Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Amoxil e denominazioni associate (vedere Allegato I)

Amoxil contiene amoxicillina (come amoxicillina sodica o amoxicillina triidrato), un antibiotico beta-lattamico, batteriolitico, a moderato spettro, usato per il trattamento di infezioni batteriche causate da microrganismi sensibili. Amoxicillina esercita il suo effetto attraverso l'inibizione delle transpeptidasi, proteine leganti la penicillina, interrompendo il legame crociato con il peptidoglicano nella sintesi della parete cellulare degli organismi sia Gram-negativi sia Gram-positivi. Il peptidoglicano è un componente strutturale integrante della parete della cellula batterica e serve a mantenere la forma e l'integrità della cellula. L'inibizione della sintesi del peptidoglicano provoca l'indebolimento della struttura, di solito seguito da lisi cellulare e morte batterica.

Amoxil è indicato negli adulti e nei bambini per il trattamento per via orale e parenterale di molte infezioni comuni, tra cui quelle a carico delle ossa/articolazioni, cute/tessuti molli e dell'apparato urinario, respiratorio, gastrointestinale e genitale.

Il primo medicinale contenente amoxicillina è stato autorizzato nel 1972 e da allora Amoxil è autorizzato nell'UE tramite procedure nazionali. Attualmente è autorizzato in 12 Stati membri dell'Unione europea (UE). Amoxil è approvato per l'immissione in commercio in Europa in 17 diverse formulazioni: due dosaggi di capsule (250 mg e 500 mg), due dosaggi di compresse dispersibili (750 mg e 1 g), quattro dosaggi di polvere per sospensione orale (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), quattro dosaggi di polvere per sospensione orale in bustine (250 mg, 500 mg, 1 g e 3 g) e quattro dosaggi da 125 mg/1,25 ml di polvere per soluzione iniettabile o infusione per via endovenosa o intramuscolare (e.v./i.m.) o entrambe (250 mg (endovenosa o intramuscolare (e.v./i.m.), 500 mg (e.v./i.m.), 1 g (e.v./i.m. e i.m.) e 2 g (e.v.).

A causa delle divergenze a livello di decisioni nazionali adottate dagli Stati membri riguardo all'autorizzazione dei succitati medicinali (e denominazioni associate), la Commissione europea ha notificato all'Agenzia europea per i medicinali un deferimento ufficiale ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE, al fine di appianare dette divergenze tra le informazioni sul prodotto autorizzate a livello nazionale e quindi armonizzarle in tutta l'UE.

Anche l'armonizzazione della documentazione sulla qualità (modulo 3) è stata oggetto della presente procedura, su richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Aspetti qualitativi

Il fascicolo armonizzato è stato fornito per il principio attivo (amoxicillina sodica e amoxicillina triidrato) e per le diverse formulazioni del prodotto finito contenente questo principio. In conseguenza di questa procedura di armonizzazione, il modulo 3 è stato sostanzialmente aggiornato e rivisto, con l'inserimento dei dati resisi disponibili negli anni successivi alla prima autorizzazione all'immissione in commercio. La fabbricazione e il controllo sia del principio attivo sia del prodotto finito sono conformi alle linee guida del CHMP e della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (ICH). La qualità del prodotto è considerata soddisfacente.

Aspetti clinici

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato sperimentazioni cliniche di piccole dimensioni, condotte nell'ambito dello sviluppo clinico iniziale di amoxicillina orale e parenterale, numerosi studi clinici eseguiti da allora, per lo più da gruppi di ricerca e soggetti indipendenti e studi pubblicati in letteratura su riviste sottoposte a revisione paritaria, a sostegno delle informazioni sul prodotto armonizzate proposte. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha preso in considerazione l'insieme di dati attuali, le raccomandazioni scaturite dalle recenti linee guida europee e

nazionali sulla prescrizione clinica, di consenso o basate su prove, a sostegno dell'uso di amoxicillina nelle indicazioni dichiarate, nonché le linee guida del CHMP sulla valutazione dei medicinali indicati per il trattamento delle infezioni batteriche e relativo addendum (CPMP/EWP/558/95 rev 2 ed EMA/CHMP/351889/2013). Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha preso in esame anche le linee guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto e ha rispettato il formato QRD attuale. Il CHMP ha riesaminato la totalità dei dati e ha consultato il suo gruppo di lavoro sulle malattie infettive, in merito alle informazioni sul prodotto armonizzate proposte. Di seguito sono riassunti i principali punti trattati per l'armonizzazione dei diversi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Paragrafo 4.1 - Indicazioni terapeutiche

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una serie di indicazioni armonizzate riguardo alla diversa indicazione autorizzata negli Stati membri; tuttavia, quando erano state approvate indicazioni generali singole (ad es. infezioni da organismi sensibili ad amoxicillina), queste non sono state tenute in considerazione. Nelle prime fasi della procedura, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di eliminare alcune indicazioni in cui amoxicillina non è più ritenuta idonea e che, pertanto, non sono oggetto di discussione nella relazione. Tra queste figuravano: bronchite, pneumopatia acuta, uretrite, infezione gonococcica, infezioni del tratto genitale maschile, gonorrea, enterite con batteriemia e infezioni intra-addominali, quali peritonite, colecisti e colangite acuta, infezioni gravi causate da *Haemophilus influenzae*. In sintonia con le linee guida del CHMP, le indicazioni devono descrivere le specifiche tipologie di infezioni cliniche per le quali il rapporto rischi/benefici è considerato favorevole; pertanto, indicazioni quali infezioni delle vie respiratorie superiori o inferiori non sono più accettabili e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio le ha ulteriormente specificate. Per tutte le indicazioni, al fine di incoraggiare l'uso responsabile di agenti antibatterici, e di invitare i medici prescrittori a tenere nota delle linee guida e dei pareri nazionali o locali esistenti sulla modalità di impiego degli agenti antibatterici, in questo paragrafo è stata inserita la frase seguente: "*Si devono considerare le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici*". Inoltre, all'inizio di questo paragrafo è inserito un rimando ai paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1, in particolare per evidenziare che "*amoxicillina non è adatta al trattamento di alcuni tipi di infezione, a meno che la sensibilità del patogeno non sia già nota e documentata o vi sia una probabilità molto elevata che il patogeno sia adatto al trattamento con amoxicillina*".

Infezione delle vie respiratorie superiori

L'indicazione "*infezione delle vie respiratorie superiori*" è approvata in tutti i paesi in cui Amoxil ha un'autorizzazione all'immissione in commercio; tuttavia, tale indicazione generale non è più accettabile e il CHMP ha accolto la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di sostituirla con i termini specifici descritti di seguito.

<u>Sinusite batterica acuta (ABS) - formulazioni orali</u>

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una serie di studi clinici condotti in adulti e bambini tra il 1986 e il 1999, che hanno confrontato amoxicillina con placebo o altri antibiotici, nonché raccomandazioni derivate da gruppi per la definizione di linee guida e meta-analisi, che corroborano l'uso di amoxicillina negli adulti e nei bambini con sinusite. Il trattamento con amoxicillina ha prodotto in genere tassi di risposta clinica e batteriologica elevati (intorno al 90%), con un efficacia pari a quella degli antibiotici di confronto. Secondo il parere del CHMP, amoxicillina rimane un trattamento efficace per la sinusite batterica acuta.

<u>Otite media acuta (AOM) - formulazioni orali</u>

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato studi clinici in soggetti pediatrici, condotti tra il 1986 e il 2005, incluse sperimentazioni comparative con macrolidi e cefalosporine, nonché raccomandazioni di vari gruppi per la definizione di linee guida di trattamento, con sede negli Stati Uniti e

nell'UE, che sostengono l'uso di amoxicillina nell'"*otite media acuta*". L'uso di vari regimi posologici da 40 mg/kg/die a 90 mg/kg/die ha dimostrato tassi di efficacia di circa il 90% nella maggior parte delle sperimentazioni. Nonostante la scarsità di studi clinici in pazienti adulti con AOM, tenendo conto della similarità nell'eziologia batteriologica e nella patogenesi tra la sinusite degli adulti e l'AOM, si è ritenuto di poter estrapolare i dati clinici che dimostrano l'efficacia del trattamento con amoxicillina nella sinusite batterica acuta per corroborare l'efficacia di amoxicillina nel trattamento dell'otite media acuta negli adulti. Il CHMP era del parere che amoxicillina fosse un'opzione di trattamento idonea per l'AOM sia negli adulti sia nei bambini.

Tonsillite e faringite streptococcica acuta - formulazioni orali

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato studi clinici condotti in adulti e bambini tra il 1993 e il 2008, nonché raccomandazioni derivate da vari gruppi per la definizione di linee guida di trattamento, che corroborano l'uso di amoxicillina nella tonsillite e faringite, in particolare quella dovuta a infezioni da streptococco beta emolitico di gruppo A (GABHS). L'uso di vari regimi posologici ha dimostrato tassi di efficacia di circa il 90% nella maggior parte delle sperimentazioni, con un'efficacia paragonabile a quella dei medicinali di confronto. Diverse linee guida nazionali e società internazionali, tra cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità, raccomandano amoxicillina come trattamento di prima o di seconda linea per la faringite streptococcica. Secondo il parere del CHMP, amoxicillina rimane un'opzione terapeutica valida in questa indicazione.

Infezioni severe dell'orecchio, del naso e della gola (quali mastoidite, infezioni peritonsillari, epiglottite e sinusite, se accompagnate da segni e sintomi sistemici severi) - formulazione parenterale

La crescente resistenza ad amoxicillina da parte di *H. influenzae* e *M. catarrhalis* (attraverso la produzione di beta-lattamasi) e di *S. pneumoniae* e *H. influenzae* (attraverso alterazioni nel sito di legame alle proteine) ha aumentato il rischio di insuccesso del trattamento; pertanto, amoxicillina non deve essere usata come trattamento empirico in queste infezioni. A parere del CHMP, la sensibilità dell'organismo ad amoxicillina deve essere confermata dai risultati di laboratorio prima di iniziare il trattamento con questo principio attivo e un'avvertenza al riguardo deve essere inclusa nel paragrafo 4.4 (con rimando nel paragrafo 4.1). Il CHMP ha ritenuto adeguata la via parenterale per le infezioni più severe dell'orecchio, del naso e della gola.

Infezioni delle vie respiratorie inferiori

L'indicazione "*infezione delle vie respiratorie inferiori*" è approvata in tutti i paesi in cui Amoxil ha un'autorizzazione all'immissione in commercio; tuttavia, tale indicazione generale non è più accettabile e il CHMP ha accolto la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di sostituirla con i termini specifici descritti di seguito.

Esacerbazioni acute della bronchite cronica (AECB) - tutte le formulazioni

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato sette studi clinici, condotti tra il 1989 e il 2001, nonché raccomandazioni derivate da vari gruppi per la definizione di linee guida di trattamento, che corroborano l'uso di amoxicillina nelle AECB. Nelle sperimentazioni cliniche è stato dimostrato che amoxicillina, somministrata a una dose di 1000 mg due volte al giorno (BID) o a una dose di 500 mg BID o tre volte al giorno (TID), ha tassi di risposta simili ai medicinali di confronto (esiti clinici e microbiologici positivi rispettivamente in ≥ 81% e ≥ 85% dei pazienti). Molte linee guida nazionali ed europee raccomandano amoxicillina come una delle diverse opzioni di trattamento per le AECB in pazienti adulti che presentano aumento di dispnea, volume dell'escreato e purulenza dell'escreato o in caso di esacerbazioni nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) severa. Pertanto, il CHMP ha ritenuto adeguata questa indicazione.

Polmonite acquisita in comunità (CAP) - tutte le formulazioni

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato studi clinici in soggetti adulti e pediatrici, condotti tra il 1992 e il 2008, nonché raccomandazioni derivate da vari gruppi per la definizione di linee guida di trattamento, che corroborano l'uso di amoxicillina nella CAP. Il trattamento con amoxicillina per via orale a una dose di 1000 mg TID o 500 mg TID per un periodo da 7 a 10 giorni ha prodotto risultati simili a quelli di altri antibiotici, con tassi di risposta clinica compresi tra l'86% e il 90% e tassi di risposta batteriologica dall'82% al 92%. Negli studi pediatrici presentati, amoxicillina ha evidenziato un'efficacia paragonabile a quella dei medicinali di confronto e tassi di risposta paragonabili a quelli osservati negli adulti; una maggiore efficacia è stata riscontrata con le dosi più elevate. L'uso della formulazione parenterale ha dimostrato risultati simili a quelli della formulazione orale. L'uso di amoxicillina nel trattamento delle infezioni respiratorie è recepito inoltre in molte linee guida nazionali ed europee, che raccomandano il trattamento empirico con questo principio attivo per la polmonite acquisita in comunità, negli adulti e nei bambini. Il CHMP ha ritenuto che questi studi confermassero l'efficacia di amoxicillina come trattamento per la CAP.

Infezioni del tratto genitourinario

L'indicazione "*infezione del tratto genitourinario*" è approvata in tutti i paesi in cui Amoxil ha un'autorizzazione all'immissione in commercio; tuttavia, solo 7 usavano questa indicazione generale. Il CHMP ha accolto la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio quando era adeguatamente specificata per sede dell'infezione, come descritto dettagliatamente di seguito per le formulazioni orali e parenterali.

Cistite acuta, batteriuria asintomatica in gravidanza e pielonefrite acuta - tutte le formulazioni

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato studi clinici in bambini e adulti, incluse donne in gravidanza, condotti tra il 1973 e il 1993 con amoxicillina per via orale e parenterale, nonché raccomandazioni derivate da vari gruppi per la definizione di linee guida di trattamento, che corroborano l'uso di amoxicillina in queste indicazioni. In linea generale, i tassi di guarigione erano inferiori rispetto ad altre indicazioni, con un'elevata incidenza di ricaduta e recidiva. Tuttavia, tassi di guarigione più elevati sono stati osservati con una durata del trattamento prolungata (7-10 giorni) o quando gli organismi responsabili erano sensibili ad amoxicillina. Anche se tutte le sperimentazioni cliniche condotte in questa indicazione sono poco recenti, una serie di linee guida cliniche recenti raccomandano l'uso di amoxicillina nelle indicazioni di infezioni del tratto urinario. Di conseguenza, il CMHP ha ritenuto che questa indicazione fosse accettabile per amoxicillina ma, alla luce dei tassi di resistenza sempre più elevati, ha richiesto di inserire un rimando a informazioni supplementari nel paragrafo 4.4, riguardo alla necessità che il patogeno sia noto per essere sensibile ad amoxicillina, o che tale sensibilità sia fortemente sospettata, prima dell'inizio del trattamento.

Infezione del tratto genitale femminile - formulazione parenterale

Le infezioni del tratto genitale femminile sono eterogenee dal punto di vista sia eziologico che clinico. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato sei sperimentazioni cliniche condotte tra il 1975 e il 1986, nonché un riesame più recente degli antibiotici nell'infezione post-partum. Le evidenze fornite, sebbene non recenti, dimostrano che amoxicillina è stata usata per il trattamento di diverse tipologie di infezioni genitali nelle donne, con risultati variabili. Tuttavia, se si considerano le diverse sedi di infezione, non sono disponibili dati sufficienti per corroborare queste potenziali indicazioni. Inoltre, le linee guida recenti non avvalorano l'uso di amoxicillina per infezioni genitali quali malattia infiammatoria pelvica o vaginosi, raccomandando invece altri antibiotici. Il CHMP ha ritenuto perciò che questa indicazione non fosse più pertinente per amoxicillina e dovesse essere eliminata dalle informazioni sul prodotto in tutti gli Stati membri.

Infezioni gastrointestinali

Febbre tifoide e paratifoide - formulazioni orali

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato 4 sperimentazioni cliniche, che confrontavano l'efficacia di amoxicillina per via orale con quella di cloramfenicolo o ampicillina negli adulti e nei bambini. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato uno studio in aperto, condotto in 30 adulti, che ha confrontato amoxicillina (1 g di amoxicillina quattro volte al giorno) con cloramfenicolo (1 g TID fino a defervescenza, seguito da 500 mg quattro volte al giorno (QID) per una settimana), uno studio che ha confrontato l'efficacia di 3 g di amoxicillina orale al giorno con 2 g di amoxicillina orale somministrata con 1 g di probenecid in 8 pazienti e due studi non comparativi in aperto, condotti in 12 e 7 pazienti, che hanno ulteriormente corroborato l'impiego in questa indicazione. Il CHMP ha ritenuto che, anche se i fluorochinoloni sono diffusamente considerati ottimali per il trattamento della febbre tifoide negli adulti, in aree che presentano tassi elevati di resistenza ai fluorochinoloni amoxicillina rimane un'alternativa appropriata per il trattamento della febbre tifoide. Sebbene il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbia presentato un numero limitato di studi, questi dimostrano l'efficacia di amoxicillina quando è nota la sensibilità del batterio. Amoxicillina è raccomandata inoltre come opzione di trattamento in diverse linee guida cliniche recenti. Pertanto, anche se amoxicillina non deve essere usata come trattamento empirico in questa indicazione, il CHMP ha concluso che l'indicazione dovesse essere mantenuta, con un rimando al paragrafo 4.4.

Infezioni della cute e dei tessuti molli (SSTI)

Ascesso dentale (severo) con cellulite diffusa - tutte le formulazioni

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato cinque sperimentazioni in doppio cieco randomizzate, condotte tra il 1981 e il 1989, che confrontavano l'efficacia di amoxicillina con quella di altri antibiotici, uno studio in aperto, 9 studi non comparativi e un riesame in pazienti con varie infezioni cutanee acute. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato 4 studi clinici condotti tra il 1990 e il 2005, in pazienti con ascessi dento-alveolari di diversa severità e una revisione degli esiti, per determinare l'influenza di diverse terapie antibiotiche sull'esito del trattamento dell'infezione dento-alveolare acuta. Il trattamento delle infezioni cutanee acute è risultato efficace in circa il 60-90% dei pazienti, a seconda dello studio. Amoxicillina potrebbe essere un'opzione terapeutica in queste indicazioni; tuttavia, la maggior parte dei casi sarebbe imputabile a stafilococchi o streptococchi, richiedendo così l'impiego di agenti con uno spettro di attività più ampio. Linee guida recenti (linea guida di Public Health England del 2015, linee guida dell'Infectious Diseases Society of America del 2014 e linea guida della Surgical Infection Society del 2011) raccomandano antibiotici diversi da amoxicillina per il trattamento della maggior parte delle infezioni della cute e dei tessuti molli. Pertanto, il CHMP ha ritenuto non più appropriata questa indicazione per amoxicillina. Tuttavia, amoxicillina in monoterapia o in associazione a metronidazolo è risultata efficace nel trattamento delle infezioni dentali severe in diversi studi condotti tra il 1990 e il 2005. Inoltre, diverse linee guida raccomandano l'uso di amoxicillina come prima scelta in queste infezioni. L'indicazione "*ascesso dentale con cellulite diffusa*" per la formulazione orale e "*ascesso dentale severo con cellulite diffusa*" per la formulazione parenterale è stata quindi ritenuta accettabile dal CHMP.

Altre infezioni

Infezioni di protesi articolari (PJI) - tutte le formulazioni

Esistono poche sperimentazioni controllate randomizzate condotte nei pazienti, con valido disegno, che confrontino l'efficacia di diversi antibiotici. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato due sperimentazioni cliniche di piccole dimensioni e cinque studi di casi prospettici, nonché riesami e linee guida. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati che suggeriscono un'adeguata penetrazione di amoxicillina nell'osso, anche in presenza di tessuto infetto, e dati farmacocinetici/farmacodinamici che corroborano l'uso di amoxicillina in queste affezioni; le evidenze

cliniche sono, tuttavia, molto limitate. I pochi studi presentati comprendono diverse condizioni cliniche, il che riduce ulteriormente le evidenze a sostegno di ciascuna di esse. Inoltre, in alcuni studi amoxicillina è stata usata solo come terapia di proseguimento, dopo l'uso di altri antibiotici per via endovenosa. Tuttavia, diversi studi retrospettivi indicano una buona efficacia nel trattamento delle infezioni di protesi articolari. Anche se non esistono molte linee guida per questo tipo di infezione, diverse società specializzate raccomandano amoxicillina come trattamento di prima scelta. Pertanto, il CHMP ha ritenuto accettabile questa indicazione specifica.

Trattamento e profilassi dell'endocardite - tutte le formulazioni

Esistono pochissime sperimentazioni randomizzate di valutazione dell'efficacia della profilassi antibiotica nell'endocardite infettiva. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato numerosi studi preclinici, condotti tra il 1983 e il 2007, che valutavano l'efficacia di amoxicillina nella prevenzione e nel trattamento dell'endocardite in modelli animali. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato tre studi sull'efficacia di amoxicillina nella prevenzione della batteriemia conseguente a estrazioni dentali, uno studio in aperto e due studi di casi di amoxicillina nel trattamento dell'endocardite. Questi dati clinici, seppur limitati, corroborano l'efficacia di amoxicillina nella prevenzione della batteriemia e nel trattamento dell'endocardite infettiva. Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati derivati da modelli animali riconosciuti, a sostegno dell'indicazione di profilassi e trattamento. Linee guida internazionali aggiornate di recente avvalorano l'uso di amoxicillina nella profilassi dell'endocardite infettiva per i pazienti a rischio più elevato. Diverse linee guida nazionali sostengono l'uso di amoxicillina, anche come prima scelta, per il trattamento e la profilassi dell'endocardite. Pertanto, il CHMP era del parere che l'indicazione di profilassi continuasse ad essere appropriata per tutte le formulazioni. Il CHMP ha ritenuto tuttavia che, a causa della gravità della condizione clinica e in sintonia con le linee guida della European Society of Cardiology (ESC), American Heart Association (AHA), British Society of Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) e British Cardiac Society (BCS), solo la formulazione parenterale fosse utile nel trattamento dell'endocardite e ha richiesto l'eliminazione dell'indicazione dalla formulazione orale.

Eradicazione di *Helicobacter pylori* - formulazioni orali

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito una serie di sperimentazioni cliniche controllate, condotte in adulti e bambini con amoxicillina generalmente in tripla terapia, come prima linea (9 sperimentazioni inclusa una specifica nei bambini e una meta-analisi di 22 studi), seconda linea (4 sperimentazioni) e in misura minore terza linea (1 sperimentazione), ulteriormente supportate da studi non controllati. Amoxicillina in tripla terapia ha raggiunto tassi di eradicazione di circa l'80-85% nei vari studi presentati. Inoltre, amoxicillina è raccomandata in diverse linee guida (ad es. American College of Gastroenterology, National Institute for Health and Care Excellence) in associazione a un inibitore della pompa protonica e claritromicina. Il CHMP ha ritenuto adeguatamente dimostrata l'efficacia di amoxicillina in tripla terapia per l'eradicazione di *Helicobacter pylori* negli adulti e nei bambini, come prima linea o come terapia di salvataggio.

Malattia di Lyme - tutte le formulazioni

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato i risultati di sei sperimentazioni controllate randomizzate, che confrontavano amoxicillina in monoterapia o in associazione a probenecid 500 mg TID con altri antibiotici e placebo, nonché uno studio di coorte osservazionale condotto con amoxicillina in bambini e adulti tra il 1989 e il 2008, tutti nel trattamento della malattia di Lyme allo stadio I (eritema migrante). Nonostante la scarsità di studi clinici di valutazione della terapia antibiotica negli stadi successivi della malattia di Lyme, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito tre studi che analizzavano l'efficacia di amoxicillina nel trattamento della malattia di Lyme agli stadi II/III. I tassi di efficacia per amoxicillina erano intorno all'80%, una percentuale paragonabile a quella dei diversi controlli attivi utilizzati negli studi presentati. Il trattamento con amoxicillina è altresì citato in diverse linee guida europee, nazionali e paneuropee di consenso e basate su prove per la

malattia di Lyme, inclusa malattia di Lyme disseminata e artrite di Lyme. Il CHMP ha ritenuto che questa indicazione fosse corroborata da dati appropriati.

Meningite batterica - formulazione parenterale

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati farmacodinamici e farmacocinetici in modelli animali (uno studio condotto nei ratti e un altro nei conigli), bambini (cinque studi) e adulti (due studi), che hanno dimostrato una buona penetrazione di amoxicillina nel liquido cerebrospinale (LCS). Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito i risultati di diverse sperimentazioni cliniche di piccole dimensioni, in bambini e adulti, nonché studi di casi che corroborano l'efficacia di amoxicillina per il trattamento della meningite batterica. I dati presentati dimostrano che amoxicillina è in grado di penetrare efficacemente nelle meningi infiammate, sia nei bambini sia negli adulti. Si riconosce la scarsità di sperimentazioni cliniche di buona qualità, tuttavia i pochi studi controllati e non controllati evidenziano l'efficacia di amoxicillina per il trattamento della meningite batterica, in particolare quando il patogeno è noto per essere sensibile ad amoxicillina. Considerato che la meningite è un'infezione relativamente rara, e che diverse linee guida raccomandano l'uso di amoxicillina in questa infezione, il CHMP ha ritenuto che i dati forniti, nel loro complesso, corroborino l'uso di amoxicillina in questa indicazione.

Batteriemia che si verifica in associazione, o in sospetta associazione, a una delle infezioni sopra elencate - formulazione parenterale

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati che dimostrano che amoxicillina raggiunge una buona penetrazione nei tessuti ed è stata impiegata per il trattamento della batteriemia associata a diverse delle sue indicazioni approvate. Inoltre, molte rassegne e raccomandazioni in letteratura, unitamente a orientamenti terapeutici di consenso e basati su prove, considerano amoxicillina un'importante opzione terapeutica nel trattamento della meningite batterica negli adulti e nei bambini. Considerato che amoxicillina è utilizzata da molti anni ed è indicata in un'ampia gamma di infezioni, in sintonia con l'addendum alla linea guida sulla valutazione dei medicinali indicati per il trattamento delle infezioni batteriche (EMA/CHMP/351889/2013), il CHMP ha ritenuto che, sulla base dei dati disponibili, l'indicazione proposta fosse adeguatamente giustificata.

Paragrafo 4.2 - Posologia e modo di somministrazione

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto raccomandazioni posologiche armonizzate, sulla base delle dosi studiate nelle sperimentazioni cliniche e avvalorate da dati farmacodinamici e farmacocinetici e in accordo con le linee guida internazionali, nazionali ed europee. La variabilità tra gli Stati membri legata al livello di resistenza di fondo prevalente si rispecchia in queste raccomandazioni. Le dosi raccomandate in vari riassunti delle caratteristiche del prodotto nazionali negli adulti e nei bambini di peso superiore a 40 kg variano da 250 mg a 1 mg TID, espresse in svariati modi, e sono comprese nella posologia armonizzata proposta. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di armonizzare le raccomandazioni posologiche pediatriche utilizzando la dose in mg/kg più comunemente approvata (40-90 mg/kg/die in dosi suddivise).

Molte sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che amoxicillina è efficace e ben tollerata quando la dose giornaliera totale viene suddivisa in due dosi così come quando viene suddivisa in tre dosi. Sulla base della sua farmacocinetica, la quantità giornaliera totale raccomandata viene di solito somministrata in tre dosi divise. Tuttavia, in alcuni gruppi di pazienti (soprattutto nei bambini) la somministrazione del farmaco ogni 8 ore può dare origine ad alcuni problemi di compliance. Pertanto, sono stati recepiti questi due possibili regimi, al fine di consentire al medico prescrittore di adattare il regime posologico alle esigenze del paziente e di migliorarne la compliance.

In sintonia con la linea guida sulla valutazione dei medicinali indicati per il trattamento delle infezioni batteriche (CPMP/EWP/558/95 rev 2), è stato chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in

commercio di fornire il regime posologico e la durata dei cicli di trattamento in forma di tabella, secondo l'indicazione. Queste tabelle sono precedute da raccomandazioni generali sui fattori da considerare nella scelta della dose e della durata del trattamento, con un rimando al paragrafo 4.4, e seguite da un riferimento agli orientamenti terapeutici da considerare nella scelta della posologia.

Raccomandazioni posologiche separate sono fornite per le formulazioni orali, parenterali e intramuscolari, per adulti e bambini di peso superiore a 40 kg, per i bambini di peso inferiore a 40 kg, per i pazienti con compromissione renale, inclusi quelli sottoposti a emodialisi. Inoltre, per le formulazioni parenterali e intramuscolari, vengono fornite ulteriori raccomandazioni posologiche per i neonati di peso superiore a 4 kg fino a 3 mesi e per i neonati prematuri di peso inferiore a 4 kg.

Paragrafo 4.3 – Controindicazioni

Solo le controindicazioni relative all'ipersensibilità al principio attivo (o a penicilline e agenti beta-lattamici) e agli eccipienti sono armonizzate. In alcuni Stati membri erano presenti altre controindicazioni, nei pazienti con mononucleosi infettiva, in associazione a metotrexato e nei pazienti con leucemia linfocitica acuta. Secondo le conclusioni del CHMP, i rischi ad essi associati sono sufficientemente trattati dalla dicitura contenuta in altri paragrafi delle informazioni sul prodotto e sono stati eliminati da questo paragrafo.

Paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Diverse avvertenze erano presenti in tutti (o in tutti eccetto uno) gli Stati membri con diciture leggermente diverse (reazioni di ipersensibilità, compromissione renale, cristalluria, reazioni cutanee (anche in pazienti con mononucleosi infettiva, anticoagulanti), crescita eccessiva di microrganismi non sensibili, terapia prolungata, e la proposta armonizzata del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stata ritenuta accettabile. Inoltre, è stata proposta, e accettata, l'attuazione di una dicitura armonizzata dell'avvertenza riguardante la potenziale interferenza con test diagnostici, già presente in 5 Stati membri. Sono state armonizzate anche diverse dichiarazioni in merito a informazioni importanti sugli eccipienti presenti in alcuni Stati membri (sodio, aspartame, sodio benzoato, lattosio e sorbitolo). Il CHMP ha richiesto il mantenimento dell'avvertenza, presente in uno Stato membro, sulla potenziale comparsa di crisi convulsive in pazienti trattati con dosi elevate o con anamnesi positiva per insufficienza renale o crisi convulsive, epilessia trattata e danno meningeo, poiché esperienze avverse correlate, come attività mioclonica e crisi convulsive, sono state segnalate con gli antibiotici beta-lattamici. Nelle informazioni sul prodotto armonizzate è stato incluso anche il rischio di reazione di Jarisch-Herxheimer, quando amoxicillina è usata nel trattamento della malattia di Lyme. Inoltre, considerato i tasso di resistenza di specifici microrganismi, è stato chiesto l'inserimento di un'avvertenza generale che sconsiglia l'uso di amoxicillina per il trattamento di alcuni tipi di infezione a meno che il patogeno sia già documentato e noto per essere sensibile, o molto probabilmente sensibile, unitamente a un rimando al paragrafo 5.1 per maggiori dettagli sui patogeni specifici.

Paragrafo 4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La maggior parte delle dichiarazioni esistenti sulle interazioni tra gli Stati membri è considerata corroborata (probenecid, allopurinolo, tetracicline, anticoagulanti orali, metotrexato) e la dicitura armonizzata proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stata accettata dal CHMP. La possibile interazione con contraccettivi orali tramite un effetto sulla flora intestinale è stata eliminata, in linea con la recente raccomandazione del gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh) di rimuovere questa interazione dalle informazioni sul prodotto di numerosi antibiotici, inclusa amoxicillina (CMDh/326/2015, Rev.0). La concentrazione plasmatica di sulfasalazina può essere ridotta con le aminopenicilline; tuttavia, gli studi non corroborano questo effetto per amoxicillina e nella banca dati della sicurezza del titolare

dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sono state individuate segnalazioni pertinenti. Pertanto, si è ritenuto accettabile eliminare questa dichiarazione. L'interazione con i risultati dei test è stata spostata al paragrafo 4.4, in sintonia con le linee guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.6 - Fertilità, gravidanza e allattamento

Il contenuto di questo paragrafo era lo stesso in tutti gli Stati membri, anche se la dicitura utilizzata variava leggermente. I dati disponibili negli animali e nell'uomo non indicano una tossicità riproduttiva. La dicitura proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stata accettata con piccoli chiarimenti, mentre è stato chiesto l'inserimento delle informazioni disponibili riguardo all'effetto sulla fertilità.

Paragrafo 4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le informazioni contenute in questo paragrafo riportano sistematicamente tra i vari Stati membri che amoxicillina non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In accordo con le linee guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto, gli eventi avversi che potrebbero tuttavia verificarsi e alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari sono elencati in questo paragrafo; ciò è stato accettato dal CHMP.

Paragrafo 4.8 - Effetti indesiderati

In accordo con le linee guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto e con il formato QRD, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha elencato le reazioni avverse al farmaco derivate dagli studi clinici e dalla vigilanza post-marketing con amoxicillina, divise in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

Paragrafo 4.9 - Sovradosaggio

Il CHMP ha accolto la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio relativa a una dicitura armonizzata comprendente informazioni su possibili sintomi gastrointestinali, cristalluria, con l'aggiunta del potenziale rischio di crisi convulsive. È stato incluso anche il rischio di precipitazione nei cateteri vescicali per la formulazione parenterale.

Paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche

La dicitura riguardo a categoria farmacoterapeutica, meccanismo d'azione e codice ATC è stata armonizzata. L'elenco degli organismi sensibili ad amoxicillina è stato aggiornato. La tabella dei breakpoint è stata aggiornata sulla base di EUCAST (versione 4) del 1 gennaio 2014. Anche il meccanismo di resistenza è stato armonizzato.

Paragrafo 5.2 - Proprietà farmacocinetiche

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha aggiornato il paragrafo in sintonia con le linee guida sul riassunto delle caratteristiche del prodotto e il CHMP ha accettato tale aggiornamento.

Paragrafo 5.3 – Dati preclinici di sicurezza

Poiché questo paragrafo non era incluso nei riassunti delle caratteristiche del prodotto nazionali, la proposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di una dicitura generale tenendo in

considerazione il riassunto delle caratteristiche del prodotto dell'associazione fissa amoxicillina/acido clavulanico (EMEA/H/A-30/979) è stata accettata dal CHMP con modifiche di lieve entità.

Altri paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Gli altri paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono stati aggiornati in linea con la rispettiva documentazione armonizzata sulla qualità, fornita nel modulo 3, e in accordo con il formato QRD attuale. I paragrafi 1, 6.3 e 6.4 sono stati solo parzialmente armonizzati, in quanto si ritiene che essi debbano essere adattati a livello nazionale.

Etichettatura

Le modifiche inserite nel riassunto delle caratteristiche del prodotto sono state coerentemente riportate nell'etichettatura; tuttavia, la maggior parte dei paragrafi è stata lasciata da compilare con i dati nazionali.

Foglio illustrativo

Il foglio illustrativo è stato aggiornato in accordo con le modifiche apportate al riassunto delle caratteristiche del prodotto. Inoltre, sono state introdotte modifiche redazionali di lieve entità al fine di migliorare la leggibilità. Un test di leggibilità e relazioni di collegamento (*bridging report*), o la giustificazione per la mancata presentazione degli stessi, sono stati forniti per il foglio illustrativo delle diverse formulazioni e sono stati ritenuti accettabili dal CMHP.

Motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che

- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE;
- il comitato ha preso in esame le divergenze individuate per Amoxil e denominazioni associate, riguardo a indicazioni, posologia, controindicazioni, avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, così come nei restanti paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo;
- il comitato ha riesaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno dell'armonizzazione proposta delle informazioni sul prodotto, inclusi sperimentazioni cliniche, studi in aperto, studi e rassegne della letteratura, nonché linee guida di consenso e basate su prove. Il comitato ha altresì preso in esame il parere del gruppo di lavoro sulle malattie infettive;
- inoltre, il comitato ha riesaminato la documentazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno della documentazione sulla qualità armonizzata proposta (modulo 3);
- il comitato ha concordato l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo e la documentazione sulla qualità nel modulo 3, proposte dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

il CHMP ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III per Amoxil e denominazioni associate (vedere Allegato I).

Di conseguenza, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Amoxil e denominazioni associate rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.