

**Riassunto della Relazione Pubblica di Valutazione**

**AMOXICILLINA VI.REL**

(AMOXICILLINA)

**VI.REL PHARMA S.R.L.**

**Numero di AIC: 046905**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per AMOXICILLINA VI.REL. Esso spiega come AMOXICILLINA VI.REL è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e sue le condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare AMOXICILLINA VI.REL .

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di AMOXICILLINA VI.REL i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È AMOXICILLINA VI.REL E A COSA SERVE?**

AMOXICILLINA VI.REL è un medicinale contenente il principio attivo amoxicillina ed è disponibile in compresse dispersibili contenenti 1 g di principio attivo.

AMOXICILLINA VI.REL è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Clamoxyl®, già autorizzato in altro paese EU (Francia).

AMOXICILLINA VI.REL si usa per trattare le infezioni causate da batteri in diverse parti del corpo. AMOXICILLINA VI.REL può essere anche utilizzato in associazione con altri medicinali per il trattamento delle ulcere gastriche.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO AMOXICILLINA VI.REL ?**

AMOXICILLINA VI.REL può essere ottenuto solo con prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata nei bambini con un peso inferiore a 40 Kg varia in funzione del peso corporeo del bambino espresso in chilogrammi.

La dose raccomandata negli adulti e nei bambini di peso superiore a 40 Kg è di 250-500 mg tre volte al giorno oppure 750 mg-1g ogni 12 ore, a seconda della gravità e del tipo di infezione.

Nei pazienti con problemi al rene il dosaggio può essere più basso.

È possibile assumere AMOXICILLINA VI.REL in due modi:

* Deglutizione diretta delle compresse, da assumere con un bicchiere d’acqua. Per facilitarne la deglutizione, la compressa può essere divisa lungo la linea di incisione.
* Aggiungere la compressa a un bicchiere d’acqua e mescolare fino al completo scioglimento.

Dopodiché, bere subito.

Le dosi devono essere assunte a intervalli regolari nel corso della giornata, a distanza di almeno 4 ore l’una dall’altra.

Per maggiori informazioni riguardo alle dosi raccomandate per AMOXICILLINA VI.REL si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>) o contattare il medico o il farmacista.

**3) COME FUNZIONA AMOXICILLINA VI.REL ?**

AMOXICILLINA VI.REL ,il cui codice ATC è J01CA04, contiene il principio attivo amoxicillina, che appartiene alla classe delle penicilline ad ampio spettro, un gruppo di medicinali antibiotici.

Amoxicillina agisce inibendo uno o più enzimi nella via di biosintesi del peptidoglicano batterico, un componente strutturale integrante della parete cellulare batterica. Con l’inibizione della sintesi del peptidoglicano la parete cellulare si indebolisce, e ciò porta in genere alla lisi della cellula e alla sua morte.

**4) COME È STATO STUDIATO AMOXICILLINA VI.REL ?**

Poiché AMOXICILLINA VI.REL è un medicinale generico, è stato sufficiente effettuare prove cliniche per determinare la bioequivalenza rispetto al medicinale di riferimento Clamoxyl®. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell’organismo.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI AMOXICILLINA VI.REL ?**

AMOXICILLINA VI.REL è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ AMOXICILLINA VI.REL È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 11, 12 e 13 Novembre 2020, Verbale CTS n. 34, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Clamoxyl®, i benefici di AMOXICILLINA VI.REL sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (classificazione provvisoria Cnn).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI AMOXICILLINA VI.REL ?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a AMOXICILLINA VI.REL .

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A AMOXICILLINA VI.REL**

Il **18 gennaio 2021** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di AMOXICILLINA VI.REL .

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con <nome medicinale> si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 08/03/2021

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a VI.REL PHARMA SRL l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale AMOXICILLINA VI.REL il 18 gennaio 2021.

AMOXICILLINA VI.REL può essere ottenuto solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10.1 della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

AMOXICILLINA VI.REL è un medicinale contenente il principio attivo amoxicillina e presente nel medicinale di riferimento Clamoxyl®, autorizzato in Francia da più di 10 anni.

AMOXICILLINA VI.REL, il cui codice ATC è J01CA04, contiene il principio attivo amoxicillina,

Amoxicillina è una penicillina semisintetica (antibiotico beta–lattamico) che inibisce uno o più enzimi (spesso indicati con il nome di proteine leganti le penicilline, o PBP) nella via di biosintesi del peptidoglicano batterico, un componente strutturale integrante della parete cellulare batterica. Con l’inibizione della sintesi del peptidoglicano la parete cellulare si indebolisce, e ciò porta in genere alla lisi della cellula e alla sua morte.

Amoxicillina è vulnerabile alla degradazione a opera delle beta–lattamasi prodotte da batteri resistenti e, pertanto, lo spettro di attività della sola amoxicillina non include gli organismi che producono tali enzimi.

AMOXICILLINA VI.REL è utilizzato per il trattamento delle seguenti infezioni in adulti e bambini:

• Sinusite batterica acuta

• Otite media acuta

• Faringite e tonsillite streptococcica acuta

• Riacutizzazioni di bronchite cronica

• Polmonite acquisita in comunità

• Cistite acuta

• Batteriuria asintomatica in gravidanza

• Pielonefrite acuta

• Febbre tifoide e paratifoide

• Ascesso dentale con cellulite diffusa

• Infezioni di protesi articolare

• Eradicazione di Helicobacter pylori

• Malattia di Lyme

Amoxicillina è indicato anche per la profilassi dell’endocardite.

Tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli antibatterici.

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici del medicinale test AMOXICILLINA VI.REL 1 g compresse dispersibili e quelli del medicinale di riferimento Clamoxyl® 1 g compresse dispersibili.

Lo studio di bioequivalenza è stato condotto in conformità alle linee guida di Buona Pratica Clinica (*Good Clinical Practice* - GCP)>.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto AMOXICILLINA VI.REL contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO** AMOXICILLINA TRIIDRATO

Nome chimico

(2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[(2*R*)-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetyl]amino]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate

Struttura:



Formula molecolare: C16H19N3O5S 3H2O

Peso molecolare: 419.4 g/mol

CAS: [61336-70-7]

Aspetto: polvere cristallina bianca o biancastra

Solubilità: Leggermente solubile in acqua, molto poco solubile in etanolo (96%), praticamente insolubile in oli grassi. Si dissolve in acidi diluiti e soluzioni diluite di idrossidi alcalini.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è definito in 6 anni, quando confezionato in busta di polietilene in un sacchetto laminato sigillato posto in una scatola di cartone.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

AMOXICILLINA VI.REL è disponibile in compresse dispersibili contenenti 1 g di principio attivo.

Gli eccipienti sono crospovidone, cellulosa microcristallina, aspartame, magnesio stearato, aroma di fragola.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea, ad eccezione dell’aroma di fragola per il quale il produttore ha proposto specifiche di controllo accettabili.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento Clamoxyl. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

AMOXICILLINA VI.REL è confezionato in blister di PVC/PVDC-Alluminio ed in blister PVC/TE/PVDC-Alluminio***.***

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni con conservazione a temperatura non superiore a 25 °C al riparo dall’umidità.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di AMOXICILLINA VI.REL è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di AMOXICILLINA VI.REL dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto AMOXICILLINA VI.REL contiene un principio attivo noto ed è autorizzato in Italia da oltre 30 anni. Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi clinici, in quanto AMOXICILLINA VI.REL contiene un principio attivo noto ed è autorizzato in Italia da oltre 30 anni.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home> ).

**Tossicologia**

La tossicologia di amoxicillina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di amoxicillina è ben conosciuta. AMOXICILLINA VI.REL contiene un principio attivo noto, presente nel medicinale di riferimento Clamoxyl®, autorizzato in Francia da più di dieci anni. Fatta eccezione degli studi di bioequivalenza, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica.

**Studi di bioequivalenza**

La richiesta di AIC è supportata da uno studio di bioequivalenza che ha confrontato i profili farmacocinetici di AMOXICILLINA VI.REL 1 g compresse dispersibili e quelli del medicinale di riferimento Clamoxyl® 1 g compresse dispersibili, in condizioni di digiuno.

Lo studio è caratterizzato da un appropriato disegno e sono stati condotti in accordo alle linee guida CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* e ai principi GCP.

Sono stati forniti certificati analitici per il medicinale test e il medicinale di riferimento.

Si tratta di uno studio comparativo (AMOXICILLINA VI.REL 1 g compresse dispersibili Vs Clamoxyl® 1 g compresse dispersibili), randomizzato, a dose singola, 2-periodi, 2-sequenze, crossover, condotto su 28 volontari sani di sesso maschile e femminile, con somministrazione a digiuno. Dopo una notte di digiuno, il medicinale è stato somministrato con acqua. Un soddisfacente periodo di wash-out di sette giorni è stato previsto tra le somministrazioni in ogni gruppo.

Campioni di sangue sono stati prelevati al tempo zero (pre-dose) e a specificati tempi fino a 12 ore dopo la somministrazione. I livelli plasmatici di amoxicillina sono stati determinati mediante un metodo analitico LC MS/MS opportunamente convalidato.

Per amoxicillia sono state definite le seguenti variabili farmacocinetiche: Cmax, AUC0-t, AUC0-∞, tmax, t½, Kel

e AUC estrapolata. La bioequivalenza tra medicinale test e medicinale di riferimento è dimostrata se gli intervalli di confidenza al 90% per la trasformata logaritmica di Cmax e AUC0-t, cadono nel range di accettabilità di 0.80-1.25 (80%-125%).

Risultati

28 volontari sani sono stati arruolati nello studio. 27 soggetti hanno completato la fase clinica e sono stati inclusi nell’analisi farmacocinetica.

*Sicurezza*

Nel corso dello studio non si sono manifestati eventi avversi.

*Parametri farmacocinetici*

La sintesi dei risultati degli studi di bioequivalenza sono riportati nella tabella che segue.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Amoxicillina** | | | | |
| **Parametro** | **Test** | **Reference** | **T/R Ratio** | **90% C.I.** |
| **AUC0-t (ng.h/ml)** | 47152.061 | 47740.608 | 98.8 | 92.54-105.42 |
| **AUC0-∞ (ng.h/ml)** | 47622.973 | 48222.920 | 98.8 | 92.48-105.45 |
| **Cmax (ng/ml)** | 13519.845 | 13778.625 | 98.1 | 90.97-105.83 |

*Conclusioni sulla bioequivalenza*.

I risultati degli studi di bioequivalenza mostrano che gli intervalli di confidenza dei parametri farmacocinetici studiati cadono nel range di accettabilità di 80-125%, in accordo con le linee guida correnti.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di AMOXICILLINA VI.REL è ben conosciuto.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di AMOXICILLINA VI.REL.

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di AMOXICILLINA VI.REL sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di AMOXICILLINA VI.REL è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di AMOXICILLINA VI.REL è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Lo studio di bioequivalenza e le sue conclusioni confermano che AMOXICILLINA VI.REL 1 g compresse dispersibili e Clamoxyl® 1 g compresse dispersibili sono bioequivalenti.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>).