

Bilaga II

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Amoxil och associerade namn (se bilaga I)

Amoxil innehåller amoxicillin (som amoxicillinnatrium eller amoxicillintrihydrat), ett bakteriolytiskt β -laktam-antibiotikum med måttligt spektrum vilket används för att behandla bakteriella infektioner som orsakats av känsliga mikroorganismer. Amoxicillin utövar sin effekt genom att hämma penicillinbindande transpeptidasproteiner, och stör tvärbindingen av peptidoglykaner i cellväggarnas uppbyggnad hos både gramnegativa och grampositiva organismer. Peptidoglykaner är integrerade strukturella komponenter i bakteriens cellvägg och tjänar till att bevara cellens form och integritet. Hämningen av peptidoglykansyntesen leder till att bakteriens struktur försvagas, vilket oftast följs av cellulär lysis och bakteriedöd.

Amoxil är indicerat för både vuxna och barn vid oral och parenteral behandling av många vanliga infektioner, bland annat i ben/leder, hud/mjukdelar och i urinvägarna, andningsvägarna, det gastrointestinala systemet och fortplantningssystemet.

Det första amoxicillin-innehållande läkemedlet godkändes 1972 och Amoxil har sedan dess varit godkänt i EU genom nationella förfaranden. Det är för närvarande godkänt i 12 av EU:s medlemsstater. Amoxil är godkänt för försäljning i Europa vid 17 olika beredningar: två styrkor av kapslar (250 mg och 500 mg), två styrkor av dispergerbara tabletter (750 mg och 1 g), fyra styrkor av pulver för oral suspension (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), fyra styrkor av pulver för oral suspension i dospåsar (250 mg, 500 mg, 1 g och 3 g) och fyra styrkor av 125 mg/1,25 ml pulver för injektionsvätska, lösning eller intravenös eller intramuskulär infusion (iv/im) eller båda (250 mg (intravenös eller intramuskulär, iv/im), 500 mg (iv/im), 1 g (iv/im and im) och 2 g (iv)).

De avvikande nationella beslut som medlemsstaterna fattat för godkännandet av dessa produkter (och deras associerade namn) ledde till att Europeiska kommissionen meddelade Europeiska läkemedelsmyndigheten om ett formellt hänskjutningsförfarande enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för att åtgärda skillnader mellan de nationellt godkända produktinformationerna och på så vis harmonisera de avvikande produktinformationerna inom EU.

På begäran av innehavaren av godkännande för försäljning täcker detta förfarande även harmoniseringen av dokumentationen om kvalitet (modul 3).

Kvalitetsaspekter

Den harmoniserade dokumentationen tillhandahålls för den aktiva substansen (amoxicillinnatrium eller amoxicillintrihydrat) och för de olika beredningarna av den färdiga produkten som innehåller denna substans. Till följd av detta harmoniseringsförfarande gjordes en omfattande uppdatering och revidering av modul 3 så att den innehåller uppgifter som har blivit tillgängliga under åren efter det första godkännandet för försäljning. Tillverkningen och kontrollen av både den aktiva substansen och den färdiga produkten följer CHMP:s och den internationella harmoniseringskonferensens (ICH) riktlinjer. Produktkvaliteten betraktas som tillfredsställande.

Kliniska aspekter

Innehavaren av godkännande för försäljning har lämnat in små kliniska provningar som utfördes som del av den initiala kliniska utvecklingen av oralt och parenteralt amoxicillin, flera kliniska studier som utförts sedan dess, främst av oberoende forskningsgrupper och individer och studier som publicerats i litteraturen i sakkunnigbedömda tidskrifter till stöd för den föreslagna harmoniserade produktinformationen.

Innehavaren av godkännande för försäljning har beaktat den aktuella uppsättningen data, rekommendationerna från de senaste faktabaserade och samstämmiga europeiska eller nationella kliniska riktlinjerna om förskrivning till stöd för användningen av amoxicillin vid de sökta indikationerna samt

CHMP:s riktlinje om utvärdering av läkemedel indicerade för behandling av bakteriella infektioner och dess tillägg (CPMP/EWP/558/95 rev 2 och EMA/CHMP/351889/2013). Innehavaren av godkännande för försäljning beaktade även riktlinjerna för produktresuméer och genomförde den aktuella QRD-mallen. CHMP granskade samtliga data och rådfrågade sin arbetsgrupp för infektionssjukdomar (jämförelseläkemedlen Diseases Working Party) angående den föreslagna harmoniserade produktinformationen. Nedan sammanfattas de huvudsakliga ämnen som diskuterades för harmoniseringen av produktresuméns olika avsnitt.

Avsnitt 4.1 – Terapeutiska indikationer

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog en harmoniserad uppsättning indikationer för de olika indikationer som godkänts i produktresuméerna, men dessa beaktades inte vid godkännandet av enstaka breda indikationer (t.ex. infektioner orsakade av amoxicillinkänsliga organismer). Tidigt i förfarandet föreslog innehavaren av godkännande för försäljning att vissa indikationer där amoxicillin inte längre anses lämpligt borde tas bort och de diskuteras därför inte i rapporten. I dessa ingick bronkit, akut lungsjukdom, uretrit, gonokockinfektion, manliga könsinfektioner, gonorré, enterit med bakteriemi och intraabdominella infektioner såsom peritonit, kolecystit och akut kolangit, allvarliga infektioner orsakade av *Haemophilus influenzae*. I CHMP:s riktlinjer anges att indikationerna ska beskriva de specifika slagen av kliniska infektioner där nytta-riskförhållandet betraktas som gynnsamt, och därför kan inte indikationer såsom övre eller nedre luftvägsinfektioner längre godtas och innehavaren av godkännande för försäljning har specificerat dessa närmare. För att främja en ansvarsfull användning av antibakteriella läkemedel och uppmärksamma förskrivare på eventuellt befintliga nationella eller lokala riktlinjer och ståndpunkter om hur antibakteriella läkemedel bör användas kommer följande mening att ingå för alla indikationer i detta avsnitt: *"De officiella riktlinjerna för korrekt användning av antibakteriella medel ska beaktas"*. Dessutom har en korshänvisning till avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1 lagts till i början av avsnittet, särskilt för att betona att *"amoxicillin är inte lämpligt som behandling av vissa typer av infektioner såvida inte patogenen redan är dokumenterad och känd som känslig eller det finns en mycket hög sannolikhet för att patogenen skulle vara känslig för behandling med amoxicillin"*.

Övre luftvägsinfektioner

Indikationen "övre luftvägsinfektioner" är godkänd i alla länder där Amoxil är godkänt för försäljning, men en sådan allmän indikation är inte längre godtagbar och CHMP accepterade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om att ersätta den med specifika villkor enligt nedan.

Akut bakteriell sinusit (ABS) - orala beredningar

Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram ett antal kliniska studier på vuxna och barn utförda mellan 1986 och 1999 där amoxicillin jämfördes med placebo eller andra antibiotika, samt rekommendationer från grupper för riktlinjer och metaanalys till stöd för användningen av amoxicillin hos vuxna och barn med sinusit. Behandling med amoxicillin gav i allmänhet höga kliniska och bakteriologiska svarsfrekvenser (omkring 90 procent), med en effekt som liknar de jämförelsemedel som är antibiotika. CHMP ansåg att amoxicillin förblir en effektiv behandling för akut bakteriell sinusit.

Akut otitis media (AOM) - orala beredningar

Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram kliniska pediatrika studier utförda mellan 1986 och 2005, däribland jämförande provningar med makrolider och cefalosporiner samt rekommendationer från olika grupper för behandlingsriktlinjer baserade i USA och i EU till stöd för användningen av amoxicillin vid "akut otitis media". Vid användning av olika doseringsscheman mellan 40 mg/kg/dag och 90 mg/kg/dag sågs effekter på omkring 90 procent i de flesta provningar. Även om det finns en brist på kliniska studier på vuxna patienter med AOM ansågs det, efter att likheten i bakteriologisk etiologi och patogenes för vuxna patienter med sinusit och AOM beaktats, att de kliniska uppgifterna som visade att amoxicillin är en effektiv behandling vid ABS kan extrapoleras till stöd för effekten av amoxicillin vid

behandling av vuxna patienter med AOM. CHMP ansåg att amoxicillin är ett lämpligt behandlingsalternativ för AOM hos både vuxna och barn.

Akut streptokocktonsillit och -faryngit – orala beredningar

Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram kliniska studier på vuxna och barn utförda mellan 1993 och 2008 samt rekommendationer från olika grupper för behandlingsriktlinjer till stöd för användningen av amoxicillin vid tonsillit och faryngit, särskilt orsakat av grupp A beta-hemolytiska streptokockinfektioner (GABHS). När olika doseringsscheman användes sågs effektfrekvenser på omkring 90 procent i de flesta av prövningarna, där effekten var jämförbar med jämförelseläkemedlen. Flera nationella riktlinjer och internationella organisationer, t.ex. Världshälsoorganisationen, rekommenderar amoxicillin antingen som första eller andra linjens behandling för streptokockfaryngit. Det var därför CHMP:s uppfattning att amoxicillin förblir ett giltigt behandlingsalternativ vid denna indikation.

Allvarliga infektioner i öron, näsa och hals (såsom mastoidit, peritonsillära infektioner, epiglottit och sinusit när de åtföljs av svåra systemiska tecken och symtom) - parenteral beredning

Den ökande resistensen mot amoxicillin hos *H. influenzae* och *M. catarrhalis* (genom β -laktamasproduktion) och *S. pneumoniae* och *H. influenzae* (genom förändringar i proteinbindningsstället) gjorde att risken för sviktande behandling ökade, varför amoxicillin inte bör användas som empirisk behandling vid dessa infektioner. CHMP ansåg att organismens känslighet för amoxicillin bör bekräftas genom laboratorieresultat innan behandling med amoxicillin inleds och begärde att en varning om detta förs in i avsnitt 4.4 (med korshänvisning i 4.1). CHMP fann att den parenterala administreringsvägen var tillräcklig för allvarligare infektioner i öron, näsa och hals.

Nedre luftvägsinfektioner

Indikationen "nedre luftvägsinfektioner" är godkänd i alla länder där Amoxil är godkänt för försäljning, men en sådan allmän indikation är inte längre godtagbar och CHMP accepterade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om att ersätta den med specifika villkor enligt nedan.

Akuta exacerbationer av kronisk bronkit – alla beredningar

Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram sju kliniska studier utförda mellan 1989 och 2001 samt rekommendationer från olika grupper för behandlingsriktlinjer till stöd för användningen av amoxicillin vid akuta exacerbationer av kronisk bronkit. I kliniska prövningar befanns amoxicillin vid en dos som antingen var 1000 mg två gånger om dagen eller 500 mg två gånger om dagen eller tre gånger om dagen att ha liknande svarsfrekvenser som jämförelseläkemedlen (lyckade kliniska och mikrobiologiska resultat hos ≥ 81 procent respektive ≥ 85 procent av patienterna). Många nationella och europeiska riktlinjer rekommenderar amoxicillin som ett av flera behandlingsalternativ för akuta exacerbationer av kronisk bronkit hos vuxna patienter med förhöjd dyspné, sputummängd och sputumpus vid exacerbationer hos patienter med allvarlig kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Därför ansåg CHMP att denna indikation var adekvat.

Samhällsförvärd pneumoni – alla beredningar

Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram kliniska studier på vuxna och barn utförda mellan 1992 och 2008, samt rekommendationer från olika grupper för behandlingsriktlinjer till stöd för användningen av amoxicillin vid samhällsförvärd pneumoni. Behandling med oralt amoxicillin vid en dos på 1000 mg tre gånger om dagen eller 500 mg tre gånger om dagen i 7 till 10 dagar gav liknande resultat som andra antibiotika med kliniska svarsfrekvenser på mellan 86 procent och 90 procent och bakteriologiska svarsfrekvenser på mellan 82 procent och 92 procent. I de inlämnade pediatrika studierna visade amoxicillin sig ha en jämförbar effekt med jämförelseläkemedlen och svarsfrekvenser som var jämförbara med frekvenserna hos vuxna, där en högre effekt sågs med de högre doserna. Användningen av parenteral beredning uppvisade liknande resultat som den orala beredningen. Användningen av amoxicillin vid behandling av luftvägsinfektioner återspeglas dessutom i många

nationella och europeiska riktlinjer som rekommenderar empirisk behandling med amoxicillin vid samhällsförvärd pneumoni hos vuxna och barn. CHMP ansåg att dessa studier visade att amoxicillin fortsätter att vara en effektiv behandling för samhällsförvärd pneumoni.

Urogenitalinfektioner

Indikationen "urogenitalinfektioner" är godkänd i alla länder där Amoxil är godkänt för försäljning, men bara 7 använde denna allmänna indikation. CHMP accepterade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning när det angavs på rätt sätt efter infektionsstället för orala och parenterala beredningar enligt nedan.

Akut cystit, asymtomatisk bakteriuri vid graviditet och akut pyelonefrit – alla beredningar

Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram kliniska studier på barn och vuxna, däribland gravida kvinnor, utförda mellan 1973 och 1993 med oralt och parenteralt amoxicillin samt rekommendationer från olika grupper för behandlingsriktlinjer till stöd för användningen av amoxicillin vid dessa indikationer. I allmänhet var läkningsgraderna lägre än vid andra indikationer, med en hög incidens av återfall och recidiv. Högre läkningsgrader sågs dock vid längre behandlingstider (7-10 dagar) och när de orsakande organismerna var känsliga för amoxicillin. Ingen av de kliniska prövningarna vid denna indikation är nyligen utförda, men ett antal aktuella kliniska riktlinjer rekommenderar användningen av amoxicillin vid indikationen urinvägsinfektioner. CHMP ansåg därför att denna indikation kunde godtas för amoxicillin men begärde med tanke på de allt högre resistenserna att korshänvisning görs till ytterligare information i avsnitt 4.4 vad gäller att patogenen måste vara känd eller starkt misstänkas för att vara känslig för amoxicillin innan behandling inleds.

Kvinnliga genitala infektioner – parenteral beredning

Infektionerna i det kvinnliga fortplantningssystemet är både etiologiskt och kliniskt skiftande. Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram sex kliniska prövningar utförda mellan 1975 och 1986 samt en mer aktuell granskning av antibiotika vid infektion postpartum. Trots att de inlämnade beläggen inte är helt aktuella, visar de att amoxicillin har använts för att behandla många olika genitala infektioner hos kvinnor med varierande resultat. När de olika infektionsställena beaktas finns det dock inte tillräckligt med data som stödjer dessa potentiala indikationer. Aktuella riktlinjer stödjer heller inte användningen av amoxicillin vid genitala infektioner såsom inflammation i lilla bäckenet (PID, pelvic inflammatory disease) eller vaginos, där andra antibiotika rekommenderas. CHMP ansåg därför att denna indikation inte längre var relevant för amoxicillin och bör tas bort från produktinformationen i alla medlemsstater.

Gastrointestinala infektioner

Tyfoid- och paratyfoidfeber – orala beredningar

Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram fyra kliniska prövningar som jämförde effekten av oralt amoxicillin med kloramfenikol eller ampicillin hos vuxna och barn. Dessutom lade innehavaren av godkännande för försäljning fram en öppen studie på 30 vuxna som jämförde amoxicillin (1 g amoxicillin fyra gånger om dagen) med kloramfenikol (1 g tre gånger om dagen fram till febernedgång följt av 500 mg fyra gånger om dagen i en vecka), en studie som jämförde effekten av 3 g oralt amoxicillin dagligen med 2 g oralt amoxicillin administrerat med 1 g probenecid hos 8 patienter och två öppna, icke-jämförande studier på 12 och 7 patienter som gav ytterligare stöd för användning vid denna indikation. CHMP fann att fluorokinoloner allmänt betraktas som optimala vid behandling av tyfoidfeber hos vuxna, men att amoxicillin förblir ett lämpligt alternativ för behandling av tyfoidfeber i områden med utbredd fluorokinolon-resistens. Innehavaren av godkännande för försäljning har lämnat in ett begränsat antal studier, med dessa påvisar effekten av amoxicillin när bakteriens känslighet är känd. Dessutom rekommenderas amoxicillin som ett behandlingsalternativ i flera aktuella kliniska riktlinjer. Amoxicillin bör inte användas som empirisk behandling vid denna indikation, men CHMP drog slutsatsen att indikationen bör kvarstå med en korshänvisning till avsnitt 4.4.

Hud- och mjukdelsinfektioner (SSTI)

(Svår) tandabscess med cellulitutbredning – alla beredningar

Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram fem randomiserade dubbelblinda provningar utförda mellan 1981 och 1989 som jämförde effekten av amoxicillin med andra antibiotika, en öppen studie, nio icke-jämförande studier och en granskning av patienter med olika akuta hudinfektioner. Innehavaren av godkännande för försäljning lade dessutom fram fyra kliniska studier utförda mellan 1990 och 2005 på patienter med dentoalveolära abscesser av olika svårighetsgrad och en resultatgranskning för att bestämma påverkan av olika antibiotikabehandlingar på behandlingsresultatet för akut dentoalveolär infektion. Behandlingen av akuta hudinfektioner var effektiv hos omkring 60-90 procent av patienterna beroende på studien. Amoxicillin kan vara ett alternativ vid dessa indikationer, men eftersom de flesta av fallen skulle orsakas av *staphylococci* eller *streptococci*, skulle medel med bredare aktivitetsspektrum krävas. Aktuella riktlinjer (Public Health England guideline 2015, jämförelseläkemedlen Diseases Society of America guidelines 2014 samt Surgical Society Infections guideline 2011) rekommenderar andra antibiotika än amoxicillin för behandling av de flesta hud- och mjukdelsinfektioner. Därför ansåg CHMP att denna indikation inte längre var lämplig för amoxicillin. Amoxicillin ensamt eller i kombination med metronidazol befanns dock vara effektivt vid behandlingen av allvarliga tandinfektioner i flera studier utförda mellan 1990 och 2005. Dessutom rekommenderar flera riktlinjer användningen av amoxicillin som förstahandsval vid dessa infektioner. CHMP ansåg därför att indikationen "*tandabscess med cellulitutbredning*" för den orala beredningen och "*svår tandabscess med cellulitutbredning*" för den parenterala beredningen var godtagbar.

Andra infektioner

Infektioner i ledproteser – alla beredningar

Det finns få väl utformade, randomiserade, kontrollerade provningar på patienter som jämför effekten av olika antibiotika. Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram två små kliniska provningar och fem retrospektiva fallstudier samt granskningar och riktlinjer. Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll data som visar på en adekvat penetration av amoxicillin i benvävnad, också när vävnaden är infekterad och farmakokinetiska/farmakodynamiska data stödjer användningen av amoxicillin vid dessa tillstånd, men de kliniska beläggen är mycket begränsade. De få studier som lagts fram täcker olika tillstånd, vilket ytterligare minskar beläggen till stöd för varje tillstånd. I vissa studier användes amoxicillin dessutom som uppföljningsterapi efter intravenös användning av andra antibiotika. Flera retrospektiva studier pekar dock mot en god effekt vid behandlingen av infektioner i ledproteser. Då det inte finns många riktlinjer för denna typ av infektion rekommenderar flera forskningsinstitutioner amoxicillin som förstahandsbehandling. Därför fann CHMP att denna specifika indikation var godtagbar.

Behandling och profylax av endokardit – alla beredningar

Mycket få randomiserade provningar har utvärderat effekten av antibiotikaprofylax vid infektiös endokardit. Innehavaren av godkännande för försäljning lade fram många olika icke-kliniska studier utförda mellan 1983 och 2007 som bedömde effekten av amoxicillin vad gäller att förhindra och behandla endokardit i djurmodeller. Dessutom lade innehavaren av godkännande för försäljning fram tre studier om effekten av amoxicillin när det gäller att förhindra bakteriemi efter tandextraktioner, en öppen studie och två fallstudier av amoxicillin vid behandling av endokardit. Samtidigt som dessa kliniska data är begränsade, ger de stöd för effekten av amoxicillin när det gäller att förhindra bakteriemi liksom vid behandling av infektiös endokardit. Dessutom lade innehavaren av godkännande för försäljning fram data från erkända djurmodeller till stöd för indikationen för profylax och behandling. Nyligen uppdaterade internationella riktlinjer stödjer användningen av amoxicillin vid profylax av infektiös endokardit för patienter som löper högre risk. Flera nationella riktlinjer stödjer användningen av amoxicillin, inräknat som förstahandsval, för behandling och profylax av endokardit. Därför ansåg CHMP att profylaxindikationen fortsätter att vara lämplig för alla beredningar. Till följd av tillståndets svårighetsgrad och i överensstämmelse med riktlinjerna från European Society of Cardiology (ESC), American Heart

Association (AHA), British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) samt British Cardiac Society (BCS) ansåg dock CHMP att bara den parenterala beredningen var användbar vid behandling av endokardit och begärde att indikationen tas bort från den orala beredningen.

Helicobacter pylori-eliminering – orala beredningar

Innehavaren av godkännande för försäljning har lämnat in ett antal kontrollerade kliniska prövningar på vuxna och barn med amoxicillin i allmänhet gällande trippelterapi som första linjens (9 prövningar inräknat en specifikt på barn och en metaanalys av 22 studier), andra linjens (4 prövningar) och i mindre grad tredje linjens (1 prövning) behandling, med ytterligare stöd av okontrollerade studier. Amoxicillin i trippelterapi uppnådde elimineringsfrekvenser på omkring 80–85 procent i de olika framlagda studierna. Vidare rekommenderas amoxicillin i flera riktlinjer (t.ex. American College of Gastroenterology, National Institute for Health and Care Excellence) i kombination med en protonpumpshämmare och klaritromycin. CHMP fann att effekten av amoxicillin vid trippelterapi för *Helicobacter pylori*-eliminering hade adekvat påvisats hos vuxna och barn, som första linjens behandling eller som akutbehandling.

Lymes sjukdom – alla beredningar

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in resultaten av sex randomiserade kontrollerade prövningar som jämförde amoxicillin ensamt eller i kombination med probenecid 500 mg tre gånger om dagen med andra antibiotika och placebo, samt en observationell kohortstudie utförd på barn och vuxna mellan 1989 och 2008 med amoxicillin, samtliga vid behandling av typ I Lymes sjukdom (erythema migrans). Då det är brist på kliniska studier som utvärderar antibiotikabehandling vid sena stadier av Lymes sjukdom, tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning tre studier som undersökte effekten av amoxicillin vid behandling av stadierna II/III av Lymes sjukdom. Effektfrekvenserna för amoxicillin var omkring 80 procent, vilket är jämförbart med de olika aktiva kontroller som användes i de framlagda studierna. Vidare nämns behandling med amoxicillin i flera europeiska nationella och paneuropeiska samstämmiga och faktabaserade riktlinjer och för Lymes sjukdom inräknat disseminerad Lymes sjukdom och Lymes artrit. CHMP fann att denna indikation understöddes av lämpliga data.

Bakteriell meningit - Parenteral beredning

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in farmakodynamiska och farmakokinetiska data i djurmodeller (en studie på råttor och en annan på kaniner), barn (fem studier) och vuxna (två studier) som visade på en god penetration av amoxicillin i cerebrospinalvätskan (CSF). Dessutom lämnade innehavaren av godkännande för försäljning in resultaten av flera små kliniska prövningar på barn och vuxna liksom fallstudier som stödjer effekten av amoxicillin vid behandling av bakteriell meningit. De inlämnade uppgifterna visar på en god penetration av amoxicillin i meningerna när dessa är inflammerade, hos både barn och vuxna. Det finns en brist på kliniska prövningar av god kvalitet, men de få kontrollerade och okontrollerade studierna påvisar effekten av amoxicillin vid behandling av bakteriell meningit, särskilt när det är känt att patogenen är känslig för amoxicillin. Med tanke på att meningit är en relativt sällsynt infektion och att många riktlinjer rekommenderar användningen av amoxicillin vid meningit, fann CHMP att de inlämnade uppgifterna tagna tillsammans stödjer användningen av amoxicillin vid denna indikation.

Bakteriemi i samband med eller som misstänks vara förknippad med någon av ovanstående infektioner – parenteral beredning

Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll data som visade att amoxicillin uppnår god vävnadspenetration och har använts vid behandling av bakteriemi, förknippad med ett antal av dess godkända indikationer. Enligt många granskningar och rekommendationer i litteraturen, tillsammans med samstämmiga och faktabaserade behandlingsriktlinjer anses dessutom att amoxicillin är ett viktigt behandlingsalternativ vid behandling av bakteriell meningit hos vuxna och barn. Med tanke på den fleråriga användningen av amoxicillin och att det är indicerat för användning vid många olika infektioner ansåg CHMP, i överensstämmelse med tillägget till riktlinjen för utvärdering av läkemedel indicerade för

behandling av bakteriella infektioner (EMA/CHMP/351889/2013) att den föreslagna indikationen, utifrån de tillgängliga uppgifterna, var adekvat motiverad.

Avsnitt 4.2 – Dosering och administreringsätt

Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog harmoniserade doseringsrekommendationer utifrån de doser som studerades i kliniska prövningar och som stöds av farmakodynamiska och farmakokinetiska data och följer internationella, europeiska och nationella riktlinjer. Variabiliteten mellan medlemsstater som är kopplad till den rådande nivån av bakgrundsresistens återspeglas i dessa rekommendationer. De doser som rekommenderas i olika nationella produktresuméer för vuxna och barn över 40 kg varierar mellan 250 mg och 1 mg tre gånger om dagen, vilket uttrycks på olika sätt och täcks av den föreslagna harmoniserade doseringen. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att de pediatrika doseringsrekommendationerna harmoniseras med den vanligast godkända mg/kg-dosen (40–90 mg/kg/dag i delade doser).

Många kliniska prövningar har visat att amoxicillin är lika effektivt och vältolererat när den totala dagliga dosen delas i två doser som när den delas i tre doser. Baserat på dess farmakokinetik ges vanligtvis den totala dagliga rekommenderade mängden i tre delade doser. I vissa patientgrupper (särskilt hos spädbarn och barn) kan tillförsel av läkemedel var 8:e timme orsaka vissa problem med efterlevnaden (compliance). Därför har dessa två möjliga doseringsscheman återgetts så att förskrivaren kan skraddarsy doseringsschemat efter patientens behov och förbättra patientens compliance.

I överensstämmelse med riktlinjen för utvärdering av läkemedel indicerade för behandling av bakteriella infektioner (CPMP/EWP/558/95 rev 2) ombads innehavaren av godkännande för försäljning lämna in doseringsschemat och längden på behandlingskurer i tabell efter indikation. Dessa tabeller föregås av allmänna rekommendationer om faktorer som bör övervägas under valet av dos och längd på behandlingen, med en korshänvisning till 4.4 och följt av en hänvisning till behandlingsriktlinjer som ska beaktas vid val av dosering.

Separata doseringsrekommendationer tillhandahålls för de orala, parenterala och intramuskulära beredningarna för vuxna och barn över 40 kg, för barn under 40 kg, för patienter med nedsatt njurfunktion inräknat de som genomgår hemodialys. För de parenterala och intramuskulära beredningarna ges dessutom ytterligare doseringsrekommendationer för nyfödda över 4 kg upp till 3 månader och prematura nyfödda som väger under 4 kg.

Avsnitt 4.3 – Kontraindikationer

Endast kontraindikationerna gällande överkänslighet mot den aktiva substansen (eller något penicillin och betalaktammedel) och hjälpämnen har harmoniserats. I ett fåtal medlemsstater fanns andra kontraindikationer hos patienter med infektiös mononukleos, i kombination med metotrexat och hos patienter med akut lymfatisk leukemi. CHMP ansåg att riskerna i samband med dessa hade tillräckligt hanterats genom formuleringen i andra avsnitt av produktinformationen och tog bort dessa från detta avsnitt.

Avsnitt 4.4 - Varningar och försiktighet

Flera varningar fanns i samtliga medlemsstater (eller samtliga utom en) med små avvikelser i formuleringen (överkänslighetsreaktioner, nedsatt njurfunktion, kristalluri, hudreaktioner (inräknat hos patienter med infektiös mononukleos, blodförtunnande läkemedel), överväxt av okänsliga mikroorganismer, långvarig behandling), och det harmoniserade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning ansågs godtagbart. Det föreslogs även att en harmoniserad formulering av varningen gällande den potentiella interferensen med diagnostiska tester, som redan finns i 5 medlemsstater, bör implementeras i samtliga medlemsstater, vilket godtogs. Flera yttranden i vissa

medlemsstater om viktig information om hjälpämnen (natrium, aspartam, natriumbenzoat, laktos och sorbitol) harmoniserades även. CHMP begärde att varningen i en medlemsstat om att potentiella anfall kan inträffa hos patienter som behandlas med höga doser eller som tidigare haft njurinsufficiens eller kramp, behandlad epilepsi och meningealskada, ska stå kvar eftersom relaterade oönskade upplevelser såsom myoklon aktivitet och anfall har rapporterats med betalaktamantibiotika. Risken för Jarisch-Herxheimer-reaktion när amoxicillin används vid behandling av Lymes sjukdom togs även med i den harmoniserade produktinformationen. Med tanke på specifika mikroorganismers resistensfrekvens begärdes även att en allmän varning mot användning av amoxicillin för behandling av vissa typer av infektion tas med, såvida inte patogenen redan är dokumenterad och känd som känslig eller det finns en mycket hög sannolikhet för att den är känslig, tillsammans med en korshänvisning till avsnitt 5.1 för närmare uppgifter om de specifika patogenerna.

Avsnitt 4.5 – Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De flesta av de befintliga yttrandena om interaktioner i medlemsstaterna ansågs vara understödda (probenecid, allopurinol, tetracykliner, orala antikoagulantia, metotrexat) och den föreslagna harmoniserade ordalydelsen från innehavaren av godkännande för försäljning godtogs av CHMP. Den möjliga interaktionen med orala antikonceptionsmedel genom en effekt på tarmflora togs bort, i linje med den aktuella rekommendationen från samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)) att ta bort denna interaktion från produktinformationen till många antibiotika inräknat amoxicillin (CMDh/326/2015, Rev.0). Plasmakoncentrationen av sulfasalazin kan reduceras med aminopenicilliner, men studier stödjer inte denna effekt för amoxicillin och inga relevanta rapporter identifierades i säkerhetsdatabasen till innehavaren av godkännande för försäljning, och därför ansågs det att detta yttrande kunde tas bort. Interaktionen med testresultat flyttades till avsnitt 4.4 i överensstämmelse med riktlinjen för produktresuméer.

Avsnitt 4.6 – Fertilitet, graviditet och amning

Innehållet i detta avsnitt var detsamma inom medlemsstaterna, med den använda formuleringen varierade något. Tillgängliga data från djur och människa tyder inte på någon reproduktionstoxicitet. Den föreslagna formuleringen från innehavaren av godkännande för försäljning godtogs med mindre förtydliganden och man begärde att tillgänglig information om effekten på fertiliteten skulle ingå.

Avsnitt 4.7 – Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Genomgående inom medlemsstaterna återspeglar informationen i detta avsnitt att amoxicillin inte påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I överensstämmelse med riktlinjen för produktresuméer listas i detta avsnitt de oönskade händelser som ändå kan inträffa och som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner: detta godtogs av CHMP.

Avsnitt 4.8 – Biverkningar

I överensstämmelse med riktlinjen för produktresuméer och QRD-mallen har innehavaren av godkännande för försäljning listat biverkningarna från kliniska studier och övervakning efter godkännande för försäljning med amoxicillin, sorterade efter MedDRA-klassificeringen av organsystem.

Avsnitt 4.9 – Överdoser

CHMP accepterade förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om en harmoniserad formulering, inräknat information om möjliga gastrointestinala symtom, kristalluri, med tillägget av den

potentiella risken för anfall. Risken för fällning i blåskatetern med den parenterala beredningen togs även med.

Avsnitt 5.1 – Farmakodynamiska egenskaper

Formuleringen om farmakoterapeutisk grupp, verkningsmekanism och ATC-kod harmoniserades. Listan över organismer som är känsliga för amoxicillin uppdaterades. Brytpunktstabellen uppdaterades baserat på EUCAST (version 4) av den 1 januari 2014. Dessutom harmoniserades verkningsmekanismen.

Avsnitt 5.2 – Farmakodynamiska egenskaper

Innehavaren av godkännande för försäljning uppdaterade avsnittet i överensstämmelse med riktlinjen för produktresuméer, vilket godtogs av CHMP.

Avsnitt 5.3 – Prekliniska säkerhetsuppgifter

Då detta avsnitt inte ingick i nationella produktresuméer, accepterade CHMP med mindre modifieringar förslaget från innehavaren av godkännande för försäljning om en allmän formulering med beaktande av produktresumén till den fasta kombinationen amoxicillin/klavulan-produktresumén (EMA/H/A-30/979).

Andra avsnitt av produktresumén

Andra avsnitt av produktresumén har uppdaterats i linje med deras respektive harmoniserade dokumentation om kvalitet som tillhandahålls i modul 3 och i linje med den aktuella QRD-mallen. Avsnitt 1, 6.3 och 6.4 har bara delvis harmoniserats eftersom det anses att dessa bör anpassas nationellt.

Märkning

Ändringar som infördes i produktresumén återgavs genomgående i märkningen, men de flesta avsnitt lämnades kvar för att slutföras nationellt.

Bipacksedel

Bipacksedeln ändrades i enlighet med de föreslagna ändringarna av produktresumén. Dessutom infördes mindre redaktionella ändringar för att förbättra läsbarheten. Ett användartest och överbryggande rapporter eller motivering för att inte tillhandahålla något av dessa lämnades in för bipacksedeln till de olika beredningarna och ansågs godtagbara av CHMP.

Skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG
- Kommittén har beaktat de identifierade avvikelserna för Amoxil och associerade namn, för indikationer, dosering, kontraindikationer, varningar och försiktighet, samt de återstående avsnitten av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- Kommittén har granskat de uppgifter som innehavaren av godkännande för försäljning lämnade in till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen, inräknat kliniska prövningar, öppna studier, litteraturstudier och granskningar samt faktabaserade och

samstämmiga riktlinjer. Vidare har kommittén beaktat rådet från arbetsgruppen för infektionssjukdomar.

- Dessutom har kommittén granskat den dokumentation som lämnades in av innehavaren av godkännande för försäljning till stöd för den föreslagna harmoniserade dokumentationen om kvalitet (modul 3).
- Kommittén samtyckte till harmoniseringen av produktresumén, märkningen, bipacksedeln och dokumentationen om kvalitet i modul 3 som föreslogs av innehavarna av godkännande för försäljning.

CHMP rekommenderade ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III för Amoxil och associerade namn (se bilaga I).

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Amoxil och associerade namn fortfarande är positivt, förutsatt att de överenskomna ändringarna införs i produktinformationen.