

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumatul general al evaluării științifice pentru Amoxil și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Amoxil conține amoxicilină (sub formă de amoxicilină de sodiu sau amoxicilină trihidrat), un antibiotic de spectru moderat, bacteriolic, β -lactamic utilizat în tratamentul infecțiilor bacteriene cauzate de microorganismele susceptibile. Amoxicilina își exercită efectul prin inhibarea proteinelor transpeptidaze care fixează penicilina, întrerupând legarea încrucișată a peptidoglicanului din cadrul sintezei de la nivelul peretelui celular al organismelor Gram-negative și Gram-pozitive. Peptidoglicanul este o componentă structurală integrală a peretelui celular bacterian și servește la menținerea formei și integrității celulei. Inhibarea sintezei peptidoglicanului duce la slăbirea structurii, de obicei urmată de liza celulară și moartea bacteriei.

Amoxil este indicat atât adulților, cât și copiilor în tratamentul oral și parenteral al mai multor infecții obișnuite, inclusiv cele osoase/articulare sau ale țesuturilor pielii/țesuturilor moi, precum și ale tractelor urinar, respirator, gastrointestinal și genital.

Primul produs care conținea amoxicilină a fost autorizat în 1972, iar de la acea dată, Amoxil a fost autorizat în UE prin intermediul procedurilor naționale. În prezent este autorizat în 12 state membre (SM) ale Uniunii Europene (UE). Amoxil este aprobat pentru punerea pe piață în Europa în 17 forme farmaceutice diferite: două concentrații de capsule (250 mg și 500 mg), două concentrații de comprimate dispersabile (750 mg și 1 g), patru concentrații de pulbere pentru suspensie orală (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), patru concentrații de pulbere pentru suspensie orală în plicuri (250 mg, 500 mg, 1g și 3g) și patru concentrații de 125 mg/1,25 ml pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă intravenoasă sau intramusculară (IV/IM) sau ambele [250 mg (intravenos sau intramuscular, IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1g (IV/IM și IM) și 2g (IV)].

Din cauza deciziilor divergente luate la nivel național de statele membre în legătură cu autorizarea produselor menționate mai sus (și denumirile asociate), Comisia Europeană a înștiințat Agenția Europeană pentru Medicamente cu privire la o sesizare oficială în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE în vederea soluționării divergențelor dintre informațiile referitoare la produs autorizat pe plan național și, prin urmare, a armonizării acestora pe teritoriul UE.

Armonizarea documentației de calitate (Modulul 3) a fost de asemenea inclusă în cadrul acestei proceduri la cererea deținătorului autorizației de punere pe piață.

Aspecte referitoare la calitate

A fost furnizat dosarul armonizat pentru substanța activă (amoxicilină de sodiu și amoxicilină trihidrat) și pentru diferitele forme farmaceutice ale produsului finit care conțin această substanță. Drept rezultat al acestei proceduri de armonizare, Modulul 3 a fost actualizat în mod substanțial și revizuit pentru a include date care au devenit disponibile pe parcursul anilor de la prima autorizație de punere pe piață. Fabricația și controlul, atât ale substanței active, cât și ale produsului finit, corespund cu recomandările CHMP și ale Conferinței internaționale pentru armonizare (ICH). Calitatea produsului este considerată satisfăcătoare.

Aspecte clinice

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat spre examinare studii clinice de mică amploare, desfășurate ca parte integrantă a dezvoltării clinice inițiale a amoxicilinei orale și parenterale, mai multe studii clinice desfășurate de la acea dată, majoritatea conduse de grupuri de cercetare

independente și persoane individuale, precum și studii publicate în literatura de specialitate în cadrul jurnalelor revizuite de colegi omologi, în vederea susținerii informațiilor referitoare la produs armonizate propuse. Deținătorul autorizației de punere pe piață a analizat setul de date actual, recomandările provenite din normele de prescriere clinică naționale sau europene bazate pe probe recente și consens, pentru susținerea utilizării amoxicilinei în cazul indicațiilor pretinse, precum și normele de reglementare ale CHMP care vizează evaluarea produselor medicinale indicate în tratamentul infecțiilor bacteriene și adăugirile acestora (CPMP/EWP/558/95 rev. 2 și EMA/CHMP/351889/2013). Deținătorul autorizației de punere pe piață a analizat și normele de reglementare a rezumatului caracteristicilor produsului și a implementat modelul RCD actual. CHMP a analizat toate datele și a consultat Grupul de lucru pentru Boli Infecțioase asupra informațiilor referitoare la produs armonizate propuse. Principalele aspecte discutate referitoare la armonizarea diferitelor puncte din rezumatul caracteristicilor produsului sunt rezumate în continuare.

Punctul 4.1 – Indicații terapeutice

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus un set de indicații armonizat pentru indicațiile diferite autorizate în statele membre; cu toate acestea, când au fost aprobate indicații individuale largi (de exemplu, infecții cauzate de organisme sensibile la amoxicilină), acestea nu au mai fost luate în considerare. La începutul procedurii, deținătorul autorizației de punere pe piață a propus înlăturarea unora dintre indicațiile pentru care amoxicilina nu mai este considerată corespunzătoare și care, prin urmare, nu mai sunt discutate în raport. Printre aceste indicații se numărau bronșita, afecțiunile pulmonare acute, uretrita, infecția gonococică, infecțiile aparatului genital masculin, gonoreea, enterita cu bacteriemie și infecțiile intraabdominale precum peritonita, colecistita și colangita acută, infecții grave cauzate de *Haemophilus influenzae*. În concordanță cu normele de reglementare ale CHMP, indicațiile trebuie să descrie tipurile specifice de infecții clinice pentru care relația risc-beneficiu este considerată favorabilă; prin urmare, indicațiile precum infecții ale căilor respiratorii superioare sau inferioare nu mai sunt acceptabile, iar deținătorul autorizației de punere pe piață le specifică în continuarea documentului. În cazul tuturor indicațiilor, pentru a încuraja utilizarea responsabilă a agenților antibacterieni și pentru a îndruma medicii care prescriu rețetele să ia cunoștință de normele de reglementare naționale sau locale și de opiniile despre modul în care trebuie utilizați agenții antibacterieni, la acest punct va fi inclusă următoarea propoziție: *„Trebuie luate în considerare normele de reglementare oficiale privind utilizarea corespunzătoare a agenților antibacterieni”*. În plus, la începutul punctului este inclusă o trimitere la punctele 4.2, 4.4 și 5.1, pentru a sublinia în special faptul că *„amoxicilina nu este indicată în tratamentul anumitor tipuri de infecții, decât cu condiția ca agentul patogen să fie deja documentat și recunoscut ca fiind sensibil sau dacă există o probabilitate foarte mare ca agentul patogen să fie potrivit pentru tratamentul cu amoxicilină”*.

Infecții ale căilor respiratorii superioare

Indicația *„infecții ale căilor respiratorii superioare”* este aprobată în toate țările în care există o autorizație de punere pe piață pentru Amoxil; cu toate acestea, o indicație atât de generală nu mai poate fi acceptată, iar CHMP a acceptat propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață de a fi înlocuită cu termeni specifici, după cum se detaliază mai jos.

Sinuzită bacteriană acută (SBA) - forme farmaceutice orale

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat o serie de studii clinice desfășurate pe adulți și copii între 1986 și 1999, comparând amoxicilina cu placebo sau alte antibiotice, precum și recomandări ale grupurilor de reglementare și meta-analize care susțin utilizarea amoxicilinei la pacienții adulți și copii cu sinuzită. Tratamentul cu amoxicilină a produs în general rate de răspuns clinice și

bacteriologice mari (în jur de 90%), cu o eficacitate similară comparatorilor antibiotici. CHMP a fost de părere că amoxicilina rămâne un tratament eficient pentru sinuzita bacteriană acută.

Otită medie acută (OMA) - forme farmaceutice orale

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat studii clinice pediatrice, desfășurate între 1986 și 2005, incluzând studii comparative cu macrolide și cefalosporine, precum și recomandări provenite de la diverse grupuri de orientare de tratament cu sediul în SUA sau în UE care susțin utilizarea amoxicilinei pentru „*otita medie acută*”. Utilizarea unor scheme variate de dozare, care se situează între 40 mg/kg/zi până la 90 mg/kg/zi, a prezentat rate de eficiență de aproximativ 90% în majoritatea studiilor. Deși se înregistrează o lipsă a studiilor clinice pe pacienți adulți cu OMA, luând în considerare similitudinea dintre etiologia bacteriologică și patogenеза sinuzitei și OMA la adulți, s-a concluzionat că datele clinice care demonstrează că amoxicilina este un tratament eficient în SBA pot fi extrapolate pentru a susține eficiența amoxicilinei în tratamentul OMA la adulți. CHMP a fost de părere că amoxicilina reprezintă o opțiune corespunzătoare de tratament în OMA, atât la adulți, cât și la copii.

Amigdalită streptococică acută și faringită - forme farmaceutice orale

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat studii clinice desfășurate pe adulți și copii între 1993 și 2008, precum și recomandări provenite de la diverse grupuri de orientare de tratament care susțin utilizarea amoxicilinei pentru amigdalită și faringită, în special datorate infecțiilor cu streptococi beta-hemolitici de grup A (GABHS). Utilizarea unor scheme variate de dozare a prezentat rate de eficiență de aproximativ 90% în majoritatea studiilor, cu o eficacitate similară comparatorilor antibiotici. O serie de norme de reglementare naționale și de societăți internaționale, printre care Organizația Mondială a Sănătății, recomandă amoxicilina ca tratament de primă linie sau de a doua linie în cazul faringitei streptococice. În consecință, CHMP a fost de părere că amoxicilina rămâne o opțiune terapeutică validă pentru această indicație.

Infecții grave ale urechii, nasului și gâtului (precum mastoidita, infecții periamigdaliene, epiglotita și sinuzita însoțită de semne și simptome sistemice severe) - forma farmaceutică parenterală

Rezistența din ce în ce mai mare la amoxicilină a *H. influenzae* și *M. catarrhalis* (prin producerea de β -lactamază) și a *S. pneumoniae* și *H. influenzae* (prin modificarea locului de fixare al proteinei) a crescut riscul de eșec al tratamentului; în consecință, amoxicilina nu trebuie utilizată ca tratament empiric în cazul acestor infecții. CHMP a fost de părere că susceptibilitatea organismului la amoxicilină trebuie confirmată de rezultatele de laborator, înainte de a iniția tratamentul cu amoxicilină și a solicitat includerea unei avertizări asupra acestui efect la punctul 4.4 (la care se face referire și la punctul 4.1). CHMP a considerat că, în cazul infecțiilor mai grave ale urechii, nasului și gâtului, calea parenterală este cea adecvată.

Infecții ale căilor respiratorii inferioare

Indicația „*infecții ale căilor respiratorii inferioare*” este aprobată în toate țările în care există o autorizație de punere pe piață pentru Amoxil; cu toate acestea, o indicație atât de generală nu mai poate fi acceptată, iar CHMP a acceptat propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață de a fi înlocuită cu termeni specifici, după cum se detaliază mai jos.

Acutizări ale bronșitelor cronice (ABC) - toate formele farmaceutice

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat șapte studii clinice desfășurate între 1989 și 2001, precum și recomandări provenite de la diverse grupuri de reglementare a tratamentelor care susțin utilizarea amoxicilinei pentru ABC. În cadrul studiilor clinice, s-a descoperit că amoxicilina administrată fie în doză de 1000mg de două ori pe zi (BID), fie în doză de 500mg BID sau de trei ori

pe zi (TID) are rate de răspuns similare celor ale comparatorilor (rezultate clinice și microbiologice cu succes la $\geq 81\%$ și, respectiv, $\geq 85\%$ dintre pacienți). Numeroase norme de reglementare naționale și europene recomandă amoxicilina ca una dintre cele câteva opțiuni de tratament pentru ABC la pacienți adulți cu dispnee sporită, volum mare de spută și spută purulentă sau în cazul exacerbărilor la pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). În consecință, CHMP a considerat că această indicație este adecvată.

Pneumonie comunitară dobândită (PCD) - toate formele farmaceutice

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat studii clinice desfășurate pe adulți și copii între 1992 și 2008, precum și recomandări provenite de la diverse grupuri de reglementare a tratamentelor care susțin utilizarea amoxicilinei în PCD. Tratamentul cu amoxicilină orală în doză de 1000mg TID sau 500mg TID timp de 7 până la 10 zile a produs rezultate similare altor antibiotice cu rate de răspuns clinic situate între 86% până la 90% și rate de răspuns bacteriologic situate între 82% până la 92%. În cadrul studiilor pediatrice propuse spre examinare, amoxicilina a prezentat o eficacitate comparabilă cu cea a comparatorilor și rate de răspuns comparabile celor observate la adulți, iar o eficacitate mai mare a fost observată la dozele mai mari. Utilizarea formei farmaceutice parenterale a prezentat rezultate similare cu cele ale formei farmaceutice orale. Utilizarea amoxicilinei în tratamentul infecțiilor respiratorii se reflectă în continuare în cadrul multor norme de reglementare naționale și europene care recomandă tratamentul empiric cu amoxicilină în pneumonia comunitară dobândită, la adulți și copii. CHMP a considerat că aceste studii demonstrează faptul că amoxicilina continuă să reprezinte un tratament eficient în PCD.

Infecții urogenitale

Indicația „*infecții urogenitale*” este aprobată în toate țările în care există o autorizație de punere pe piață pentru Amoxil; doar șapte dintre acestea au utilizat totuși această indicație generală. CHMP a acceptat propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață în momentul în care a fost specificat în mod corespunzător unde este localizată infecția, conform detalierei de mai jos, pentru formele farmaceutice orale și parenterale.

Cistită acută, bacteriurie asimptomatică gestațională și pielonefrită acută- toate formele farmaceutice

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat studii clinice desfășurate pe adulți și copii între 1973 și 1993 cu amoxicilină orală și parenterală, precum și recomandări provenite de la diverse grupuri de reglementare a tratamentelor care susțin utilizarea amoxicilinei în aceste indicații. În general, ratele de însănătoșire au fost mai scăzute decât în cazul altor indicații cu o incidență crescută de recidivă și recurență. În orice caz, rate mai mari de însănătoșire s-au observat în cazul tratamentelor cu o durată mai lungă (7-10 zile) și în cazul în care organismele cauzatoare erau sensibile la amoxicilină. Deși studiile clinice desfășurate pentru această indicație nu sunt recente, o serie de norme de reglementare clinice recente recomandă utilizarea amoxicilinei pentru indicații precum infecțiile urinare. În consecință, CMHP a fost de părere că această indicație era acceptabilă pentru amoxicilină, dar, luând în considerare ratele de rezistență în creștere, a solicitat introducerea unei referințe la informațiile suplimentare de la punctul 4.4, care vizează necesitatea ca agentul patogen să fie cunoscut sau puternic suspectat ca fiind sensibil la amoxicilină, înainte de inițierea tratamentului.

Infecții ale aparatului genital feminin - forme farmaceutice parenterale

Infecțiile tractului genital feminin sunt diferite atât din punct de vedere etiologic, cât și clinic. Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat șase studii clinice desfășurate între 1975 și 1986, precum și o analiză mai recentă a antibioticelor în tratamentul infecțiilor postpartum. Probele

furnizate, deși nu tocmai recente, demonstrează că amoxicilina a fost utilizată în tratarea unei varietăți de infecții genitale la femei, cu rezultate variabile. Cu toate acestea, atunci când se analizează diferitele localizări ale infecțiilor, nu există date suficiente care să susțină acești potențiali indicatori. Mai mult decât atât, normele de reglementare recente nu susțin utilizarea amoxicilinei în infecțiile genitale, precum afecțiuni inflamatorii pelvine sau vaginite, pentru care se recomandă alte antibiotice. În consecință, CHMP a fost de părere că această indicație nu mai era relevantă pentru amoxicilină și era necesară înlăturarea acesteia din informațiile referitoare la produs din toate statele membre.

Infecții gastrointestinale

Febră tifoidă și paratifoidă - forme farmaceutice orale

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat 4 studii clinice care comparau eficacitatea amoxicilinei orale cu cloramfenicolul sau ampicilina, la adulți și copii. În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat un studiu deschis desfășurat pe 30 de adulți, care compară amoxicilina (1 g amoxicilină de patru ori pe zi) cu cloramfenicolul (1g TID până la defervescentă, urmat de 500 mg de patru ori pe zi (QID) timp de o săptămână), un studiu care compară eficacitatea a 3 g de amoxicilină orală pe zi cu 2 g de amoxicilină orală administrată împreună cu 1 g probenecid la 8 pacienți și două studii deschise, non-comparative pe 12 și 7 pacienți, studii care au susținut utilizarea pentru această indicație. CHMP a considerat că, deși fluorochinolonele sunt considerate în general optime în tratamentul febrei tifoide la adulți, în zonele cu rate crescute de rezistență la fluorochinolone amoxicilina rămâne o alternativă corespunzătoare pentru tratamentul febrei tifoide. Deși deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat spre examinare un număr limitat de studii, acestea demonstrează eficacitatea amoxicilinei în cazul în care se cunoaște sensibilitatea bacteriilor. În plus, amoxicilina este recomandată ca opțiune de tratament în mai multe norme de reglementare clinice recente. În consecință, deși amoxicilina nu trebuie utilizată ca tratament empiric în cazul acestei indicații, CHMP a concluzionat că indicația trebuie menținută cu includerea unei referințe la punctul 4.4.

Infecții ale pielii și ale țesuturilor moi (IPTM)

Abces dentar (sever) cu celulită extinsă - toate formele farmaceutice

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat cinci studii randomizate, cu metoda dublu-orb, desfășurate între 1981 și 1989, care compară eficacitatea amoxicilinei cu a altor antibiotice, un studiu deschis, 9 studii non-comparative și o analiză a pacienților cu infecții acute ale pielii. În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat 4 studii clinice desfășurate între 1990 și 2005 pe pacienți cu abcese dentoalveolare cu diferite grade de gravitate și un audit al rezultatelor care să determine influența terapiei cu antibiotice diferite asupra rezultatului tratamentului infecției dentoalveolare acute. Tratamentul infecțiilor acute ale pielii a fost eficient în aproximativ 60-90% dintre pacienți, în funcție de studiu. Amoxicilina poate reprezenta o opțiune în aceste indicații; cu toate acestea, având în vedere că majoritatea cazurilor s-ar datora *stafilococilor* sau *streptococilor*, ar fi necesari agenți cu un spectru mai larg de activitate. Normele de reglementare recente (Public Health England guideline 2015, Infectious Diseases Society of America guidelines 2014 și Surgical Society Infections guideline 2011) recomandă alte antibiotice decât amoxicilina în tratamentul majorității infecțiilor pielii și ale țesuturilor moi. În consecință, CHMP a considerat că această indicație nu mai corespunde descrierii amoxicilinei. Cu toate acestea, în mai multe studii desfășurate între 1990 și 2005 s-a dovedit că amoxicilina în monoterapie sau în asociere cu metronidazolul este eficientă în tratamentul infecțiilor dentare severe. În plus, în mai multe norme de reglementare, amoxicilina este recomandată ca primă opțiune de tratament în cazul acestor infecții. În consecință, CHMP a considerat acceptabile indicațiile „*abces dentar cu celulită extinsă*” pentru forma farmaceutică orală și „*abces dentar sever cu celulită extinsă*” pentru forma farmaceutică parenterală.

Alte infecții

Infecții ale articulațiilor protezate (IAP) - toate formele farmaceutice

Există câteva studii controlate, randomizate, bine concepute pe pacienți, prin care se compară eficacitatea diferitelor antibiotice. Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat două studii clinice de mică amploare și cinci studii de caz retrospective, precum și analize și norme de reglementare. Deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat date care au sugerat că penetrarea amoxicilinei în os este corespunzătoare, chiar dacă țesutul este infectat, precum și date farmacocinetice/farmacodinamice care să susțină utilizarea amoxicilinei în aceste condiții; cu toate acestea, probele clinice sunt foarte limitate. Cele câteva studii prezentate includ diferite afecțiuni și, astfel, probele aduse în susținerea fiecărei afecțiuni scad și mai mult ca număr. În plus, în unele studii, amoxicilina a fost utilizată numai ca terapie de continuare după administrarea intravenoasă a altor antibiotice. Cu toate acestea, mai multe studii retrospective tind să indice o eficiență bună în tratamentul infecțiilor articulațiilor protezate. Deși nu se aplică multe norme de reglementare în cazul acestui tip de infecție, mai multe asociații profesionale recomandă amoxicilina ca primă opțiune de tratament. În consecință, CHMP a considerat că această indicație specifică este acceptabilă.

Tratamentul și profilaxia endocarditei - toate formele farmaceutice

Există foarte puține studii randomizate care să evalueze eficacitatea profilaxiei cu antibiotice în cazul endocarditei infecțioase. Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat numeroase studii non-clinice desfășurate între 1983 și 2007, care evaluau eficacitatea amoxicilinei în prevenirea și tratarea endocarditei la modele animale. În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat trei studii asupra eficacității amoxicilinei în prevenirea bacteriemiei produse de extracțiile dentare, un studiu deschis și două studii de caz asupra amoxicilinei în tratamentul endocarditei. Aceste date clinice, deși limitate, susțin eficacitatea amoxicilinei în prevenirea bacteriemiei, precum și în tratamentul endocarditei infecțioase. În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat date provenite de la modele animale recunoscute pentru susținerea indicației de profilaxie și tratament. Normele de reglementare internaționale recent actualizate susțin utilizarea amoxicilinei în profilaxia endocarditei infecțioase la pacienții cu risc crescut. Un număr de norme de reglementare naționale susțin utilizarea amoxicilinei, inclusiv ca primă opțiune de tratament, în tratamentul și profilaxia endocarditei. În consecință, CHMP a fost de părere că indicația de profilaxie continuă să fie corespunzătoare în cazul tuturor formelor farmaceutice. Cu toate acestea, CHMP a considerat că, datorită gravității afecțiunii și în concordanță cu normele de reglementare emise de Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), Asociația Americană a Inimii (AHA), Societatea Britanică de Chimioterapie Antimicrobiană (BSAC) și Societatea Britanică Cardiacă (BCS), doar forma farmaceutică parenterală a fost utilă în tratamentul endocarditei și a solicitat ca indicația să fie exclusă de la forma farmaceutică orală.

Eradicarea *Helicobacter pylori* – forme farmaceutice orale

Deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat un număr de studii clinice controlate efectuate pe adulți și copii, în general cu amoxicilina în terapie triplă, ca primă linie (9 studii incluzând unul special pe copii și o meta-analiză a 22 de studii), a doua linie (4 studii) și, într-o măsură mai mică, ca a treia linie (1 studiu), susținute mai departe de studii necontrolate. Amoxicilina în terapie triplă a obținut rate de eradicare de aproximativ 80-85% în cadrul diverselor studii prezentate. Mai mult, amoxicilina este recomandată în mai multe norme de reglementare (de exemplu, Colegiul American de Gastroenterologie, Institutul Național pentru Excelență în Sănătate și Asistență) în combinație cu un inhibitor al pompei protonice și claritromicină. CHMP a considerat că eficacitatea amoxicilinei în terapia

triplă în cazul eradicării *Helicobacter pylori* a fost demonstrată în mod corespunzător la adulți și copii, ca terapie de primă linie sau ca terapie de salvare.

Boala Lyme - toate formele farmaceutice

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat spre examinare șase studii controlate, randomizate, care comparau amoxicilina în monoterapie sau în asociere cu probenecid 500 mg TID cu alte antibiotice și placebo, precum și un studiu observațional pe cohorte, desfășurat pe copii și adulți între 1989 și 2008 cu amoxicilină, toate acestea pentru tratamentul bolii Lyme de tip I (*erythema migrans*). Deși se înregistrează o lipsă a studiilor clinice care să evalueze terapia cu antibiotic în stadiile avansate ale bolii Lyme, deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat trei studii care investigau eficacitatea amoxicilinei în tratamentul stadiilor II/III ale bolii Lyme. Ratele de eficacitate pentru amoxicilină se situau la aproximativ 80%, aspect comparabil cu diferitele substanțe de control active utilizate în studiile prezentate. Tratamentul cu amoxicilină este menționat în continuare în mai multe norme de reglementare europene și paneuropene bazate pe probe și consens, iar pentru boala Lyme includ boala Lyme diseminată și artrita Lyme. CHMP a considerat că această indicație a fost susținută de date corespunzătoare.

Meningită bacteriană - forme farmaceutice parenterale

Deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat date farmacodinamice și farmacocinetice provenite de la modele animale (un studiu pe șobolani și un studiu pe iepuri), copii (cinci studii) și adulți (două studii), care au demonstrat o penetrare bună a amoxicilinei în lichidul cerebrospinal (LCS). În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat rezultatele mai multor studii clinice de mică amploare, efectuate pe copii și adulți, precum și studii de caz care susțin eficacitatea amoxicilinei în tratamentul meningitei bacteriene. Datele furnizate arată că amoxicilina poate penetra bine meningele atunci când este inflammat, atât la copii, cât și la adulți. Lipsa studiilor clinice de bună calitate este un fapt cunoscut; cu toate acestea, cele câteva studii controlate și necontrolate arată eficacitatea amoxicilinei în tratamentul meningitei bacteriene, în special în cazul în care se cunoaște faptul că agentul patogen este sensibil la amoxicilină. Având în vedere că meningita este o infecție relativ rară și că un număr de norme de reglementare recomandă utilizarea amoxicilinei în meningită, CHMP a considerat că, per total, datele furnizate susțin utilizarea amoxicilinei în această indicație.

Bacteriemia care apare prin asociere cu sau este susceptibilă de a putea fi asociată cu oricare din infecțiile enumerate mai sus - forme farmaceutice parenterale

Deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat date care demonstrează că amoxicilina obține o bună penetrare a țesuturilor și a fost utilizată în tratamentul bacteriemiei, asociate unui număr dintre indicațiile sale aprobate. În continuare, numeroase analize și recomandări din literatura de specialitate, împreună cu norme de reglementare pentru tratament bazate pe probe și consens consideră amoxicilina ca fiind o opțiune terapeutică importantă în tratamentul meningitei bacteriene la adulți și copii. Având în vedere că amoxicilina este utilizată de mulți ani și este indicată în tratamentul unei game largi de infecții, în concordanță cu anexa la normele de reglementare care vizează evaluarea produselor medicinale indicate în tratamentul infecțiilor bacteriene (EMA/CHMP/351889/2013), CHMP a fost de părere că, pornind de la datele disponibile, indicația propusă este justificată în mod corespunzător.

Punctul 4.2 – Doze și mod de administrare

Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus recomandări de dozare armonizate pornind de la dozele studiate în cadrul studiilor clinice și susținute de datele farmacodinamice și farmacocinetice și

aflate în concordanță cu normele de reglementare internaționale, europene și naționale. Variabilitatea întâlnită la nivelul statelor membre aflată în legătură cu nivelul de rezistență predominant din context se reflectă în acele recomandări. Dozele recomandate în diferite rezumate naționale ale caracteristicilor produsului la adulți și copii peste 40 kg se situează între 250mg - 1g TID, exprimate diferit, și sunt cuprinse în dozele armonizate propuse. Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus armonizarea recomandărilor de dozare pediatrice, utilizând doza mg/kg cel mai des aprobată (40-90 mg/kg/zi în doze divizate).

Numeroase studii clinice au demonstrat că amoxicilina este la fel de eficientă și bine tolerată atunci când doza zilnică totală este împărțită în două doze ca atunci când este împărțită în trei doze. În baza farmacocineticii dovedite, cantitatea totală zilnică recomandată se administrează de obicei în trei doze divizate. Cu toate acestea, în cadrul anumitor grupuri de pacienți (în special bebeluși și copii), administrarea medicamentului la fiecare 8 ore poate provoca probleme de complianță. În consecință, au fost proiectate aceste două posibile scheme de administrare, astfel încât medicul care prescrie tratamentul să poată ajusta schema de dozare în funcție de nevoile pacientului și pentru a îmbunătăți complianța acestuia.

În concordanță cu normele de reglementare care vizează evaluarea produselor medicinale indicate în tratamentul infecțiilor bacteriene (CPMP/EWP/558/95 rev 2), deținătorului autorizației de punere pe piață i-a fost solicitat să furnizeze schema de dozare și durata curelor de tratament sub forma de tabel per indicație. Aceste tabele sunt de obicei precedate de recomandări generale vizând factorii care trebuie luați în considerare în momentul alegerii dozei și duratei tratamentului, cu o referință la punctul 4.4 și urmate de o referință la normele de reglementare ale tratamentului care trebuie luate în considerare atunci când se alege posologia.

Sunt furnizate recomandări separate de dozaj în cazul formulelor orale, parenterale și intramusculare pentru adulți și copii peste 40kg, pentru copii sub 40kg, pentru pacienți cu insuficiență renală, inclusiv pentru cei care fac hemodializă. În plus, în cazul formelor farmaceutice parenterale și intramusculare, se oferă recomandări suplimentare de dozare pentru nou-născuți peste 4 kg, cu vârste până la 3 luni și nou-născuți prematuri cu greutatea sub 4 kg.

Punctul 4.3 - Contraindicații

Sunt armonizate doar contraindicațiile legate de hipersensibilitatea la substanța activă (sau la orice penicilină și agenți beta-lactamici) și excipienți. În cazul câtorva state membre, erau aplicate alte contraindicații, la pacienții cu mononucleoză infecțioasă, în asociere cu metotrexat, și la pacienții cu leucemie limfocitară acută. CHMP a concluzionat că riscurile asociate erau tratate suficient prin formulările de la alte puncte din informațiile referitoare la produs și au fost eliminate de la acest punct.

Punctul 4.4 – Atenționări și precauții speciale de utilizare

Câteva atenționări erau aplicate în toate (sau toate minus unul) statele membre, cu formulări ușor diferite (Reacții de hipersensibilitate, insuficiență renală, cristalurie, reacții la nivelul pielii (inclusiv la pacienții cu mononucleoză infecțioasă, anticoagulant), supracreșterea microorganismelor nesusceptibile, terapie prelungită), iar propunerea armonizată a deținătorului autorizației de punere pe piață a fost considerată ca fiind acceptabilă. O formulare armonizată a atenționării care vizează potențiala interferență cu testele de diagnosticare, care exista deja în 5 state membre a fost propusă spre implementare în toate statele membre, acțiune acceptată. Au fost armonizate și câteva afirmații privind informații importante despre excipienți, prezente în câteva state membre (sodiu, aspartam, benzoat de sodiu, lactoză și sorbitol). CHMP a solicitat să fie menținută atenționarea asupra potențialei

aparitii a convulsiilor la pacienții tratați cu doze mari sau cu insuficiență renală sau cu istoric de convulsii, epilepsie tratată și degradare meningeală, atenționare prezentă în unul dintre statele membre, deoarece au fost raportate efecte adverse asemănătoare, precum activitate mioclonică și convulsii, în cazul utilizării de antibiotice beta-lactamice. Riscul de reacție Jarisch-Herxheimer la utilizarea amoxicilinei în tratamentul bolii Lyme a fost de asemenea inclus în informațiile referitoare la produs armonizate. În plus, luând în considerare rata de rezistență a microorganismelor specifice, a fost solicitată includerea unei atenționări generale împotriva utilizării amoxicilinei în tratamentul unor tipuri de infecții, în afară de cazul în care patogenul este deja documentat și cunoscut ca fiind sensibil sau extrem de probabil să fie sensibil, împreună cu o referință la punctul 5.1 pentru mai multe detalii despre patogenii specifici.

Punctul 4.5 - Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Majoritatea afirmațiilor despre interacțiuni, existente în statele membre au fost considerate susținute (probenecid, alopurinol, tetraciline, anticoagulanți orali, metotrexat), iar formularea armonizată propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață a fost acceptată de CHMP. Posibila interacțiune cu contraceptivele orale prin intermediul unui efect asupra florei intestinale a fost eliminată, în concordanță cu recomandarea Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman (CMDh) de a exclude această interacțiune din informațiile referitoare la produs ale multor antibiotice, inclusiv amoxicilina (CMDh/326/2015, Rev.0). Concentrația de sulfasalazină în plasmă poate fi redusă cu ajutorul aminopenicilinelor, totuși studiile nu susțin acest efect în cazul amoxicilinei și nu au fost identificate rapoarte relevante în baza de date de siguranță a deținătorului autorizației de punere pe piață; în consecință, s-a acceptat eliminarea acestei afirmații. Interacțiunea cu rezultatele analizelor a fost mutată la punctul 4.4, în concordanță cu Ghidul rezumatului caracteristicilor produsului.

Punctul 4.6 - Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Conținutul acestui punct a fost același în toate statele membre, cu ușoare variații ale formulărilor. Datele disponibile din studii pe animale și oameni nu sugerează toxicitatea asupra funcției de reproducere. Formularea propusă de deținătorul autorizației de punere pe piață a fost acceptată cu clarificări minore și a fost solicitată includerea de informații disponibile despre efectul asupra fertilității.

Punctul 4.7 – Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Informațiile de la acest punct reflectă în mod constant în toate statele membre faptul că amoxicilina nu afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În concordanță cu ghidul rezumatului caracteristicilor produsului, efectele secundare care pot totuși să apară și care ar putea să influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje sunt enumerate la acest punct; acest aspect a fost acceptat de CHMP.

Punctul 4.8 – Reacții adverse

În concordanță cu ghidul rezumatului caracteristicilor produsului și modelul RCD, deținătorul autorizației de punere pe piață a enumerat reacțiile adverse ale amoxicilinei, derivate din studiile clinice și supravegherea postautorizare, clasificate de MedDRA System Organ Class.

Punctul 4.9 – Supradozaj

CHMP a acceptat propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață pentru formularea armonizată care includea informații despre posibile simptome gastrointestinale, cristalurie, cu adăugarea riscului potențial de convulsii. A fost inclus și riscul apariției fenomenului de precipitare în cateterul vezicii urinare în cazul formei farmaceutice parenterale.

Punctul 5.1 – Proprietăți farmacodinamice

Au fost armonizate formulările pentru grupul farmacoterapeutic, mecanismul de acțiune și codul ATC. Lista de organisme sensibile la amoxicilină a fost actualizată. Tabelul de puncte de referință a fost actualizat pe baza EUCAST (versiunea 4) din 1 ianuarie 2014. A fost armonizat și mecanismul de rezistență.

Punctul 5.2 - Proprietăți farmacocinetice

Deținătorul autorizației de punere pe piață a actualizat punctul în concordanță cu normele de reglementare din ghidul rezumatului caracteristicilor produsului, aspect acceptat de CHMP.

Punctul 5.3 - Date preclinice de siguranță

Deoarece acest punct nu a fost inclus în rezumatelor naționale ale caracteristicilor produsului, propunerea deținătorului autorizației de punere pe piață de a crea o formulare generală luând în considerare rezumatul caracteristicilor produsului pentru combinația fixă a rezumatului caracteristicilor produsului amoxicilină/clavulanic (EMA/H/A-30/979) a fost acceptată de CHMP cu modificări minore.

Alte puncte din rezumatul caracteristicilor produsului

Alte puncte din rezumatul caracteristicilor produsului au fost actualizate în concordanță cu documentația lor respectivă de calitate armonizată, furnizată în Modulul 3 și în concordanță cu modelul RCD actual. Punctele 1, 6.3 și 6.4 au fost armonizate doar parțial, deoarece se consideră că acestea trebuie adaptate la nivel național.

Etichetarea

Modificările introduse în rezumatul caracteristicilor produsului s-au reflectat în mod constant în etichetare; totuși, majoritatea punctelor au fost lăsate necompletate, pentru a fi completate la nivel național.

Prospectul

Prospectul a fost modificat în conformitate cu modificările aduse în rezumatul caracteristicilor produsului. În mod suplimentar, au fost introduse modificări editoriale minore pentru a îmbunătăți claritatea exprimării. Pentru prospectul diferitelor forme farmaceutice au fost furnizate un test de utilizator și rapoarte corelative sau o justificare a lipsei acestora și au fost considerate acceptabile de către CHMP.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Întrucât

- Comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE
- Comitetul a analizat divergențele identificate pentru Amoxil și denumirile asociate, cu privire la indicații, doze, contraindicații, atenționări speciale și precauții de utilizare, precum și punctele rămase din rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect.
- Comitetul a analizat datele furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru susținerea variantei armonizate propuse a informațiilor referitoare la produs, inclusiv studii clinice, studii deschise, studii din literatura de specialitate și analize, precum și norme de orientare bazate pe probe și consens. În continuare, comitetul a analizat recomandările Grupului de lucru pentru Boli Infecțioase.
- În plus, comitetul a revizuit documentația trimisă de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru susținerea documentației de calitate armonizate propuse (Modulul 3).
- Comitetul a fost de acord cu armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării, prospectului și documentației de calitate din Modulul 3 propusă de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață.

CHMP a recomandat modificarea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectele sunt stabilite în Anexa III pentru Amoxil și denumirile asociate (vezi Anexa I).

În consecință, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc în cazul Amoxil și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la produs.