

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Amoxil ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

Amoxil sisältää amoksisilliiniä (amoksisilliininatriumina tai amoksisilliinitrihydraattina), joka on melko laajakirjoinen bakteriolyttinen beetalaktaamiryhmän antibiootti. Sitä käytetään sille herkkien mikro-organismien aiheuttamien bakteeri-infektioiden hoitoon. Amoksisilliini vaikuttaa estämällä penisilliiniä sitovia transpeptidaasiproteiineja, mikä häiritsee peptidoglykaanin ristiin liittymistä sekä gramnegatiivisten että grampositiivisten organismien soluseinämän synteesissä. Peptidoglykaani on bakteerien soluseinämän kiinteä rakenteellinen osa, jonka tehtävänä on ylläpitää solun muotoa ja eheyttä. Peptidoglykaanin synteesin estäminen heikentää solun rakennetta, mistä yleensä seuraa solujen lyysi ja bakteerien kuolema.

Amoxil on tarkoitettu sekä aikuisten että lasten monenlaisten yleisten infektioiden (esimerkiksi luiden, nivelten, ihon, pehmytkudosten, virtsateiden, hengitysteiden, maha-suolikanavan ja sukupuolielinten alueen infektioiden) hoitoon suun kautta ja parenteraalisesti.

Ensimmäinen amoksisilliiniä sisältävä valmiste hyväksyttiin vuonna 1972, ja Amoxil on ollut siitä lähtien hyväksytty EU:ssa kansallisten menettelyjen kautta. Tällä hetkellä se on hyväksytty 12:ssa Euroopan unionin jäsenvaltiossa. Amoxililla on myyntilupa Euroopassa seuraaville 17:lle eri valmisteelle: kaksi erivahvuista kapselia (250 mg ja 500 mg), kaksi erivahvuista dispergoituvaa tablettia (750 mg ja 1 g), neljä erivahvuista jauhetta oraalisuspensiota varten (125 mg/1,25 ml, 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml), neljä erivahvuista jauhetta annospusseissa oraalisuspensiota varten (250 mg, 500 mg, 1 g ja 3 g) sekä neljää erivahvuista kuiva-ainetta: 125 mg/1,25 ml injektio- tai infuusioliuosta varten annettavaksi joko laskimoon tai lihakseen (IV/IM) tai molempiin (250 mg (laskimoon tai lihakseen, IV/IM), 500 mg (IV/IM), 1 g (IV/IM and IM) ja 2 g (IV)).

Koska jäsenvaltioissa on tehty erilaisia päätöksiä edellä lueteltujen valmisteiden (ja niiden muiden kauppanimien) hyväksynnästä, Euroopan komissio ilmoitti Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen virallisen lausuntomenettelyn aloittamisesta, jotta kansallisesti hyväksyttyjen valmisteyhteenvetojen eroavuudet voidaan poistaa ja jotta erilaiset valmisteyhteenvedot voidaan yhtenäistää Euroopan unionissa.

Myyntiluvan haltijan pyynnöstä myös laitudokumentaation (moduuli 3) yhtenäistäminen sisältyy tähän menettelyyn.

Laatunäkökohdat

Yhtenäistetty aineisto toimitettiin vaikuttavasta aineesta (amoksisilliininatrium ja amoksisilliinitrihydraatti) ja tätä ainetta sisältävän valmiin tuotteen eri koostumuksista. Tämän yhtenäistämismenettelyn seurauksena moduulia 3 päivitettiin huomattavasti, ja siihen lisättiin tietoja, jotka olivat tulleet saataville ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeisinä vuosina. Sekä vaikuttavan aineen että valmiin tuotteen valmistuksessa ja valvonnassa on noudatettu lääkevalmistekomitean ja ICH:n (kansainvälisen yhdenmukaistamiskokouksen) ohjeita. Tämän lääkevalmisteen laatua pidetään hyväksyttävänä.

Kliiniset tiedot

Myyntiluvan haltija on toimittanut komitealle ehdotettuja yhtenäistettyjä valmistetietoja tukevia suppeita kliinisiä tutkimuksia, jotka tehtiin osana suun kautta ja parenteraalisesti annettavan amoksisilliinin kliinisen kehityksen alkuvaihetta, useita kliinisiä tutkimuksia, jotka enimmäkseen riippumattomat tutkimusryhmät ja tutkijat ovat tehneet alkuvaiheen jälkeen, sekä tutkimuksia, jotka on julkaistu vertaisarvioituissa tieteellisissä lehdissä. Myyntiluvan haltija on ottanut huomioon nykyiset tiedot,

suositukset, jotka perustuvat viimeaikaiseen näyttöön ja yhtenäisiin eurooppalaisiin tai kansallisiin määräysohjeisiin ja jotka tukevat amoksisilliinin käyttöä haetuissa käyttöaiheissa, sekä lääkevalmistekomitean ohjeet bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden arvioinnista ja niiden lisäyksen (CPMP/EWP/558/95 rev 2 ja EMA/CHMP/351889/2013). Lisäksi myyntiluvan haltija on noudattanut valmisteyhteenvedon koskevia ohjeita ja käyttänyt nykyistä QRD-mallia. Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki tiedot ja kuuli infektioautien työryhmän näkemyksen ehdotuksen mukaisista yhtenäistetyistä valmistetiedoista. Jäljempänä on yhteenvedon keskeisistä seikoista, joita käsiteltiin valmisteyhteenvedon eri kohtien yhtenäistämistä koskevassa keskustelussa.

Kohta 4.1 Käyttöaiheet

Myyntiluvan haltija ehdotti yhtenäistettyjä käyttöaiheita jäsenvaltioissa hyväksytyistä eri käyttöaiheista, mutta kun yksittäisiä laajoja käyttöaiheita (esimerkiksi amoksisilliinille herkkien organismien aiheuttamat infektiot) hyväksyttiin, niitä ei kuitenkaan otettu huomioon. Menettelyn aiemmassa vaiheessa myyntiluvan haltija ehdotti poistettavaksi joitakin sellaisia käyttöaiheita, joissa amoksisilliiniä ei enää pidetä sopivana, eikä niitä sen vuoksi käsitellä raportissa. Näitä käyttöaiheita olivat keuhkoputkitulehdus, akuutti keuhkosairaus, virtsaputkitulehdus, gonokokki-infektio, miesten sukupuolielinten infektiot, tippuri, suolitulehdus, johon liittyy bakteremia, sekä vatsansisäiset infektiot, kuten vatsakalvotulehdus, sappirakkotulehdus ja akuutti sappitietulehdus, ja vakavat haemophilus influenza -bakteerin aiheuttamat infektiot. Lääkevalmistekomitean ohjeiden mukaan käyttöaiheissa on kuvattava ne kliinisten infektioiden tyypit, joissa lääkkeen hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan suotuisa. Siksi esimerkiksi ylä- tai alahengitysteiden infektioiden kaltaisia käyttöaiheita ei enää hyväksytä, ja myyntiluvan haltija on täsmentänyt niitä. Jotta edistetään bakteerilääkkeiden vastuullista käyttöä ja ohjataan lääkkeen määrääjiä ottamaan huomioon kaikki kansalliset tai paikalliset ohjeet ja näkemykset siitä, miten bakteerilääkkeitä tulee käyttää, tähän kohtaan lisätään seuraava virke kaikkien käyttöaiheiden yhteyteen: *"On syytä ottaa huomioon antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet."* Lisäksi kohdan alkuun lisätään seuraava ristiviittaus kohtiin 4.2, 4.4 ja 5.1 sen korostamiseksi, että *"amoksisilliini ei sovi tietyntyyppisten infektioiden hoitoon, ellei taudinaiheuttajaa ole jo määritetty ja ellei sen tiedetä olevan herkkä amoksisilliinille, tai ellei ole erittäin todennäköistä, että amoksisilliini sopii kyseisen taudinaiheuttajan aiheuttaman infektion hoitoon"*.

Ylähengitysteiden infektiot

Käyttöaihe "ylähengitysteiden infektiot" on hyväksytty kaikissa maissa, joissa Amoxililla on myyntilupa. Näin yleistä käyttöaihetta ei kuitenkaan enää hyväksytä, ja lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen korvata käyttöaihe jäljempänä esitetyn mukaisesti.

Akuutti bakteeriperäinen sinuiitti (ABS) – suun kautta otettavat valmisteet

Myyntiluvan haltija esitti useita kliinisiä tutkimuksia, jotka oli tehty aikuisilla ja lapsilla vuosina 1986–1999. Tutkimuksissa amoksisilliiniä verrattiin lumelääkkeeseen tai muihin antibiootteihin. Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti hoito-ohjeryhmistä peräisin olevia suosituksia ja meta-analyysin, jotka tukevat amoksisilliinin käyttöä sinuiittia sairastavien aikuisten ja lasten hoidossa. Amoksisilliinihoidon kliininen ja bakteriologinen hoitovaste oli suuri (noin 90 prosenttia), ja teho oli samankaltainen kuin vertailu antibiooteilla. Lääkevalmistekomitea katsoo, että amoksisilliini on edelleen tehokas hoito akuuttiin bakteeriperäiseen sinuiittiin.

Akuutti välikorvatulehdus – suun kautta otettavat valmisteet

Myyntiluvan haltija esitti lapsipotilailla vuosina 1986–2005 tehtyjä kliinisiä tutkimuksia ja vertailevia tutkimuksia, joissa lääkettä oli verrattu makrolideihin ja kefalosporiineihin, sekä eri hoito-ohjeryhmistä peräisin olevia yhdysvaltalaisia ja eurooppalaisia suosituksia, jotka kaikki tukevat amoksisilliinin käyttöä "akuutin välikorvatulehduksen" hoidossa. Eri annostusten (vaihteluväli 40 mg/kg/päivä – 90

mg/kg/päivä) käyttö osoitti, että valtaosassa tutkimuksia teho oli noin 90 prosenttia. Akuuttia välikorvatulehdusta sairastavien aikuisten parissa tehtyjä kliinisiä tutkimuksia on vähän, mutta kun otetaan huomioon aikuisten sinuiitin ja akuutin välikorvatulehduksen samankaltainen bakteriologinen etiologia ja patogeenesi, katsottiin, että kliiniset tiedot, jotka osoittavat amoksisilliinin olevan tehokas lääke akuutin bakteeriperäisen sinuiitin hoidossa, voidaan ekstrapoloida tukemaan amoksisilliinin tehoa aikuisten akuutin välikorvatulehduksen hoidossa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että amoksisilliini on sopiva hoitovaihtoehto sekä aikuisten että lasten akuutin välikorvatulehduksen hoitoon.

Akuutti streptokokin aiheuttama risatulehdus ja nielutulehdus – suun kautta otettavat valmisteet

Myyntiluvan haltija esitti kliinisiä tutkimuksia, jotka oli tehty aikuisilla ja lapsilla vuosina 1993–2008, sekä eri hoito-ohjeryhmistä peräisin olevia suosituksia, jotka kaikki tukevat amoksisilliinin käyttöä risatulehduksen ja nielutulehduksen hoidossa, etenkin kun ne ovat ryhmän A beetahemolyttisiä streptokokki-infektioita (GABHS). Eri annostusten käyttö osoitti, että valtaosassa tutkimuksia teho oli noin 90 prosenttia, eli teho on verrattavissa vertailuvalmisteisiin. Useat kansalliset ohjeet ja kansainväliset yhteisöt, myös Maailman terveysjärjestö WHO, suosittelevat amoksisilliiniä joko ensisijaiseksi tai toissijaiseksi hoitovaihtoehtoksi streptokokin aiheuttamaan nielutulehdukseen. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, että amoksisilliini on asianmukainen hoitovaihtoehto tässä käyttöaiheessa.

Vakavat korvien, nenän ja kurkun infektiot (esimerkiksi mastoidiitti, nielurisan vieruskudoksen tulehdus, kurkunkannen tulehdus ja sinuiitti, kun niihin liittyy vakavia systeemisiä merkkejä ja oireita) – parenteraalinen valmiste

Koska *H. influenzae*- ja *M. catarrhalis* -bakteerien (beetalaktamaasin tuotannon vuoksi) sekä *S. pneumoniae*- ja *H. influenzae* -bakteerien (proteiinin sitoutumiskohdan muuttumisen vuoksi) vastustuskyky amoksisilliinille on lisääntynyt, myös hoidon epäonnistumisen riski on suurentunut. Siksi amoksisilliiniä ei tule käyttää empiirisenä hoitona näissä infektioissa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että organismin herkkyys amoksisilliinille on vahvistettava laboratoriokokein ennen amoksisilliinihoidon aloittamista, ja pyysi, että kohtaan 4.4 lisätään tätä koskeva varoitus (ja ristiviittaus kohtaan 4.1). Lääkevalmistekomitea katsoi, että parenteraalinen antoreitti oli asianmukainen korvien, nenän ja kurkun vakavampien infektioiden yhteydessä.

Alahengitysteiden infektiot

Käyttöaihe ”alahengitysteiden infektiot” on hyväksytty kaikissa maissa, joissa Amoxililla on myyntilupa. Näin yleistä käyttöaihetta ei kuitenkaan enää hyväksytä, ja lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen korvata käyttöaihe jäljempänä esitetyn mukaisesti.

Kroonisen keuhkoputkitulehduksen akuutit pahenemisvaiheet – kaikki valmisteet

Myyntiluvan haltija esitti seitsemän kliinistä tutkimusta, jotka oli tehty vuosina 1989–2001, sekä eri hoito-ohjeryhmistä peräisin olevia suosituksia, jotka tukevat amoksisilliinin käyttöä kroonisen keuhkoputkitulehduksen akuutissa pahenemisvaiheessa. Kun amoksisilliiniä annettiin kliinisissä tutkimuksissa joko 1 000 mg:n annos kahdesti päivässä tai 500 mg:n annos kahdesti tai kolmesti päivässä, hoitovasteen havaittiin olevan sama kuin vertailuvalmisteilla (onnistuneet kliiniset ja mikrobiologiset hoitotulokset vähintään 81 prosentilla ja 85 prosentilla potilaista). Monissa kansallisissa ja eurooppalaisissa ohjeissa amoksisilliiniä suositellaan yhdeksi akuutin kroonisen keuhkoputkitulehduksen pahenemisvaiheen monista hoitovaihtoehdoista aikuispotilaille, joilla hengenahdistus, yskösten määrä ja märkäisyys ovat lisääntyneet, tai vaikeaa ahtauttavaa keuhkosairautta sairastaville potilaille taudin pahenemisvaiheeseen. Lääkevalmistekomitea piti tätä käyttöaihetta asianmukaisena.

Sairaalan ulkopuolella hankittu keuhkokuume – kaikki valmisteet

Myyntiluvan haltija esitti kliinisiä tutkimuksia, jotka oli tehty aikuisilla ja lapsilla vuosina 1992–2008, sekä eri hoito-ohjeryhmistä peräisin olevia suosituksia, jotka tukevat amoksisilliinin käyttöä sairaalan

ulkopuolella hankitun keuhkokuumeen hoidossa. Tulokset hoidosta, jossa amoksisilliiniä otettiin suun kautta 1 000 mg kolmesti päivässä tai 500 mg kolmesti päivässä 7–10 päivän ajan, olivat samankaltaiset kuin muilla antibiooteilla. Kliininen vaste vaihteli 86–90 prosentin välillä ja bakteriologinen vaste 82–92 prosentin välillä. Toimitetut lapsilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että teho oli verrattavissa vertailuvalmisteiden tehoon ja vasteet verrattavissa aikuisten vasteisiin. Teho oli parempi suuremmilla annoksilla. Parenteraalisesta käytöstä saadut tulokset olivat samankaltaisia kuin suun kautta otettavasta valmisteesta saadut tulokset. Amoksisilliinin käyttö hengitystieinfektioiden hoidossa sisältyy edelleen moniin kansallisiin ja eurooppalaisiin ohjeisiin, joissa amoksisilliiniä suositellaan sairaalan ulkopuolella hankitun keuhkokuumeen empiiriseksi hoidoksi niin aikuisten kuin lastenkin hoidossa. Lääkevalmistekomitea katsoi näiden tutkimusten osoittavan, että amoksisilliini on edelleen tehokas hoito sairaalan ulkopuolella hankittuun keuhkokuumeeseen.

Sukupuolielinten ja virtsateiden infektiot

Käyttöaihe ”*sukupuolielinten ja virtsateiden infektiot*” on hyväksytty kaikissa maissa, joissa Amoxililla on myyntilupa, mutta vain seitsemän maata käytti tätä yleistä käyttöaihetta. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen, jossa käyttöaihetta oli täsmennetty asianmukaisesti infektion esiintymispaikan perusteella jäljempänä esitetyn mukaisesti sekä suun kautta että parenteraalisesti käytettävien valmisteiden osalta.

Akuutti virtsarakkotulehdus, oireeton bakteerivirtsaisuus raskauden aikana ja akuutti pyelonefriitti – kaikki valmisteet

Myyntiluvan haltija esitti kliinisiä tutkimuksia, jotka suun kautta ja parenteraalisesti annettavasta amoksisilliinistä oli tehty aikuisilla, lapsilla ja raskaana olevilla naisilla vuosina 1973–1993, sekä eri hoito-ohjeryhmistä peräisin olevia suosituksia, jotka tukevat amoksisilliinin käyttöä näissä käyttöaiheissa. Yleensä paraneminen oli vähäisempää kuin muissa käyttöaiheissa, ja myös uusiutumista ja jo parantuneen taudin uudelleen puhkeamista esiintyi paljon. Paraneminen kuitenkin lisääntyi, kun hoidon kesto piteni (jolloin se oli 7–10 päivää) ja kun taudinaiheuttajaorganismit olivat herkkiä amoksisilliinille. Vaikka kaikki tätä käyttöaihetta koskevat kliiniset tutkimukset eivät ole uusia, monissa viimeaikaisissa kliinisissä hoito-ohjeissa kuitenkin suositellaan amoksisilliinin käyttöä virtsatieinfektioihin liittyvissä käyttöaiheissa. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että tämä käyttöaihe oli amoksisilliinin kannalta hyväksyttävä, mutta lisääntyvän resistenssin vuoksi komitea edellytti ristiviittausta kohdassa 4.4 oleviin lisätietoihin, joiden mukaan on tiedettävä tai voitava olettaa vahvasti, että taudinaiheuttaja on herkkä amoksisilliinille ennen hoidon aloittamista.

Naisten sukupuolielinten infektiot – kaikki valmisteet

Naisten sukupuolielinten infektiot ovat sekä etiologisesti että kliinisesti hyvin erilaisia. Myyntiluvan haltija esitti kuusi kliinistä tutkimusta, jotka oli tehty vuosina 1975–1986, sekä uudemman katsauksen antibioottien käytöstä synnytyksen jälkeisten infektioiden hoidossa. Vaikka toimitetut tiedot eivät ole uusia, ne osoittavat, että amoksisilliiniä on käytetty naisten sukupuolielinten erilaisten infektioiden hoitoon vaihtelevin tuloksin. Kun ajatellaan infektioiden eri esiintymispaikkoja, näiden mahdollisten käyttöaiheiden tueksi on kuitenkin saatavilla liian vähän tietoja. Myöskään viimeaikaiset ohjeet eivät puolla amoksisilliinin käyttöä esimerkiksi sisäsynnytintulehduksen tai emätintulehduksen kaltaisten sukupuolielinten infektioiden hoidossa, vaan siihen suositellaan muita antibiootteja. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, ettei tämä käyttöaihe ole enää oleellinen amoksisilliinin kannalta ja että se tulee poistaa kaikkien jäsenvaltioiden valmistetiedoista.

Maha-suolikanavan infektiot

Lavantauti ja pikkulavantauti – suun kautta otettavat valmisteet

Myyntiluvan haltija esitti neljä kliinistä tutkimusta, joissa verrattiin suun kautta otetun amoksisilliinin tehoa kloramfenikolin tai ampicilliinin tehoon aikuisilla ja lapsilla. Lisäksi myyntiluvan haltija esitti 30 aikuisella tehdyn avoimen tutkimuksen, jossa amoksisilliiniä (1 g neljästi päivässä) verrattiin kloramfenikoliin (1 g kolmesti päivässä kuumeen laskemiseen saakka ja sen jälkeen 500 mg neljästi päivässä viikon ajan), sekä tutkimuksen (8 potilasta), jossa verrattiin 3 g:n amoksisilliiniannoksen tehoa 2 g:n amoksisilliiniannokseen, jonka kanssa annettiin 1 g probenesidiä, ja lisäksi kaksi avointa ei-vertailevaa tutkimusta, joissa oli 12 ja 7 potilasta. Nämä tutkimukset tukevat amoksisilliinin käyttöä tässä käyttöaiheessa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että vaikka fluorokinoloneja pidetään laajalti optimaalisena hoitovaihtoehtona aikuisten lavantautiin, alueilla, joilla fluorokinoloniresistenssi on suurta, amoksisilliini on edelleen sopiva vaihtoehto lavantaudin hoitoon. Vaikka myyntiluvan haltija on toimittanut vain muutaman tutkimuksen, ne kuitenkin osoittavat, että amoksisilliini tehoaa, kun bakteerin herkkyys on tiedossa. Amoksisilliiniä suositellaan hoitovaihtoehtoksi myös monissa uudemmissa kliinisissä hoito-ohjeissa. Vaikka amoksisilliiniä ei siis tule käyttää empiirisenä hoitona tässä käyttöaiheessa, lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että käyttöaihe on säilytettävä ja siihen on lisättävä ristiviittaus kohtaan 4.4.

Iho- ja pehmytkudostulehdukset

(Vakavat) hampaiden märkäpesäkkeet, joihin liittyy etenevä selluliitti

Myyntiluvan haltija esitti viisi satunnaistettua kaksoissokkoutettua tutkimusta, jotka oli tehty vuosina 1981–1989. Niissä vertailtiin amoksisilliinin tehoa muihin antibiootteihin. Lisäksi myyntiluvan haltija esitti yhden avoimen tutkimuksen, yhdeksän ei-vertailevaa tutkimusta ja katsauksen potilaista, joilla oli erilaisia akuutteja ihoinfektioita. Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti vuosina 1990–2005 tehdyt neljä kliinistä tutkimusta, joihin osallistuneilla potilailla oli vaikeusasteeltaan vaihtelevia dentoalveolaarisia märkäpesäkkeitä. Tutkimuksen tulokset analysoitiin, jotta voitiin määrittää eri antibiootihoidon vaikutus akuutin dentoalveolaarisen infektion hoitotulokseen. Eri tutkimusten mukaan akuuttien ihoinfektioiden hoito tehosi 60–90 prosentilla potilaista. Amoksisilliini voi olla hoitovaihto näissä käyttöaiheissa, mutta koska useimmissa tapauksissa taudinaiheuttajia ovat stafylokokit tai streptokokit, hoito edellyttää vaikutukseltaan laajakirjoisempia aineita. Viimeaikaisissa ohjeissa (Public Health England guideline 2015, Infectious Diseases Society of America guidelines 2014 ja Surgical Society Infections guideline 2011) useimpien iho- ja pehmytkudosinfektioiden hoitoon suositellaan amoksisilliinin sijasta muita antibiootteja. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, ettei tämä käyttöaihe ole enää asianmukainen amoksisilliinin osalta. Useissa vuosina 1990–2005 tehdyissä tutkimuksissa amoksisilliinin havaittiin kuitenkin olevan tehokas vaikeiden hammasinfektioiden hoidossa joko yksinään tai metronidatsolin kanssa käytettynä. Myös useissa ohjeissa suositellaan amoksisilliinin käyttöä näissä infektioissa ensisijaisena vaihtoehtona. Lääkevalmistekomitea piti käyttöaihetta "*hampaan märkäpesäke, johon liittyy etenevä selluliitti*" hyväksyttävänä suun kautta otettavan valmisteen yhteydessä ja käyttöaihetta "*vakava hampaan märkäpesäke, johon liittyy etenevä selluliitti*" hyväksyttävänä parenteraalisen valmisteen yhteydessä.

Muut infektiot

Tekonivelinfektiot – kaikki valmisteet

Saatavilla on muutama hyvin suunniteltu satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, joissa vertaillaan eri antibioottien tehoa potilailla. Myyntiluvan haltija esitti kaksi pientä kliinistä tutkimusta ja viisi takautuvaa tapaustutkimusta sekä joitakin katsauksia ja ohjeita. Myyntiluvan haltija toimitti myös tietoja, joiden mukaan amoksisilliini tunkeutuu luuhun riittävästi myös kun kudokset on infektoitunut, sekä farmakokineettisiä/farmakodynaamisia tietoja, jotka tukevat amoksisilliinin käyttöä näissä käyttöaiheissa. Kliininen näyttö on kuitenkin hyvin vähäistä. Muutamat esitetyt tutkimukset käsittelevät eri sairauksia, mikä heikentää kutakin sairautta tukevaa näyttöä. Lisäksi joissakin tutkimuksissa amoksisilliiniä käytettiin

vain jatkohoitona sen jälkeen, kun ensin oli käytetty muita antibiootteja laskimonsisäisesti. Useat takautuvat tutkimukset viittaavat kuitenkin siihen, että lääkkeen teho tekonivelinfektioiden hoidossa on hyvä. Vaikka tämäntyyppisiä infektioita koskevia ohjeita on vähän, useat tieteelliset yhteisöt suosittelevat amoksisilliiniä ensisijaiseksi hoidoksi. Näin ollen lääkevalmistekomitea piti tätä käyttöaihetta hyväksyttävänä.

Endokardiitin hoito ja ehkäisy – kaikki valmisteet

Saatavilla on vain hyvin vähän satunnaistettuja tutkimuksia, joissa on arvioitu antibioottiprofylaksin tehoa infektiivisessä endokardiitissa. Myyntiluvan haltija esitti useita vuosina 1983–2007 tehtyjä ei-kliinisiä tutkimuksia, joissa arvioitiin amoksisilliinin tehoa endokardiitin ehkäisyssä ja hoidossa eläinkoemalleissa. Lisäksi myyntiluvan haltija esitti kolme tutkimusta, joissa tutkittiin amoksisilliinin tehoa hampaanpoiston jälkeisen bakteremian ehkäisyssä, yhden avoimen tutkimuksen ja kaksi tapaustutkimusta, joissa amoksisilliiniä käytettiin endokardiitin hoidossa. Vähyydestään huolimatta nämä kliiniset tiedot tukevat amoksisilliinin tehoa bakteremian ehkäisyssä ja infektiivisen endokardiitin hoidossa. Myyntiluvan haltija toimitti tietoja myös hyväksytyistä eläinkoemalleista ehkäisy- ja hoitokäyttöaiheen tueksi. Hiljattain päivitetty kansainväliset ohjeet puoltavat amoksisilliinin käyttöä riskialttiimpien potilaiden infektiivisen endokardiitin ehkäisyssä. Myös useat kansalliset ohjeet puoltavat amoksisilliinin käyttöä ensisijaisenaikin vaihtoehtona endokardiitin hoidossa ja ehkäisyssä. Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että ehkäisykäyttöaihe on edelleen asianmukainen kaikkien valmisteiden osalta. Lääkevalmistekomitea kuitenkin totesi, että kun otetaan huomioon sairauden vakavuus ja Euroopan kardiologisen seuran (ESC:n), American Heart Associationin (AHA:n), British Society of Antimicrobial Chemotherapyn (BSACin) ja British Cardiac Societyn (BCS:n) ohjeet, vain parenteraalinen valmiste on hyödyllinen endokardiitin hoidossa. Siksi komitea pyysi poistamaan käyttöaiheen suun kautta otettavan valmisteen valmistetiedoista.

Helicobacter pylori -infektion hoito – suun kautta otettavat valmisteet

Myyntiluvan haltija on toimittanut joukon aikuisilla ja lapsilla tehtyjä kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia amoksisilliinistä kolmoishoidossa ensisijaisena (yhdeksän tutkimusta, joista yksi tehtiin lapsilla, sekä 22 tutkimuksen meta-analyysi), toisena (neljä tutkimusta) ja jossain määrin myös kolmantena (yksi tutkimus) hoitovaihtoehtona. Näitä tutkimuksia tukivat vielä kontrolloimattomat tutkimukset. Kun amoksisilliini oli osa kolmoishoitoa, infektion paranemisaste esitetyissä eri tutkimuksissa oli noin 80–85 prosenttia. Amoksisilliiniä suositellaan myös useissa ohjeissa (esimerkiksi American College of Gastroenterologyn ja National Institute for Health and Care Excellencen laatimissa ohjeissa) yhdistettynä protonipumpun estäjään ja klaritromysiiniin. Lääkevalmistekomitea katsoi, että amoksisilliinin teho *Helicobacter pylori* -infektion kolmoishoidossa on asianmukaisesti osoitettu aikuisilla ja lapsilla ensisijaisena tai rescue-hoitona.

Lymen tauti – kaikki valmisteet

Myyntiluvan haltija toimitti tulokset kuudesta satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta, joissa verrattiin yksinään tai probenisidin kanssa käytettyä amoksisilliiniä (annos 500 mg kolmesti päivässä) muihin antibiootteihin ja lumelääkkeeseen, sekä havainnoivan kohorttitutkimuksen, joka tehtiin vuosina 1989–2008 amoksisilliinin käytöstä tyypin I Lymen tautia (erythema migrans) sairastavien lasten ja aikuisten hoidossa. Vaikka sellaisia kliinisiä tutkimuksia on vähän, joissa arvioidaan antibioottihoitoa Lymen taudin myöhemmissä vaiheissa, myyntiluvan haltija toimitti kolme tutkimusta, joissa tutkittiin amoksisilliinin tehoa vaiheen II/III Lymen taudin hoidossa. Amoksisilliinin osalta teho oli noin 80 prosenttia, mikä on verrattavissa esitetyissä tutkimuksissa käytettyihin erilaisiin aktiivisiin kontrolliryhmiin. Lisäksi amoksisilliinihoito mainitaan useissa eurooppalaisissa kansallisissa ja Euroopan-laajuiseen konsensuskseen ja näyttöön perustuvissa ohjeissa niin Lymen taudin kuin disseminoituneen Lymen taudin ja Lymen taudin niveltulehduksenkin osalta. Lääkevalmistekomitea katsoi, että tätä käyttöaihetta puolsivat asianmukaiset tiedot.

Bakteeriperäinen aivokalvotulehdus – parenteraalinen valmiste

Myyntiluvan haltija toimitti eläinkoemalleista (yksi tutkimus rotilla ja toinen kaneilla), lasten osalta (viisi tutkimusta) ja aikuisten osalta (kaksi tutkimusta) saatuja farmakodynaamisia ja farmakokineettisiä tietoja, jotka osoittivat, että amoksisilliini tunkeutuu hyvin aivo-selkäydinesteeseen. Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti tulokset useista pienistä sekä lapsilla että aikuisilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista ja tapaustutkimuksia, jotka tukevat amoksisilliinin tehoa bakteeriperäisen aivokalvotulehduksen hoidossa. Toimitetut tiedot osoittavat, että amoksisilliini pystyy tunkeutumaan tulehtuneisiin aivokalvoihin hyvin niin lapsilla kuin aikuisillakin. Laadukkaita kliinisiä tutkimuksia on vähän, mutta muutamat kontrolloidut ja kontrolloimattomat tutkimukset osoittavat, että amoksisilliini on tehokas bakteeriperäisen aivokalvotulehduksen hoidossa etenkin, kun taudinaiheuttajan tiedetään olevan herkkä amoksisilliinille. Kun otetaan huomioon, että aivokalvotulehdus on melko harvinainen infektio ja että useissa ohjeissa suositellaan amoksisilliinin käyttöä aivokalvotulehduksen hoidossa, lääkevalmistekomitea katsoi, että kokonaisuudessaan toimitetut tiedot tukevat amoksisilliinin käyttöä tässä käyttöaiheessa.

Bakteremia, joka liittyy tai jonka epäillään liittyvän edellä mainittuihin infektioihin – parenteraalinen valmiste

Myyntiluvan haltija toimitti tietoja, jotka osoittavat, että amoksisilliini saavuttaa hyvän kudostunkeuman ja että sitä on käytetty useisiin sen käyttöaiheisiin liittyvän bakteremian hoidossa. Myös monissa kirjallisuudesta saatavissa katsauksissa ja suosituksissa sekä konsensukseen ja näyttöön perustuvissa hoito-ohjeissa amoksisilliiniä pidetään tärkeänä hoitovaihtoehtona aikuisten ja lasten bakteeriperäisen aivokalvotulehduksen hoidossa. Kun otetaan huomioon, että amoksisilliiniä on käytetty jo useita vuosia ja että se on tarkoitettu käytettäväksi hyvin monenlaisissa infektioissa bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden arviointia koskevien ohjeiden lisäyksen (EMA/CHMP/351889/2013) mukaisesti, lääkevalmistekomitea katsoi, että saatavilla olevien tietojen perusteella ehdotettu käyttöaihe oli asianmukaisesti perusteltu.

Kohta 4.2: Annostus ja antotapa

Myyntiluvan haltija ehdotti yhtenäistettyjä annostussuosituksia, jotka perustuvat kliinisissä tutkimuksissa tutkittuihin annoksiin ja joita farmakodynaamiset ja farmakokineettiset tiedot tukevat. Lisäksi ne ovat kansainvälisten, eurooppalaisten ja kansallisten ohjeiden mukaisia. Vallitsevaan resistenssitilanteeseen liittyvä jäsenvaltioiden välinen vaihtelu on otettu huomioon näissä suosituksissa. Eri kansallisissa valmisteyhteenvedoissa suositellut annokset aikuisille ja yli 40 kg:n painoisille lapsille vaihtelevat 250 mg:n ja 1 mg:n välillä kolmesti päivässä, eri tavoin ilmaistuna. Annostussuositukset perustuvat yhtenäistä annostusta koskevaan ehdotukseen. Myyntiluvan haltija ehdotti, että lasten annostussuositukset yhtenäistetään käyttämällä yleisintä hyväksyttyä mg/kg-annosta (40–90 mg/kg/päivä useaan annokseen jaettuna).

Monissa kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että amoksisilliini on yhtä tehokas ja hyvin siedetty, kun päivittäinen kokonaisannos jaetaan kahteen tai kolmeen annokseen. Sen farmakokinetiikan perusteella suositeltu päivittäinen kokonaismäärä annetaan yleensä kolmena jaettuna annoksena. Joissakin potilasryhmissä (etenkin vauvoilla ja pikkulapsilla) lääkkeen antaminen kahdeksan tunnin välein saattaa aiheuttaa hoitomyöntyvyyteen liittyviä ongelmia. Sen vuoksi on laadittu kaksi mahdollista annostustapaa, jotta lääkkeen määrääjä voi mukauttaa annostuksen potilaan tarpeiden mukaan hoitomyöntyvyyden parantamiseksi.

Bakteeri-infektioiden hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden arviointia koskevien ohjeiden (CPMP/EWP/558/95 rev 2) mukaisesti myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan annostussuunnitelma ja hoitosyklien kesto taulukoituna käyttöaiheiden mukaisesti. Näiden taulukoiden edellä annetaan yleisiä suosituksia siitä, mitä seikkoja on syytä ottaa huomioon annosta ja hoidon kestoja valittaessa. Kohdassa

on myös ristiviittaus kohtaan 4.4, ja sen jälkeen on vielä viite hoito-ohjeisiin, jotka on syytä ottaa huomioon annostusta valittaessa.

Suun kautta otettavista, parenteraalisista ja lihakseen pistettävistä valmisteista, jotka on tarkoitettu aikuisille ja yli 40 kg:n painoisille lapsille, alle 40 kg:n painoisille lapsille sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastaville ja hemodialyysissä käyville potilaille, annetaan erilliset annossuositukset. Parenteraalisista ja lihakseen pistettävistä valmisteista annetaan lisäksi erilliset annossuositukset yli 4 kg:n painoisille ja enintään 3 kk:n ikäisille vauvoille ja alle 4 kg:n painoisille keskosille.

Kohta 4.3: Vasta-aiheet

Vain vaikuttavaan aineeseen (tai mihin tahansa penisilliineihin ja beetalaktaameihin kuuluviin aineisiin) ja apuaineisiin liittyvää yliherkkyyttä koskevat vasta-aiheet yhtenäistetään. Muita vasta-aiheita, jotka koskevat tarttuvaa mononukleoosia sairastavia potilaita metotreksaatin osalta ja akuuttia lymfosyyttistä leukemiaa sairastavia potilaita, oli käytössä vain muutamassa jäsenvaltiossa. Lääkevalmistekomitea päätti, että niihin liittyvät riskit oli otettu riittävästi huomioon valmistetietojen muissa kohdissa, joten ne poistettiin tästä kohdasta.

Kohta 4.4: Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikissa jäsenvaltioissa (yhtä lukuun ottamatta) oli käytössä useita varoituksia, joiden sanamuoto vaihteli hieman (yliherkkyyssreaktiot, munuaisten vajaatoiminta, kidevirtsaus, ihoreaktiot (mukaan luettuina tarttuvaa mononukleoosia sairastavat potilaat, antikoagulantti), ei-herkkien mikro-organismien liiallinen kasvu, pidentynyt hoito), ja myyntiluvan haltijan yhtenäistämää ehdotusta pidettiin hyväksyttävänä. Yhtenäistetty sanamuoto, joka koskee diagnostiisiin testeihin liittyvää mahdollista häiriötä, on jo käytössä viidessä jäsenvaltiossa, ja se ehdotettiin otettavaksi käyttöön kaikissa jäsenvaltioissa. Ehdotus hyväksyttiin. Lisäksi yhtenäistettiin useita virkkeitä, jotka liittyvät joissakin jäsenvaltioissa käytettäviä apuaineita (natrium, aspartaami, natriumbentsoaatti, laktoosi ja sorbitoli) koskeviin tärkeisiin tietoihin. Lääkevalmistekomitea pyysi säilyttämään yhdessä jäsenvaltiossa käytössä olleen varoituksen kouristusten ilmaantumisen mahdollisuudesta potilailla, joita on hoidettu suurilla annoksilla tai joilla on munuaisten vajaatoiminta tai joilla on ollut aiemmin kouristuskohtauksia, hoidettu epilepsia ja aivokalvovaurio, koska tähän liittyvistä haittavaikutuksista (kuten myoklonisista kohtauksista ja kouristuskohtauksista) on ilmoitettu beetalaktaamiantibioottien käytön yhteydessä. Yhtenäistettyihin valmistetietoihin lisättiin myös maininta Jarisch-Herxheimerin reaktion riskistä, joka liittyy amoksisilliinin käyttöön Lymen taudin hoidossa. Tiettyjen mikro-organismien resistenssin lisäksi kohtaan lisättiin yleinen varoitus siitä, ettei amoksisilliiniä tule käyttää tiettyntyyppisten infektioiden hoitoon, ellei taudinaiheuttajaa ole jo selvitetty ja ellei sen tiedetä olevan herkkä tai erittäin todennäköisesti herkkä amoksisilliinille, ja ristiviittaus kohtaan 5.1, jossa on tarkempia tietoja tietyistä taudinaiheuttajista.

Kohta 4.5: Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Useimpia nykyisistä yhteisvaikutuksia koskevista maininnoista eri jäsenvaltioissa pidettiin perusteltuina (probenesidi, allopurinoli, tetrasykliinit, suun kautta otettavat antikoagulantit, metotreksaatti), ja lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen yhtenäistetyksi sanamuodoksi. Suolen mikrobikasvustoon kohdistuvasta vaikutuksesta johtuva mahdollinen yhteisvaikutus ehkäisytablettien kanssa poistettiin, koska ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) oli hiljattain suositellut tämän yhteisvaikutuksen poistamista useiden antibioottien, myös amoksisilliinin, valmistetiedoista (CMDh/326/2015, Rev.0). Sulfasalatsiinin plasmapitoisuus saattaa pienentyä aminopenisilliinien käytön yhteydessä, mutta tutkimukset eivät tue tätä vaikutusta amoksisilliinin osalta, eikä myyntiluvan haltijan turvallisuustietokannasta löytynyt tähän liittyviä

raportteja. Näin ollen katsottiin, että tämä maininta voidaan poistaa. Testituloksiin liittyvä yhteisvaikutus siirrettiin kohtaan 4.4 valmisteyhteenvedon laatimista koskevien ohjeiden mukaisesti.

Kohta 4.6: Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tämän kohdan sisältö oli sama kaikissa jäsenvaltioissa, joskin käytetty sanamuoto vaihteli hiukan. Eläimistä ja ihmisistä saatavilla olevat tiedot eivät viittaa lisääntymismyrkyllisyyteen. Myyntiluvan haltijan ehdottama sanamuoto hyväksyttiin pienin selvennyksin, ja kohtaan pyydettiin lisäämään saatavilla olevat tiedot hedelmällisyyteen kohdistuvasta vaikutuksesta.

Kohta 4.7: Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kaikkien jäsenvaltioiden valmisteyhteenvedoissa on tässä kohdassa maininta, ettei amoksisilliini vaikuta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Valmisteyhteenvedojen laatimisohteiden mukaan sellaiset haittatapahtumat, joita voi kuitenkin ilmetä ja jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, luetellaan tässä kohdassa, mitä lääkevalmistekomitea piti hyväksyttävänä.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Valmisteyhteenvedojen laatimisohteiden ja QRD-mallipohjan mukaisesti myyntiluvan haltija on luetellut kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä valvonnasta ilmoitetut haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmän mukaisesti luokiteltuina.

Kohta 4.9: Yliannostus

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen yhtenäistetyksi sanamuodoksi, mukaan luettuina tiedot mahdollisista maha-suolikanavan oireista, kidevirtsaaisuudesta ja lisäksi mahdollisesta kouristusriskistä. Kohtaan lisättiin myös maininta amoksisilliinin saostumisesta virtsakatetriin.

Kohta 5.1: Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttista ryhmää, vaikutusmekanismia ja ATC-koodia koskevia sanamuotoja yhtenäistettiin. Luettelo amoksisilliinille herkistä organismeista päivitettiin. Raja-arvotaulukkoa päivitettiin 1. tammikuuta 2014 päivätyn EUCASTin (versio 4) mukaan. Myös resistenssimekanismia koskevia tietoja päivitettiin.

Kohta 5.2: Farmakokinetiikka

Myyntiluvan haltija päivitti kohtaa valmisteyhteenvedojen laatimisohteiden mukaisesti, minkä lääkevalmistekomitea hyväksyi.

Kohta 5.3: Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska tätä kohtaa ei ollut kansallisissa valmisteyhteenvedoissa, lääkevalmistekomitea hyväksyi pienin muutoksin myyntiluvan haltijan ehdotuksen yleiseksi sanamuodoksi, joka koskee amoksisilliinin ja klavulaanin yhdistelmän valmisteyhteenvedoa (EMA/H/A-30/979).

Muut valmisteyhteenvedon kohdat

Muut valmisteyhteenvedon kohdat on päivitetty niitä koskevan yhtenäistetyn laatudokumentaatian (moduuli 3) ja nykyisen QRD-mallipohjan mukaisesti. Kohdat 1, 6.3 ja 6.4 on päivitetty vain osittain, koska niitä on syytä muokata kansallisesti.

Myyntipäällysmarkinnat

Valmisteyhteenvetoon tehty muutokset huomioitiin myyntipäällysmarkkinöissä johdonmukaisesti, mutta useimmat kohdat jätettiin täytettäväksi kansallisesti.

Pakkausseloste

Pakkausselostetta muutettiin valmisteyhteenvetoon tehtyjen muutosten mukaisesti. Lisäksi tehtiin pieniä toimituksellisia muutoksia luottavuuden parantamiseksi. Eri valmisteiden pakkausselostetta koskeva käyttäjätesti sekä aiempaa ja uutta pakkausselostetta koskeva vertailuraportti tai perustelut siitä, miksi jompaakumpaa ei toimitettu, toimitettiin, ja lääkevalmistekomitea hyväksyi ne.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea toteutti direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn.
- Komitea arvioi Amoxilin ja sen muiden kauppanimien käyttöaiheissa, annostuksessa, vasta-aiheissa sekä varoituksissa ja käyttöön liittyvissä varotoimissa havaitut eroavuudet sekä muut valmisteyhteenvetoon osat, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste.
- Komitea arvioi ehdotettuja yhtenäistettyjä valmistetietoja tukevat tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut (kliiniset tutkimukset, avoimet tutkimukset, kirjallisuustutkimukset ja katsaukset sekä näyttöön ja konsensuskseen perustuvat ohjeet). Lisäksi komitea otti huomioon infektioitauteja käsittelevän työryhmän antamat neuvot.
- Komitea arvioi myös myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot, joiden tarkoitus oli tukea ehdotusta yhtenäistetyksi laatudokumentaatioksi (moduuli 3).
- Komitea hyväksyi valmisteyhteenvetoon, myyntipäällysmarkintöjen ja pakkausselosteen sekä laatudokumentaation (moduuli 3) yhtenäistämisen myyntiluvan haltijoiden ehdotusten mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea suositteli niiden myyntilupien ehtojen muuttamista, joiden valmisteyhteenveto, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausselosteet esitetään Amoxilia ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I) koskevassa liitteessä III.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että Amoxilin ja sen muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.