato urinário. Assim, o CMHP foi de opinião de que esta indicação era aceitável para a amoxicilina mas, tendo em consideração as taxas de resistência cada vez mais elevadas, solicitou a inclusão de mais informações na secção 4.4 relativas à necessidade de saber, antes do início do tratamento, se o agente patogénico é suscetível (ou se há uma elevada probabilidade de ser suscetível) à amoxicilina.

Infeção do trato genital feminino – formulação parentérica

As infeções do trato genital feminino são etiológica e clinicamente diversas. O titular da AIM apresentou seis ensaios clínicos realizados entre 1975 e 1986, bem como uma revisão mais recente dos antibióticos na infeção pós-parto. As evidências fornecidas, apesar de não serem recentes, demonstram que a amoxicilina tem sido utilizada para tratar uma grande variedade de infeções genitais em mulheres, com resultados variáveis. Porém, quando se considera os diferentes locais de infeção, não existem dados suficientes para suportar estas potenciais indicações. Para além disso, as diretrizes mais recentes não apoiam a utilização de amoxicilina em infeções genitais como doença inflamatória pélvica ou vaginose, para as quais são recomendados outros antibióticos. Assim o CHMP foi de opinião que esta indicação já não era relevante para a amoxicilina, e que deveria ser eliminada da informação do medicamento em todos os Estados-Membros.

Infeções gastrointestinais

Febre tifoide e paratifoide – formulações orais

O titular da AIM apresentou 4 ensaios clínicos que compararam a eficácia da amoxicilina oral com a do cloranfenicol ou da ampicilina em adultos e crianças. Para além disso, o titular da AIM apresentou um estudo aberto em 30 adultos que comparou a amoxicilina (1 g de amoxicilina quatro vezes ao dia) com o cloranfenicol (1 g TID até à diminuição da febre, seguido de 500 mg quadro vezes ao dia (QID) durante uma semana), um estudo a comparar a eficácia de 3 g/dia de amoxicilina oral com 2 g de amoxicilina oral administrados com 1 g de probenecida em 8 doentes, e dois estudos abertos e não comparativos em 12 e 7 doentes que apoiavam a utilização nesta indicação. O CHMP considerou que, apesar de as fluoroquinolonas serem genericamente consideradas como o tratamento otimizado para a febre tifoide

em adultos, em áreas com taxas elevadas de resistência às fluoroquinolonas, a amoxicilina continua a ser uma alternativa adequada para o tratamento da febre tifoide. Apesar de o titular da AIM ter apresentado um número limitado de estudos, estes demonstraram a eficácia da amoxicilina quando a suscetibilidade à bactéria é conhecida. Para além disto, a amoxicilina é recomendada como uma opção de tratamento em várias diretrizes clínicas recentes. Assim, apesar de a amoxicilina não dever ser utilizada como tratamento empírico nesta indicação, o CHMP concluiu que a indicação deve ser mantida, com uma referência cruzada para a secção 4.4.

Infeções da pele e dos tecidos moles (IPTM)

Abcessos dentários (graves) com celulite disseminada – todas as formulações

O titular da AIM apresentou cinco ensaios clínicos aleatorizados e em dupla ocultação, realizados entre 1981 e 1989, que compararam a eficácia da amoxicilina com a de outros antibióticos, um estudo aberto, 9 estudos não comparativos e uma revisão em doentes com várias infeções de pele agudas. Para além disso, o titular da AIM apresentou 4 estudos clínicos realizados entre 1990 e 2005 em doentes com abcessos dentoalveolares com diferentes gravidades, e o resultado de uma auditoria para determinar a influência de diferentes antibióterapias no resultado do tratamento da infeção dentoalveolar aguda. Dependendo do estudo, o tratamento de infeções de pele agudas foi eficaz em 60-90% dos doentes. A amoxicilina pode ser uma opção nestas indicações; porém, como a maioria dos casos poderá dever-se a *Staphylococcus* ou *Streptococcus*, poderão ser necessários agentes com um espectro mais largo de atividade. Diretrizes recentes (diretriz inglesa de saúde pública de 2015, diretrizes de 2014 da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas e diretriz de 2011 sobre infeções da Sociedade Cirúrgica) recomendam outros antibióticos, que não a amoxicilina, para o tratamento da maioria das infeções cutâneas e dos tecidos moles. Assim, o CHMP considerou que esta indicação já não era adequada para a amoxicilina. Porém, verificou-se que a amoxicilina em monoterapia ou em associação com metronidazol se mostrou eficaz no tratamento de infeções dentárias graves em vários estudos realizados entre 1990 e 2005. Além disso, várias diretrizes recomendam a utilização da amoxicilina como tratamento de primeira linha nestas infeções. A indicação “*abcesso dentário com celulite disseminada*” para a formulação oral e “*abcesso dentário grave com celulite disseminada*” para a formulação parentérica foi, assim, aceite pelo CHMP.

Outras infeções

Infeções de próteses articulares (IPA) – todas as formulações

Existem alguns ensaios clínicos controlados e aleatorizados bem desenhados realizados em doentes para comparar a eficácia de diferentes antibióticos. O titular da AIM apresentou dois pequenos ensaios clínicos e cinco casos de estudo retrospectivos, bem como revisões e diretrizes. O titular da AIM apresentou dados a sugerir que a penetração óssea da amoxicilina é adequada, mesmo quando o tecido se encontra infetado, existindo dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos que apoiam a utilização de amoxicilina nestas patologias; porém, as evidências clínicas são muito limitadas. Os poucos estudos apresentados incluíram diferentes patologias, o que diminui ainda mais as evidências que apoiam cada uma das patologias. Para além disto, nalguns estudos, a amoxicilina apenas foi utilizada como terapêutica subsequente, após a administração intravenosa de outros antibióticos. Porém, vários estudos retrospectivos indicam uma boa eficácia no tratamento de infeções de próteses articulares. Apesar de, praticamente, não existirem diretrizes sobre este tipo de infeção, várias sociedades profissionais recomendam a amoxicilina como tratamento de primeira linha. Assim, o CHMP considerou esta indicação específica como aceitável.

Tratamento e profilaxia da endocardite – todas as formulações

São muito poucos os ensaios clínicos aleatorizados que avaliaram a eficácia da profilaxia com antibióticos na endocardite infecciosa. O titular da AIM apresentou vários estudos não clínicos realizados entre 1983 e 2007 que avaliaram a eficácia da amoxicilina na prevenção e tratamento da endocardite em modelos

animais. Para além disto, o titular da AIM apresentou três estudos sobre a eficácia da amoxicilina na prevenção da bacteremia após excisão de dentes, um estudo aberto e dois casos de estudo sobre a amoxicilina no tratamento da endocardite. Estes dados clínicos, apesar de limitados, apoiam a eficácia da amoxicilina na prevenção da bacteremia, bem como no tratamento da endocardite infecciosa. Para além disto, o titular da AIM forneceu dados obtidos em modelos animais reconhecidos que apoiam as indicações de profilaxia e tratamento. Diretrizes internacionais recentemente atualizadas apoiam a utilização da amoxicilina na profilaxia da endocardite infecciosa em doentes de maior risco. Existem várias diretrizes nacionais que apoiam a utilização da amoxicilina, incluindo como antibiótico de primeira linha, no tratamento e na profilaxia da endocardite. Assim, a opinião do CHMP foi no sentido de que a indicação de profilaxia continua a ser adequada para todas as formulações. Porém, o CHMP considerou que, devido à gravidade da patologia, e em linha com as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), da Associação Americana do Coração (AHA), da Sociedade Britânica de Quimioterapia Antimicrobiana (BSAC) e da Sociedade Cardíaca Britânica (BCS), apenas a formulação parentérica seria útil no tratamento da endocardite, pelo que solicitou que a indicação fosse retirada da formulação oral.

Erradicação de *Helicobacter pylori* – formulações orais

O titular da AIM forneceu vários ensaios clínicos controlados em adultos e crianças com amoxicilina, geralmente em terapêutica tripla, como primeira (9 ensaios, incluindo um especificamente efetuado em crianças, e uma meta-análise de 22 estudos), segunda (4 ensaios) e, numa menor extensão, terceira (1 ensaio) linha, adicionalmente apoiados por estudos não controlados. Em terapêutica tripla, a amoxicilina alcançou taxas de erradicação de cerca 80-85% nos vários estudos apresentados. Para além disso, a utilização de amoxicilina está recomendada em várias diretrizes (por exemplo, do Colégio Americano de Gastroenterologia, do Instituto Nacional para a Excelência na Saúde e nos Cuidados) em associação com um inibidor da bomba de prótons e com a claritromicina. O CHMP considerou que a eficácia da amoxicilina na terapêutica tripla para a erradicação do *Helicobacter pylori* foi adequadamente demonstrada em adultos e em crianças, como tratamento de primeira linha ou terapêutica de emergência.

Doença de Lyme – todas as formulações

O titular da AIM apresentou resultados de seis ensaios clínicos controlados e aleatorizados, em que se comparou a amoxicilina em monoterapia ou em associação com probenecida 500 mg TID com o tratamento com outros antibióticos e placebo, bem como um estudo observacional de coorte realizado em crianças e adultos entre 1989 e 2008 com amoxicilina, todos no tratamento de doença de Lyme do tipo I (eritema migratório). Apesar da escassez de estudos clínicos a avaliar a antibioterapia nos estádios mais tardios da doença de Lyme, o titular da AIM forneceu três estudos sobre a eficácia da amoxicilina no tratamento dos estádios II/III da doença de Lyme. As taxas de eficácia da amoxicilina rondaram os 80%, o que é comparável às dos diferentes controlos ativos utilizados nos estudos apresentados. O tratamento com amoxicilina é ainda mencionado em consensos europeus, nacionais, e pan-europeus e em diretrizes baseadas em evidências, no tratamento da doença de Lyme, incluindo a doença de Lyme disseminada e a artrite de Lyme. O CHMP considerou que esta indicação estava apoiada por dados adequados.

Meningite bacteriana - formulação parentérica

O titular da AIM forneceu dados farmacodinâmicos e farmacocinéticos obtidos em modelos animais (um estudo em ratos e outro em coelhos), crianças (cinco estudos) e adultos (dois estudos) que demonstraram uma boa penetração da amoxicilina no líquido cefalorraquidiano (LCR). Para além disso, o titular da AIM forneceu resultados de vários ensaios clínicos de pequena dimensão, realizados em crianças e adultos, bem como casos de estudo que apoiam a eficácia da amoxicilina no tratamento da meningite bacteriana. Os dados submetidos mostram que a amoxicilina pode penetrar bem nas meninges inflamadas, quer em crianças, quer em adultos. A escassez de ensaios clínicos de boa qualidade é reconhecida; porém, os poucos estudos controlados e não controlados mostram a eficácia da amoxicilina no tratamento da meningite bacteriana, particularmente quando se sabe que o agente patogénico é

suscetível à amoxicilina. Tendo em consideração que a meningite é uma infecção relativamente rara, e que várias diretrizes recomendam a utilização da amoxicilina na meningite, o CHMP considerou que, no seu conjunto, os dados fornecidos apoiam a utilização da amoxicilina nesta indicação.

Bacteremia que ocorre em associação com, ou se suspeita estar associada a, qualquer das infeções anteriormente listadas - Formulação parentérica

O titular da AIM forneceu dados que demonstram que a amoxicilina alcança uma boa penetração a nível dos tecidos, e tem sido utilizada no tratamento da bacteremia, associada a várias das indicações aprovadas. Além disso, várias revisões e recomendações na literatura, juntamente com consensos e diretrizes de tratamento baseadas na evidência, consideram que a amoxicilina é uma opção terapêutica importante no tratamento da meningite bacteriana em adultos e crianças. Tendo em consideração que a amoxicilina tem sido utilizada desde há muitos anos, e está indicada para utilização num largo espectro de infeções, em linha com a Adenda à Diretriz sobre a avaliação de medicamentos indicados para o tratamento de infeções bacterianas (EMA/CHMP/351889/2013), o CHMP foi de opinião que, com base nos dados disponíveis, a indicação proposta estava adequadamente justificada.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

O titular da AIM propôs recomendações de dosagem harmonizadas tendo por base as doses estudadas em ensaios clínicos, e apoiadas em dados de farmacodinâmica e farmacocinética e em linha com as diretrizes internacionais, europeias e nacionais. A variabilidade ao nível dos Estados-Membros, associada ao nível basal de prevalência de resistência, está na base destas recomendações. As doses recomendadas em vários RCM nacionais para adultos e crianças com mais de 40 kg variam entre 250 mg - 1 mg TID, estavam expressas de forma diversa e estão incluídas na posologia harmonizada proposta. O titular da AIM propôs a harmonização das recomendações de dosagem pediátrica utilizando a dose em mg/kg aprovada com maior frequência (40 – 90 mg/kg/dia em doses divididas).

Muitos ensaios clínicos demonstraram que a amoxicilina é tão eficaz e bem tolerada quando a dose diária é dividida em duas tomas como quando é dividida em três tomas. Tendo por base a sua farmacocinética, a dose diária total recomendada é normalmente administrada em três tomas. Porém, nalguns grupos de doentes (particularmente em bebés e crianças), a administração do fármaco de 8 em 8 horas pode levar a alguns problemas de adesão. Assim, foram refletidos estes dois regimes possíveis, para que o médico possa adaptar o regime posológico às necessidades do doente e para aumentar a sua adesão à terapêutica.

De acordo com a Diretriz sobre a avaliação dos medicamentos indicados no tratamento de infeções bacterianas (CPMP/EWP/558/95 rev. 2), solicitou-se ao titular da AIM que fornecesse o regime posológico e a duração dos ciclos de tratamento por indicação clínica sob a forma de tabela. Estas tabelas são precedidas por recomendações gerais sobre fatores a ter em consideração na seleção da dose e duração do tratamento, com uma referência cruzada à secção 4.4, e seguida por uma referência às diretrizes de tratamento a serem consideradas aquando da seleção da posologia.

São fornecidas recomendações posológicas separadamente para as formulações oral, parentérica e intramuscular para adultos e crianças com mais de 40 kg, para crianças com peso inferior a 40 kg e para doentes com compromisso renal, incluindo doentes sujeitos a hemodiálise. Para além disso, no caso das formulações parentérica e intramuscular, são fornecidas recomendações posológicas adicionais para recém-nascidos com mais de 4 kg e até 3 meses de idade, e para recém-nascidos prematuros com peso inferior a 4 kg.

Secção 4.3 - Contraindicações

Apenas são harmonizadas as contra-indicações relativas a hipersensibilidade à substância ativa (ou a qualquer das penicilinas e agentes beta-lactâmicos) e aos excipientes. Em alguns Estados-Membros,

estavam também em vigor outras contraindicações relativas a doentes com mononucleose infecciosa, à associação com metotrexato, e a doentes com leucemia linfoblástica aguda. O CHMP concluiu que os riscos associados a estas contraindicações já estavam suficientemente abrangidos noutras secções da IM, pelo que foram eliminadas desta secção.

Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização

Estavam em vigor em todos os Estados-Membros (ou em todos exceto um) várias advertências com redações ligeiramente diferentes (reações de hipersensibilidade, insuficiência renal, cristalúria, reações cutâneas [incluindo em doentes com mononucleose infecciosa, anticoagulantes], crescimento acentuado de microrganismos não suscetíveis, terapêutica prolongada) e a proposta harmonizada do titular da AIM foi considerada aceitável. Também foi proposta a implementação, em todos os EM, de uma redação harmonizada da advertência sobre potenciais interferências com exames de diagnóstico, já existente em 5 Estados-Membros. Esta proposta foi aceite. Foram também harmonizadas várias afirmações, presentes nalguns Estados-Membros, relativas a informações importantes sobre excipientes (sódio, aspartame, benzoato de sódio, lactose e sorbitol). O CHMP solicitou que a advertência, existente num EM, para a potencial ocorrência de convulsões em doentes tratados com doses altas ou com insuficiência renal ou antecedentes de convulsões, epilepsia tratada ou danos a nível das meninges, seja mantida, devido à notificação de acontecimentos adversos relacionados - como por exemplo, atividade mioclónica e convulsões - com antibióticos beta-lactâmicos. O risco de reação de Jarisch-Herxheimer quando a amoxicilina é utilizada no tratamento da doença de Lyme foi também incluído na IM harmonizada. Para além disto, tendo em consideração a taxa de resistência de microrganismos específicos, solicitou-se a inclusão de uma advertência geral contra a utilização da amoxicilina no tratamento de alguns tipos de infeção, a menos que o agente patogénico esteja documentado e se saiba ser (ou haja uma grande probabilidade de ser) suscetível, incluindo uma referência cruzada para a secção 5.1 para mais detalhes sobre os agentes patogénicos em concreto.

Secção 4.5 - Interações medicamentosas e outras formas de interação

A maioria das afirmações existentes sobre as interações ao nível dos diferentes EM foi considerada apoiada (probenecida, alopurinol, tetraciclina, anticoagulantes orais, metotrexato), e a redação harmonizada proposta pelo titular da AIM foi aceite pelo CHMP. A possível interação com contraceptivos orais através de um efeito na flora intestinal foi eliminada, em linha com a recomendação recente do Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - medicamentos para uso humano (CMDh) para a eliminação desta interação do IM de vários antibióticos, incluindo a amoxicilina (CMDh/326/2015, Rev.0). A concentração plasmática de sulfassalazina pode ser reduzida com as aminopenicilinas; porém, os estudos não apoiam este efeito da amoxicilina, e não foram identificadas notificações relevantes na base de dados de segurança do titular da AIM, pelo que foi considerado aceitável eliminar esta afirmação. A interação com os resultados analíticos foi transferida para a secção 4.4, em linha com a Diretriz do RCM.

Secção 4.6 - Fertilidade, gravidez e aleitamento

O conteúdo desta secção era idêntico em todos os EM; porém, a sua redação variava ligeiramente. Os dados disponíveis em animais e humanos não sugerem toxicidade reprodutiva. A redação proposta pelo titular da AIM foi aceite com pequenas clarificações, e foi solicitada a inclusão das informações disponíveis sobre o efeito na fertilidade.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

As informações nesta secção refletiam, de forma consistente em todos os EM, que a amoxicilina não afeta a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. De acordo com a diretriz do RCM, os acontecimentos adversos que possam ocorrer e influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas encontram-se enumerados na secção, o que foi aceite pelo CHMP.

Secção 4.8 - Efeitos indesejáveis

De acordo com a diretriz do RCM e o modelo QRD, o titular da AIM listou as RAM reportadas em estudos clínicos e na vigilância pós-comercialização no mercado relativas à amoxicilina, ordenadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos segundo a MedDRA.

Secção 4.9 - Sobredosagem

O CHMP aceitou que a proposta do titular da AIM de uma redação harmonizada que incluísse informações sobre possíveis sintomas gastrointestinais e cristalúria, com a adição do risco potencial de convulsões. O risco de precipitação num cateter urinário também foi incluído para a formulação parentérica.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

A redação sobre o grupo farmacoterapêutico, mecanismo de ação e código ATC foi harmonizada. A lista de organismos suscetíveis à amoxicilina foi atualizada. A tabela de valores de concentração crítica («breakpoints») foi atualizada de acordo com o EUCAST (versão 4) de 01 de janeiro de 2014. O mecanismo de resistência também foi harmonizado.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

O titular da AIM atualizou a secção de acordo com a Diretriz do RCM, o que foi aceite pelo CHMP.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

Como esta secção não estava incluída nos RCM nacionais, a proposta do titular da AIM de uma redação genérica, baseada no RCM da associação fixa amoxicilina/ácido clavulânico (EMA/H/A-30/979) foi aceite pelo CHMP, com pequenas alterações.

Outras secções do RCM

Foram atualizadas outras secções do RCM, de acordo com a respetiva documentação harmonizada sobre Qualidade fornecida no Módulo 3 e tendo em consideração o atual modelo QRD. As secções 1, 6.3 e 6.4 foram apenas parcialmente harmonizadas, uma vez que se considerou que devem ser adaptadas a nível nacional.

Rotulagem

As alterações ao RCM foram refletidas na rotulagem de forma consistente. Porém, a maioria das secções foi deixada para preenchimento a nível nacional.

Folheto Informativo

O Folheto Informativo (FI) foi alterado de acordo com as alterações efetuadas ao RCM. Para além disso, foram efetuadas alterações editoriais pontuais de modo a aumentar a legibilidade. Um teste ao público-alvo e relatórios de ligação («bridging reports») ou uma justificação para a não apresentação de qualquer um deles foram dados para o folheto informativo das diferentes formulações e foram considerados aceitáveis pelo CMHP.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- o Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE,
- o Comité teve em conta as divergências identificadas relativas ao Amoxil e nomes associados no que respeita às indicações terapêuticas, posologia, contraindicações e advertências e precauções especiais de utilização, bem como às restantes secções dos RCM, Rotulagem e Folheto Informativo,
- o Comité reviu os dados apresentados pelo titular da AIM que sustentam a harmonização proposta da Informação do Medicamento, incluindo ensaios clínicos, estudos abertos, estudos e revisões da literatura publicada, bem como diretrizes baseadas na evidência e de consenso. Para além disso, o Comité considerou a opinião do Grupo de Trabalho em Doenças Infeciosas.
- O Comité reviu ainda a documentação apresentada pelo titular da AIM de apoio à documentação harmonizada sobre a Qualidade (Módulo 3),
- o Comité concordou com a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem, do Folheto Informativo e da documentação de Qualidade do Módulo 3 proposta pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e os Folhetos Informativos se encontram estabelecidos no Anexo III para o Amoxil e nomes associados (ver Anexo I).

Por conseguinte, o CHMP concluiu que o perfil benefício-risco do Amoxil e nomes associados permanece favorável, sujeito às alterações acordadas da informação do medicamento.