

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Amoxili ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Amoxil sisaldab amoksitsilliini (amoksitsilliinnaatriumi või amoksitsilliintriühüdraadina), mis on keskmise toimespektriga bakteriolüütiline β -laktaamantibiootikum, mida kasutatakse selle suhtes tundlike mikroorganismide põhjustatavate bakteriaalsete infektsioonide raviks. Amoksitsilliin toimib penitsilliini siduvate transpeptidaasi valkude inhibeerimise kaudu, lõhkudes peptidoglükaani ristsidemeid nii gramnegatiivsete kui ka grampositiivsete organismide rakuseina sünteesis. Peptidoglükaan on bakterite rakuseina struktuuri lahutamatu komponent, mis säilitab raku kuju ja terviklikkust. Peptidoglükaani sünteesi inhibeerimine nõrgestab struktuuri, millele järgneb tavaliselt rakulüüs ja bakteri hävimine.

Amoxil on näidustatud nii täiskasvanute kui ka laste paljude tavainfektsioonide suukaudseks ja parenteraalseks raviks, sh luu- ja liigeseinfektsioonid, naha- ja pehmete kudede infektsioonid, kuseteede, respiratoorsed, seedetrakti ja suguteede infektsioonid.

Esimene amoksitsilliini sisaldav ravim kiideti heaks 1972. aastal ja sestpeale on Amoxil Euroopa Liidus heaks kiidetud riiklike menetluste kaudu. Praegu on see heaks kiidetud Euroopa Liidu (EL) 12 liikmesriigis. Amoxil on Euroopas turustamiseks heaks kiidetud 17 eri ravimvormis: kahes tugevuses kapslid (250 mg ja 500 mg), kahes tugevuses dispergeeruvad tabletid (750 mg ja 1 g), neljas tugevuses suukaudse suspensiooni pulber (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), neljas tugevuses suukaudse suspensiooni pulber kotikestes (250 mg, 500 mg, 1 g ja 3 g) ning neljas tugevuses 125 mg/1,25 ml süste- või infusioonilahuse pulber intravenoosseks või intramuskulaarseks (IV/IM) või mõlemal viisil manustamiseks (250 mg (intravenoosne või intramuskulaarne, IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM ja IM) ning 2 g (IV)).

Et liikmesriigid on vastu võtnud erinevaid eespool nimetatud ravimi (ja sarnaste nimetuste) müügilubade otsuseid, teatas Euroopa Komisjon Euroopa Raviametile direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 alusel tehtavast esildisest, et lahendada erinevused liikmesriikides heakskiidetud ravimiteabes ja ühtlustada kõnealuse ravimi erinevat ravimiteavet kogu Euroopa Liidus.

Müügiloa hoidja nõudmisel hõlmab see menetlus ka kvaliteeti käsitlevate dokumentide ühtlustamist (moodul 3).

Kvaliteediküsimused

Toimeaine (amoksitsilliinnaatrium ja amoksitsilliintriühüdraat) ja seda sisaldava lõpliku ravimi eri ravimvormide kohta esitati ühtlustatud toimik. Ühtlustamismenetluse tulemusel ajakohastati ja muudeti moodulit 3 oluliselt, et lisada andmed, mis on muutunud kättesaadavaks esimese müügiloa andmisele järgnenud aastatel. Nii toimeaine kui ka lõpliku ravimi tootmine ja kontroll vastavad inimravimite komitee ja inimravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi suunistele. Ravimi kvaliteeti peetakse vastuvõetavaks.

Kliinilised aspektid

Müügiloa hoidja esitas pakutud ühtlustatud ravimiteabe toetuseks suukaudse ja parenteraalse amoksitsilliini esialgse kliinilise väljatöötamise käigus läbiviidud väikesemahulised kliinilised uuringud, seitsaadiik peamiselt sõltumatute uurimisrühmade ja üksikisikute läbiviidud mitu kliinilist uuringut ning kirjanduses, nimelt vastastikku hinnatud ajakirjades avaldatud uuringud. Müügiloa hoidja arvestas amoksitsilliini kasutamise toetamiseks pakutud näidustuste korral praeguseid andmestikke, tõenditel ja konsensusel põhinevate Euroopa ja liikmesriikide kliiniliste ravimite määramise hiljutiste suuniste soovitusi ning inimravimite komitee suuniseid bakteriaalsete infektsioonide raviks näidustatud ravimite hindamise kohta ja nende lisa (CPMP/EWP/558/95 rev 2 ja EMA/CHMP/351889/2013). Müügiloa hoidja võttis arvesse ka ravimi omaduste kokkuvõtte

suunist ja rakendas kehtivat dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormi. Inimravimite komitee vaatas läbi kõik andmed ja konsulteeris pakutud ühtlustatud ravimiteabe teemal oma nakkushaiguste töörühmaga. Allpool on esitatud peamised punktid, mida arutati ravimi omaduste kokkuvõtte lõikude ühtlustamisel.

Lõik 4.1 – Näidustused

Müügiloa hoidja esitas ühtlustatud näidustuste kogumi liikmesriikides heakskiidetud eri näidustuste kohta, kuid üksikute üldiste näidustuste (nt amoksitsilliini suhtes tundlike organismide põhjustatud infektsioonid) heakskiitmisel ei võetud neid arvesse. Menetluse alguses tegi müügiloa hoidja ettepaneku eemaldada mõned näidustused, mille korral amoksitsilliini ei peeta enam sobivaks, ja seetõttu ei arutata neid aruandes. Need on bronhiit, äge kopsuhaigus, uretriit, gonokokkinfektsioon, meeste suguelundite infektsioonid, gonorröa, enteriit baktereemiaga ja kõhuõõnesisesed infektsioonid, nagu peritoniit, koletsüstiit ja äge kolangiit, ning *Haemophilus influenzae* põhjustatud rasked infektsioonid. Koosõlas inimravimite komitee suunistega peavad näidustused kirjeldama konkreetset tüüpi kliinilisi infektsioone, mille kasulikkuse ja riski tasakaalu peetakse soodsaks; seetõttu ei ole enam vastuvõetavad sellised näidustused nagu ülemiste või alumiste hingamisteede infektsioonid ning müügiloa hoidja on neid täiendavalt täpsustanud. Et edendada antibakteriaalsete ravimite vastutustundlikku kasutamist ja mõjutada ravimite määrajaid võtma teadmiseks olemasolevaid riiklikke või kohalikke suuniseid ja arvamusi antibakteriaalsete ravimite õige kasutusviisi kohta, lisatakse kõigi näidustuste puhul kõnealusesse lõiku järgmine lause: „*Järgida tuleb antibakteriaalsete ravimite õige kasutamise ametlikke suuniseid.*” Lisaks sisestatakse lõigu algusesse ristviide lõikudele 4.2, 4.4 ja 5.1, eelkõige toonitatakse, et „*amoksitsilliin ei sobi teatud liiki infektsioonide raviks, välja arvatud siis, kui patogeeni on juba dokumenteeritud ja teadaolevalt ravimile tundlik või on suur tõenäosus, et patogeeni sobib amoksitsilliiniga ravida.*”

Ülemiste hingamisteede infektsioonid

Näidustus „*ülemiste hingamisteede infektsioonid*” on heaks kiidetud kõigis riikides, kus on antud Amoxili müügiluba, kuid selline üldine näidustus ei ole enam vastuvõetav ja inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja ettepanekuga asendada see konkreetsete tingimustega, mis on esitatud allpool.

Äge bakteriaalne sinusiit – suukaudsed ravimvormid

Müügiloa hoidja esitas aastatel 1986–1999 täiskasvanute ja lastega läbi viidud mitu kliinilist uuringut, milles võrreldi amoksitsilliini platseeboga või muude antibiootikumidega, ning suuniseid koostavate rühmade soovitusel ja metaanalüüsi, mis toetavad amoksitsilliini kasutamist sinusiidiga täiskasvanutel ja lastel. Amoksitsilliinravi kliiniline ja bakterioloogiline ravivastus oli üldiselt suur (ligikaudu 90%) ja efektiivsus oli sarnane antibiootiliste võrdlusravimitega. Inimravimite komitee oli seisukohal, et amoksitsilliin on jätkuvalt ägeda bakteriaalse sinusiidi efektiivne ravim.

Äge keskkõrvapõletik – suukaudsed ravimvormid

Müügiloa hoidja esitas aastatel 1986–2005 lastega läbi viidud kliinilised uuringud, sh makroliidide ja tsefalosporiinidega võrdlevad uuringud, ning Ameerika Ühendriikides ja Euroopa Liidus asuvate ravisuuniseid koostavate eri rühmade soovitusel, mis toetavad amoksitsilliini kasutamist *ägeda keskkõrvapõletiku* ravis. Enamikus uuringutes oli erinevate annustamisskeemide kasutamisel vahemikus 40 mg/kg ööpäevas kuni 90 mg/kg ööpäevas efektiivsuse määr ligikaudu 90%. Kuigi ägeda keskkõrvapõletikuga täiskasvanud patsientidega tehtud kliinilisi uuringuid on vähe, oldi täiskasvanute sinusiidi ja ägeda keskkõrvapõletiku bakterioloogilise etioloogia ja patogeneesi sarnasuse tõttu seisukohal, et kliinilisi andmeid, mis näitavad, et amoksitsilliin on ägeda bakteriaalse sinusiidi ravis efektiivne, saab ekstrapoleerida, et toetada amoksitsilliini efektiivsust

täiskasvanute ägeda keskkõrvapõletiku ravis. Inimravimite komitee oli seisukohal, et amoksitsilliin on sobiv ravivõimalus nii täiskasvanute kui ka laste ägeda keskkõrvapõletiku ravis.

Äge streptokokktonsilliit ja -farüngiit – suukaudsed ravimvormid

Müügiloa hoidja esitas aastatel 1993–2008 täiskasvanute ja lastega läbi viidud kliinilised uuringud ning suuniseid koostavate eri rühmade soovitusel, mis toetavad amoksitsilliini kasutamist tonsilliidi ja farüngiidi, eelkõige A-rühma beetahemolüütiliste streptokokkinfektsioonide põhjustatud tonsilliidi ja farüngiidi ravis. Enamikus uuringutes oli erinevate annustamisskeemide kasutamisel efektiivsuse määr ligikaudu 90% ja efektiivsus oli sarnane võrdlusravimitega. Paljud riiklikud suunised ja rahvusvahelised ühendused, sh Maailma Terviseorganisatsioon, soovivad kasutada amoksitsilliini kas streptokokk-farüngiidi esimese või teise ravimeetodina. Seetõttu oli inimravimite komitee seisukohal, et amoksitsilliin on selle näidustuse korral jätkuvalt sobiv ravivõimalus.

Kõrva, nina ja kurgu rasked infektsioonid (nt mastoidiit, peritonsillaarne infektsioon, epiglottiit ja sinusiit, millega kaasnevad rasked süsteemsed nähud ja sümptomid) – parenteraalne ravimvorm

Bakterite *H. influenzae* ja *M. catarrhalis* suurenev resistentsus amoksitsilliini suhtes β -laktamaasi tootmise kaudu ning *S. pneumoniae* ja *H. influenzae* suurenev resistentsus valkude sidumiskoha muudatuste tõttu suurendasid ravi ebaõnnestumise riski ja seetõttu ei tohi amoksitsilliini kasutada nende infektsioonide empiiriliseks raviks. Inimravimite komitee oli arvamisel, et organismi vastuvõtlikkus amoksitsilliinile tuleb kinnitada laboritulemustega enne amoksitsilliinravi alustamist, ja nõudis, et sellekohane hoiatus lisataks lõiku 4.4 (ja ristviide lõiku 4.1). Inimravimite komitee oli seisukohal, et parenteraalne manustamine oli raskemate kõrva-, nina- ja kurguinfektsioonide puhul piisav.

Alumiste hingamisteede infektsioonid

Näidustus „*alumiste hingamisteede infektsioonid*“ on heaks kiidetud kõigis riikides, kus on antud Amoxili müügiluba, kuid selline üldine näidustus ei ole enam vastuvõetav ja inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja ettepanekuga asendada see konkreetsete tingimustega, mis on esitatud allpool.

Kroonilise bronhiidi ägenemine – kõik ravimvormid

Müügiloa hoidja esitas aastatel 1989–2001 läbi viidud seitse kliinilist uuringut ning suuniseid koostavate eri rühmade soovitusel, mis toetavad amoksitsilliini kasutamist ägeneva kroonilise bronhiidi ravis. Kliinilistes uuringutes leiti, et annuses 1000 mg kaks korda ööpäevas või annuses 500 mg kaks või kolm korda ööpäevas manustatud amoksitsilliini ravivastuse määrad on sarnased võrdlusravimiga (edukad kliinilised ja mikrobioloogilised tulemused vastavalt $\geq 81\%$ ja $\geq 85\%$ patsientidel). Paljudes riiklikes ja Euroopa suunistes soovitatakse amoksitsilliini ühena ägeneva kroonilise bronhiidi mitmest ravivõimalusest suurenenud düspnoe, rögaerituse ja mädase rögaga täiskasvanud patsientidel või raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ägenemise korral. Seega pidas inimravimite komitee seda adekvaatseks näidustuseks.

Keskkonnatekkene kopsupõletik – kõik ravimvormid

Müügiloa hoidja esitas aastatel 1992–2008 täiskasvanute ja lastega läbi viidud kliinilised uuringud ning ravisuuniseid koostavate eri rühmade soovitusel, mis toetavad amoksitsilliini kasutamist keskkonnatekkese kopsupõletiku ravis. Suukaudse amoksitsilliini manustamisel annuses 1000 mg kolm korda ööpäevas või 500 mg kolm korda ööpäevas 7–10 päeva jooksul saadi teiste antibiootikumidega sarnased tulemused, mille kliiniline ravivastus oli 86–90% ja bakterioloogiline ravivastus 82–92%. Lastega läbiviidud esitatud uuringutest ilmnes, et amoksitsilliini efektiivsus oli võrreldav võrdlusravimite efektiivsusega ja ravivastus oli võrreldav täiskasvanutel täheldatuga ning suuremate annuste korral suurenes efektiivsus veelgi. Parenteraalse ja suukaudse ravimvormi kasutamisel olid tulemused sarnased. Amoksitsilliini kasutamist hingamisteede infektsioonide ravis käsitletakse pikemalt mitmes riiklikus ja Euroopa suunises, milles soovitatakse keskkonnatekkese

kopsupõletiku empiirilist amoksisilliinravi täiskasvanutel ja lastel. Inimravimite komitee leidis, et need uuringud tõendasid amoksisilliini jätkuvat efektiivsust keskkonnatekkese kopsupõletiku ravis.

Urogenitaaltrakti infektsioonid

Näidustus „*urogenitaaltrakti infektsioonid*“ on heaks kiidetud kõigis riikides, kus on antud Amoxilli müügiluba, kuid ainult 7 on seda üldist näidustust kasutanud. Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja ettepanekuga, kui selles oli suukaudse ja parenteraalse ravimvormi puhul täpsustatud infektsioonikoht, nagu on kirjeldatud allpool.

Äge tsüstiit, asümptomaatiline bakteriuria raseduse ajal ja äge püelonefriit – kõik ravimvormid

Müügiloa hoidja esitas aastatel 1973–1993 laste ja täiskasvanutega, sh rasedate naistega läbi viidud kliinilised uuringud suukaudse ja parenteraalse amoksisilliini kohta ning ravisuuniseid koostavate eri rühmade soovitusel, mis toetavad amoksisilliini kasutamist nende näidustuste korral. Üldiselt olid paranemise määrad madalamad kui teiste näidustuste korral ning ägenemise ja taastekke esinemissagedus oli suur. Kõrgemaid paranemise määrasid täheldati aga pikema ravikestuse (7–10 päeva) korral ja kui haigust põhjustavad organismid olid amoksisilliini suhtes tundlikud. Kuigi kõik selle näidustuse kohta läbi viidud kliinilised uuringud ei ole hiljutised, soovitatakse mitmes hiljutises kliinilises suunises kasutada amoksisilliini kuseteede infektsioonide näidustuste korral. Seepärast oli inimravimite komitee arvamisel, et see amoksisilliini näidustus oli vastuvõetav, kuid arvestades aina kõrgemaid resistentsuse määrasid, nõudis ristviidet lõigu 4.4 lisateabele selle kohta, et enne ravi alustamist peab olema teada või väga tõenäoline, et patogeen on amoksisilliini suhtes tundlik.

Naiste suguelundite infektsioon – parenteraalne ravimvorm

Naiste suguteede infektsioone on nii etioloogilisest kui ka kliinilisest seisukohast mitmesuguseid. Müügiloa hoidja esitas aastatel 1975–1986 läbi viidud kuus kliinilist uuringut ja sünnitusjärgse infektsiooni ravis kasutatavate antibiootikumide hiljutisema ülevaate. Kuigi esitatud tõendid ei ole hiljutised, näitavad need, et amoksisilliini on kasutatud naiste suguelundite mitme infektsiooni ravis erisuguste tulemustega. Eri infektsioonikohti käsitlevad andmed ei ole aga piisavad, et toetada neid potentsiaalseid näidustusi. Pealegi ei toetata hiljutistes suunistes amoksisilliini kasutamist suguelundite infektsioonide, nt vaagna põletikulise haiguse või vaginooosi korral, vaid soovitatakse kasutada muid antibiootikume. Seetõttu oli inimravimite komitee arvamisel, et see näidustus ei ole enam amoksisilliini korral asjakohane ja tuleb ravimiteabest kõigis liikmesriikides välja jätta.

Seedetrakti infektsioonid

Kõhutüüfus ja paratüüfus – suukaudsed ravimvormid

Müügiloa hoidja esitas 4 kliinilist uuringut, milles võrreldi täiskasvanutel ja lastel suukaudse amoksisilliini efektiivsust klooramfenikooli või ampitsilliini efektiivsusega. Lisaks esitas müügiloa hoidja järgmised uuringud: 30 täiskasvanuga läbi viidud avatud uuring, milles võrreldi amoksisilliini (1 g amoksisilliini neli korda ööpäevas) klooramfenikooliga (1 g kolm korda ööpäevas kuni palaviku alanemiseni ja seejärel 500 mg neli korda ööpäevas ühe nädala jooksul); 8 patsiendiga läbi viidud uuring, milles hinnati, kui efektiivne on suukaudne amoksisilliin annuses 3 g ööpäevas võrreldes 2 g suukaudse amoksisilliini ja 1 g probenetsiidi koosmanustamisega; 12 ja 7 patsiendiga läbi viidud kaks avatud mittevõrdlevat uuringut, mis toetasid täiendavalt kasutamist selle näidustuse korral. Inimravimite komitee leidis, et kuigi täiskasvanute kõhutüüfusi ravis peetakse enamasti optimaalseks fluorokinoloonide, on fluorokinoloonide suhtes esineva kõrge resistentsuse korral kõhutüüfusi ravis asjakohane alternatiiv endiselt amoksisilliin. Kuigi müügiloa hoidja esitas piiratud arvu uuringuid, näitavad need amoksisilliini efektiivsust, kui bakteri tundlikkus sellele on teada. Samuti soovitatakse amoksisilliini ravivõimalusena mitmes hiljutises

kliinilises suunises. Kuigi amoksitsilliini ei tohi kasutada selle näidustuse korral empiiriliseks raviks, järeldas inimravimite komitee, et näidustus tuleb alles jätta ja esitada ristviide lõigule 4.4.

Naha ja pehmete kudede infektsioonid

(Raske) hambaabstsess koos leviva tselluliidiga – kõik ravimvormid

Müügiloa hoidja esitas aastatel 1981–1989 läbi viidud viis randomiseeritud topeltpimedat uuringut, milles võrreldi amoksitsilliini efektiivsust teiste antibiootikumidega, ühe avatud uuringu, üheksa mittevõrdlevat uuringut ja erinevate ägedate nahainfektsioonidega patsientide ülevaate. Lisaks esitas müügiloa hoidja aastatel 1990–2005 läbi viidud 4 kliinilist uuringut, milles osalesid eri raskusastmega dentoalveolaarsete abstsessidega patsiendid, ja tulemusauditi, mille eesmärk oli määratleda erinevate antibiootiliste ravimeetodite mõju ägeda dentoalveolaarse infektsiooni ravi tulemustele. Olenevalt uuringust oli ägedate nahainfektsioonide ravi efektiivne ligikaudu 60–90%-l patsientidest. Amoksitsilliin võib olla nende näidustuste korral ravivõimalus, kuid et enamiku juhtude põhjustajad on stafülokokid või streptokokid, on vaja laiemat toimespektriga ravimeid. Hiljuti avaldatud suunistes (Inglismaa rahvatervise ameti (Public Health England, PHE) 2015. aasta suunis, Ameerika nakkushaiguste seltsi (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 2014. aasta suunised ja kirurgiliste infektsioonide seltsi (Surgical Infection Society, SIS) 2011. aasta suunis) soovitatakse kasutada naha ja pehmete kudede infektsioonide korral enamasti muid antibiootikume kui amoksitsilliini. Seetõttu leidis inimravimite komitee, et see amoksitsilliini näidustus ei ole enam asjakohane. Samas leiti aastatel 1990–2005 läbi viidud mitmes uuringus, et amoksitsilliin ainsa ravimina või koos metronidasooliga on efektiivne raskete hambainfektsioonide ravis. Ka mitmes suunises soovitatakse nende infektsioonide korral kasutada amoksitsilliini esimese ravimeetodina. Seetõttu pidas inimravimite komitee vastuvõetavaks näidustust „*hambaabstsess koos leviva tselluliidiga*“ suukaudse ravimvormi puhul ja „*raske hambaabstsess koos leviva tselluliidiga*“ parenteraalse ravimvormi puhul.

Muud infektsioonid

Liigeseproteesidega seotud infektsioonid – kõik ravimvormid

Eri antibiootikumide efektiivsust võrdlevaid hästi kavandatud randomiseeritud kontrollitud patsiendiuuringuid on vähe. Müügiloa hoidja esitas kaks väikest kliinilist uuringut ja viis retrospektiivset juhtumiuuringut ning ülevaated ja suunised. Müügiloa hoidja esitas andmed, mis viitavad, et amoksitsilliin läbib luud piisaval määral, isegi kui kude on nakatunud, ja farmakokineetika/farmakodünaamika andmed, mis toetavad amoksitsilliini kasutamist nendes tingimustes, kuid kliinilised andmed on väga piiratud. Paari esitatud uuringu tingimused on erinevad ja see vähendab veelgi iga tingimust toetavate tõendite hulka. Lisaks kasutati mõnes uuringus amoksitsilliini ainult järelraviks pärast muude antibiootikumide intravenoosset kasutamist. Mitu retrospektiivset uuringut aga viitavad suurele efektiivsusele liigeseproteesidega seotud infektsioonide ravis. Kuigi seda liiki infektsiooni kohta ei ole kehtestatud palju suuniseid, soovib mitu akadeemilist ühendust amoksitsilliini esimese ravimeetodina. Seetõttu pidas inimravimite komitee seda erinäidustust vastuvõetavaks.

Endokardiidi ravi ja profülaktika – kõik ravimvormid

Infektsioosse endokardiidi antibiootilise profülaktika efektiivsuse hindamise kohta on läbi viidud väga vähe randomiseeritud uuringuid. Müügiloa hoidja esitas aastatel 1983–2007 läbi viidud mitu mittekliinilist uuringut, milles hinnati amoksitsilliini efektiivsust endokardiidi ennetamisel ja ravimisel loomudelites. Müügiloa hoidja esitas ka kolm uuringut amoksitsilliini efektiivsuse kohta baktereemia ennetamises pärast hamba väljatõmbamist, avatud uuringu ja kaks juhtumiuuringut amoksitsilliini kohta endokardiidi ravis. Kuigi kliinilised andmed on piiratud, toetavad need amoksitsilliini efektiivsust baktereemia ennetamises ja infektsioosse endokardiidi ravis. Lisaks

esitas müügiloa hoidja heaks kiidetud loomudelite andmed, et toetada profülaktika ja ravi näidustust. Hiljuti ajakohastatud rahvusvahelistes suunistes toetatakse amoksisilliini kasutamist suurema riskiga patsientide infektsioosse endokardiidi profülaktikas. Mitmes riiklikus suunises toetatakse amoksisilliini kasutamist endokardiidi raviks ja profülaktikaks, sh esimese ravimeetodina. Seepärast oli inimravimite komitee arvamusel, et profülaktika näidustus on jätkuvalt asjakohane kõigi ravimvormide korral. Komitee oli samas seisukohal, et haiguse raskuse tõttu ja kooskõlas Euroopa kardioloogide seltsi (European Society of Cardiology, ESC), Ameerika südameassotsiatsiooni (American Heart Association, AHA), Suurbritannia antimikroobse keemiaravi seltsi (British Society of Antimicrobial Chemotherapy, BSAC) ja Suurbritannia südameseltsi (British Cardiac Society, BCS) suunistega on endokardiidi ravis kasulik ainult parenteraalne ravimvorm, ning nõudis, et suukaudse ravimvormi puhul jäetaks näidustus välja.

Helicobacter pylori hävitamine – suukaudsed ravimvormid

Müügiloa hoidja esitas täiskasvanute ja lastega läbi viidud mitu kontrollitud kliinilist uuringut, kus amoksisilliini kasutati tavaliselt kolmekordses ravis esimese (9 uuringut, sh üks lastele keskenduv uuring ja 22 uuringu metaanalüüs), teise (4 uuringut) ja väiksemal määral kolmanda (1 uuring) ravimeetodina; neid toetavad täiendavalt kontrollimata uuringud. Esitatud uuringutes hävitas amoksisilliin kolmekordses ravis ligikaudu 80–85% bakteritest. Lisaks soovitatakse mitmes suunises (nt Ameerika gastroenteroloogia kolleegiumi (American College of Gastroenterology, ACG) ja Ühendkuningriigi riikliku tervishoiu ja kliinilise kvaliteedi instituudi (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) suunistes) kasutada amoksisilliini koos prootonpumba inhibiitori ja klaritromütsiiniga. Inimravimite komitee oli seisukohal, et piisavalt on tõendatud amoksisilliini kui esimese ravimeetodi või kiiretoimelise ravi efektiivsus täiskasvanutel ja lastel *Helicobacter pylori* hävitamise kolmekordses ravis.

Lyme'i tõbi – kõik ravimvormid

Müügiloa hoidja esitas I tüüpi Lyme'i tõve (rändav erüteem) ravi kohta järgmised uuringud: kuus randomiseeritud kontrollitud uuringut, milles võrreldi amoksisilliini ainsa ravimina või koos kolm korda ööpäevas manustatava 500 mg probenetsiidiga muude antibiootikumide ja platseeboga; aastatel 1989–2008 laste ja täiskasvanutega läbi viidud kohort-vaatlusuuring amoksisilliini kohta. Kuigi Lyme'i tõve hiliste staadiumite antibiootilise ravi hindamise kliinilisi uuringuid on vähe, esitas müügiloa hoidja kolm uuringut, milles uuriti amoksisilliini efektiivsust II ja III staadiumi Lyme'i tõve ravis. Amoksisilliini efektiivsuse määr oli ligikaudu 80%, mis on võrreldav esitatud uuringutes kasutatud erinevate aktiivsete kontrollainetega. Lisaks on amoksisilliini mainitud Euroopa, riiklikus ja üleuroopalisel konsensusel ja tõenditel põhinevas mitmes Lyme'i tõve, sh dissemineeritud Lyme'i tõve ja Lyme'i artriidi suunises. Inimravimite komitee oli arvamusel, et seda näidustust toetasid asjakohased andmed.

Bakteriaalne meningiit – parenteraalne ravimvorm

Müügiloa hoidja esitas loomudelite (üks uuring rottidega ja teine jänestega), laste (viis uuringut) ja täiskasvanute (kaks uuringut) farmakodünaamika ja farmakokineetika andmed, mis näitasid, et amoksisilliin läbib hästi tserebrospinaalvedelikku. Lisaks esitas müügiloa hoidja laste ja täiskasvanutega läbi viidud mitme väikese kliinilise uuringu ja juhtumiuuringute tulemused, mis toetavad amoksisilliini efektiivsust bakteriaalse meningiidi ravis. Esitatud andmed näitavad, et amoksisilliin läbib hästi põletikulise ajukelme nii lastel kui ka täiskasvanutel. Tõdetakse, et kvaliteetseid kliinilisi uuringuid on vähe, kuid paar kontrollitud ja kontrollimata uuringut näitavad amoksisilliini efektiivsust bakteriaalse meningiidi ravis, eelkõige siis, kui patogeen on teadaolevalt amoksisilliini suhtes tundlik. Arvestades, et meningiit on üsna harvaesinev infektsioon ja et mitmes suunises soovitatakse meningiidi puhul kasutada amoksisilliini, oli inimravimite komitee seisukohal, et koosvõetuna toetavad esitatud andmed amoksisilliini kasutamist selle näidustuse korral.

Eespool loetletud infektsioonidega seotud või arvatavasti seotud baktereemia – parenteraalne ravimvorm

Müügiloa hoidja esitas andmed, mis näitavad, et amoksitsilliin läbib hästi kude ja seda on kasutatud baktereemia raviks mitme selle heakskiidetud näidustuse korral. Lisaks peetakse kirjanduses leiduvast mitmes ülevaates ja soovitusel ning konsensusel ja tõenditel põhinevates ravisuunistes amoksitsilliini oluliseks ravivõimaluseks täiskasvanute ja laste bakteriaalse meningiidi raviks. Arvestades kooskõlas bakteriaalsete infektsioonide raviks näidustatud ravimite hindamist käsitleva suunise (EMA/CHMP/351889/2013) lisaga, et amoksitsilliini on kasutatud aastaid ja see on näidustatud mitme infektsiooni korral, oli inimravimite komitee arvamusel, et kättesaadavate andmete põhjal on pakutud näidustus piisavalt põhjendatud.

Lõik 4.2 – Annustamine ja manustamisviis

Müügiloa hoidja esitas ühtlustatud annustamissoovitused kliinilistes uuringutes vaadeldud annuste põhjal ning toetas neid farmakodünaamika ja farmakokineetika andmetega kooskõlas rahvusvaheliste, Euroopa ja riiklike suunistega. Nendes soovitustes kajastatakse liikmesriikide erinevusi seoses resistentsuse valdava taustatasemega. Eri riikide ravimi omaduste kokkuvõtetes soovitatud annused täiskasvanutel ja üle 40 kg kehamassiga lastel on 250 mg – 1 mg kolm korda ööpäevas; need on esitatud erineval viisil ja kuuluvad pakutud ühtlustatud annustamissoovitustesse. Müügiloa hoidja tegi ettepaneku ühtlustada laste annustamissoovitusi, kasutades enim heaks kiidetud mg/kg annust (40–90 mg/kg ööpäevas jagatud annustes).

Paljud kliinilised uuringud näitavad, et ööpäevase koguanuse jagamisel kaheks annuseks on amoksitsilliin sama efektiivne ja hästi talutav kui kolmeks annuseks jagatuna. Toimeaine farmakokineetika põhjal manustatakse ööpäevane soovituslik kogus tavaliselt kolmeks annuseks jagatuna. Ent mõnes patsiendirühmas (eelkõige imikud ja lapsed) võib ravimi manustamine iga 8 tunni järel tekitada probleeme skeemi järgimisega. Seetõttu esitati need kaks võimalikku skeemi, et ravimi määraja valiks annustamisskeemi patsiendi vajaduste järgi ja et patsiendid järgiksid skeemi paremini.

Kooskõlas bakteriaalsete infektsioonide raviks näidustatud ravimite hindamist käsitleva suunisega (CPMP/EWP/558/95 rev 2), paluti müügiloa hoidjal esitada tabelis näidustuste kaupa annustamisskeem ja ravikuuride kestus. Neile tabelitele eelnevad üldised soovitused tegurite kohta, mida tuleb arvestada annuse ja ravi kestuse valikul, ning ristviide lõigule 4.4, millele järgneb viide ravisuunistele, mida tuleb annustamise valikul arvestada.

Suukaudsete, parenteraalsete ja intramuskulaarsete ravimvormide eraldi annustamissoovitused esitatakse täiskasvanutele ja üle 40 kg kehamassiga lastele, alla 40 kg kehamassiga lastele ja neerukahjustusega patsientidele, sh hemodialüüsi saavatele patsientidele. Lisaks esitatakse parenteraalsete ja intramuskulaarsete ravimvormide täiendavad annustamissoovitused kuni 3 kuu vanustele üle 4 kg kehamassiga vastsündinutele ja enneaegsetele vastsündinutele, kes kaaluvad vähem kui 4 kg.

Lõik 4.3 – Vastunäidustused

Ühtlustatud on ainult vastunäidustused seoses ülitundlikkusega toimeaine (või penitsilliinide ja beetalaktaamide) ja abiainete suhtes. Mõnes liikmesriigis olid kehtestatud muud vastunäidustused kasutamisel koos metotreksaadiga infektsioosse mononukleosiga patsientidel ja ägeda lümfotsüütilise leukeemiaga patsientidel. Inimravimite komitee järeldas, et nendega seotud riske kajastatakse piisavalt ravimiteabe teistes lõikudes ja need jäeti kõnealusest lõigust välja.

Lõik 4.4 – Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõigis liikmesriikides (või kõigis peale ühe) oli kehtestatud mitu hoiatust veidi erinevas sõnastuses (ülitundlikkusreaktsioonid, neerukahjustus, kristalluuria, nahareaktsioonid (sh hüübimisvastaste ainete kasutamisel infektsioosse mononukleosisga patsientidel), resistentsete mikroorganismide vohamine, ravi pikenedamine) ning müügiloa hoidja ühtlustatud ettepanekut peeti vastuvõetavaks. Samuti tehti ja võeti vastu ettepanek, et kõigis liikmesriikides rakendataks juba viies liikmesriigis kehtiva diagnostiliste testide võimalikku mõjutamist käsitleva hoiatuse ühtlustatud sõnastust. Ühtlustati ka mitut lauset, mis on seotud mõnes liikmesriigis kasutatavate abiainetega (naatrium, aspartaam, naatriumbensoaat, laktoos ja sorbitool) olulise teabega. Inimravimite komitee nõudis, et jäetaks alles ühes liikmesriigis esitatud hoiatus krampide võimaliku esinemise kohta suurte annustega ravitavatel või neerupuudulikkusega patsientidel või patsientidel, kellel on varem esinenud krampe või ajukelme kahjustust või ravitud epilepsiat, sest beetalaktaamantibiootikumide kasutamisel on teatatud seonduvatest kõrvalnähtudest, nagu müokloonsed liigutused ja krambid. Ühtlustatud ravimiteabesse lisati ka Jarishi-Herxheimeri reaktsiooni risk; reaktsioon tekib amoksitsilliini kasutamisel Lyme'i tõve ravis. Nõuti ka seda, et arvestades teatud mikroorganismide suurt resistentsust, tuleb lisada üldine hoiatus, et amoksitsilliini ei tohi kasutada teatud tüüpi infektsioonide raviks, välja arvatud siis, kui patogeen on juba dokumenteeritud ja teadaolevalt või väga tõenäoliselt ravimile tundlik, koos ristviitega lõigule 5.1 konkreetseid patogeene käsitlevate üksikasjade jaoks.

Lõik 4.5 – Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Enamikku koostoimet käsitlevast liikmesriikides olemasolevast tekstist peeti tõendatuks (probenetsiidid, allopurinool, tetratsükliinid, suukaudsed hüübimisvastased ained, metotreksaat) ning inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja pakutud ühtlustatud sõnastusega. Võimalik koostoime suukaudsete kontratseptiividega nende mõju tõttu soolestiku mikrofloorale jäeti välja kooskõlas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma viimase soovitusena jätta see koostoime välja mitme antibiootikumi, sh amoksitsilliini ravimiteabest (CMDh/326/2015, rev 0). Aminopenitsilliinid võivad vähendada sulfasalasiini plasmakontsentratsiooni, kuid uuringud ei toeta amoksitsilliini sellist toimet ja müügiloa hoidja ohutusalasest andmebaasist ei leitud asjakohaseid teateid; seetõttu peeti selle teksti väljajätmist vastuvõetavaks. Kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtte suunise viidi testitulemuste mõjutamine lõiku 4.4.

Lõik 4.6 – Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Liikmesriikides oli selle lõigu sisu sama, kuid sõnastus erines pisut. Loomade ja inimeste kättesaadavad andmed ei viita reproduktiivtoksilisusele. Müügiloa hoidja pakutud sõnastus võeti vastu väikeste täpsustustega ja nõuti, et lisataks fertiilsusele avalduva mõju kättesaadav teave.

Lõik 4.7 – Toime reaktsioonikiirusele

Selles lõigus märgitakse liikmesriikides järjepidevalt, et amoksitsilliin ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Ravimi omaduste kokkuvõtte suunise kohaselt loetletakse selles lõigus kõrvalnähtud, mis siiski võivad tekkida ja mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet; inimravimite komitee pidas seda vastuvõetavaks.

Lõik 4.8 – Kõrvaltoimed

Kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtte suunise ja dokumentide kvaliteedi läbivaatamise vormiga loetles müügiloa hoidja amoksitsilliini kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgsest järelevalvest pärinevad kõrvalnähud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa.

Lõik 4.9 – Üleannustamine

Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja ettepanekuga ühtlustada sõnastust, mis sisaldab seedetrakti kahjustavate võimalike kõrvalnähtude ja kristalluuria teavet, ning lisada krampide risk. Samuti lisati parenteraalse ravimvormi korral sademe tekke risk põiekateetris.

Lõik 5.1 – Farmakodünaamilised omadused

Ühtlustati farmakoterapeutilise rühma, toimetehhanismi ja ATC-koodi sõnastust. Ajakohastati amoksitsilliini suhtes tundlike organismide loetelu. Ajakohastati murdepunktide tabelit EUCASTi 1. jaanuari 2014. aasta testide kohaselt (versioon 4). Ühtlustati ka resistentsusmehhanismi teavet.

Lõik 5.2 – Farmakokineetilised omadused

Müügiloa hoidja ajakohastas lõiku kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõtte suunisega ja inimravimite komitee pidas seda vastuvõetavaks.

Lõik 5.3 – Prekliinilised ohutusandmed

Et seda lõiku ei olnud riiklikes ravimi omaduste kokkuvõtetes, nõustus inimravimite komitee väikeste muudatustega müügiloa hoidja ettepanekuga amoksitsilliini ja klavulaanhappe fikseeritud kombinatsiooni ravimi omaduste kokkuvõtet (EMA/H/A-30/979) käsitleva üldise sõnastuse kohta.

Muud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigud

Ravimi omaduste kokkuvõtte muid lõike ajakohastati kooskõlas moodulis 3 esitatud vastavate kvaliteeti käsitlevate ühtlustatud dokumentidega ja dokumentide kvaliteedi läbivaatamise kehtiva vormiga. Lõike 1, 6.3 ja 6.4 ühtlustati ainult osaliselt, sest leiti, et neid tuleb kohandada riigi tasandil.

Pakendi märgistus

Ravimi omaduste kokkuvõttes tehtud muudatusi kajastati järjepidevalt pakendi märgistuses, kuid enamik lõike tuleb täita riigi tasandil.

Pakendi infoleht

Pakendi infolehte muudeti kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes tehtud muudatustega. Lisaks tehti loetavuse huvides väiksemaid keelelisi muudatusi. Eri ravimvormide pakendi infolehe jaoks esitati kasutajatest ja seostavad aruanded või selgitus mõlema puudumise kohta ning inimravimite komitee pidas neid vastuvõetavaks.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist;
- komitee arutas tuvastatud erinevusi Amoxili ja sarnaste nimetuste näidustustes, annustamises, vastunäidustustes, erihoiatustes ja ettevaatusabinõudes ning ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe ülejäänud lõikudes;
- komitee vaatas läbi müügiloa hoidja esitatud andmed, sh kliinilised uuringud, avatud uuringud, kirjanduse uuringud ja ülevaated ning tõenditel ja konsensusel põhinevad suunised, mis põhjendavad ravimiteabe pakutud ühtlustamist. Lisaks võttis komitee arvesse nakkushaiguste tööühma nõuandeid;
- samuti vaatas komitee läbi müügiloa hoidja esitatud dokumendid, mis toetavad kvaliteeti käsitlevaid pakutud ühtlustatud dokumente (moodul 3);
- komitee nõustus müügiloa hoidjate ettepanekuga ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht ning kvaliteeti käsitlevad dokumendid moodulis 3,

soovitas inimravimite komitee muuta Amoxili ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubade tingimusi, millele vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

Seega järeldas inimravimite komitee, et Amoxili ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kuid ravimiteabes tuleb teha kokkulepitud muudatused.