

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за амоксицилин, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни относно рисковете от литературата, спонтанни съобщения, включващи в някои случаи тясна времева връзка, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между амоксицилин и асептичен менингит, синдром на Kounis, кристалурия (включително остро бъбречно увреждане), ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството, и линеарна IgA болест, както и взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ между амоксицилин и метотрексат и между амоксицилин и пробенецид, най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи амоксицилин, трябва да бъде изменена съответно.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешенията за употреба

Въз основа на научните заключения за амоксицилин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи амоксицилин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешенията за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъдат изменени. В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи амоксицилин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствени продукти, разрешени по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е **подчертан и удебелен**, изтритият текст е ~~задраскан~~)

ПРУ трябва да осигурят изменението на съществуващата продуктова информация (съответно добавяне, замяна или изтриване на текст), за да отразява съгласувания текст, поместен по-долу.

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съществуващото предупреждение трябва да бъде преработено, както следва:

Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (включително **анафилактоидни** реакции на неалергенна свръхчувствителност и тежки кожни нежелани реакции) са съобщавани при пациенти, лекувани с пеницилин. **Възможно е също реакциите на свръхчувствителност да прогресират до синдром на Kounis – сериозна алергична реакция, която може да доведе до инфаркт на миокарда (вж. точка 4.8).** По-вероятно е тези реакции да се появят при лица с анамнеза за свръхчувствителност към пеницилин или при атопични лица. При поява на алергична реакция лечението с амоксицилин трябва да се преустанови и да се назначи подходяща алтернативна терапия.

Трябва да се добави предупреждение, както следва:

Има съобщения за ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството (drug induced enterocolitis syndrome – DIES), главно при деца, при които се прилага амоксицилин (вж. точка 4.8). DIES е алергична реакция с водещ симптом продължително повръщане (1 – 4 часа след <прием> <приложение> <употреба> на лекарството) без алергични кожни или респираторни симптоми. Допълнителни симптоми могат да бъдат болка в корема, диария, хипотония или левкоцитоза с неутрофилия. Има тежки случаи, включително с прогресия до шок.

Съществуващото предупреждение трябва да бъде преработено, както следва:

При пациенти с намалено отделяне на урина много рядко е наблюдавана кристалурия (**включително остро бъбречно увреждане**), главно при парентерално лечение. По време на прилагането на високи дози амоксицилин се препоръчва поддържането на адекватен прием на течности и отделяне на урината с цел да се намали рискът от амоксицилинова кристалурия. При пациенти с катетър в пикочния мехур трябва да се провежда редовен контрол на проходимостта му (вж. **така и 4.8 и** 4.9).

- Точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Метотрексат

Пеницилините може да намалят екскрецията на метотрексат и така да причинят потенциално повишаване на токсичността.

Пробененид

Не се препоръчва съпътстваща употреба на пробененид. Пробененид намалява бъбречната тубулна секреция на амоксицилин. Съпътстващата употреба на пробененид може да доведе до повишена концентрация и по-продължително присъствие на амоксицилин в кръвта.

- **Точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Трябва да се добавят следните нежелани реакции:

- към СОК *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*, в категория по честота „с неизвестна честота“: **Линеарна IgA болест**
- към СОК *Нарушения на нервната система*, в категория по честота „с неизвестна честота“: **Асептичен менингит**
- към СОК *Сърдечни нарушения*, в категория по честота „с неизвестна честота“: **Синдром на Kounis**
- към СОК *Стомашно-чревни нарушения*, в категория по честота „с неизвестна честота“: **Ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството**
- към СОК *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища* в категория по честота „с неизвестна честота“: Кристалурия (**включително остро бъбречно увреждане**)

- **Точка 4.9 Предозиране**

Трябва да се добави следната информация:

- **Наблюдавана е амоксицилинова кристалурия, в някои случаи водеща до бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).**

Листовка

- **Точка 2** Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Амоксицилин **Метотрексат (използва се за лечение на рак и тежък псориазис): пеницилините може да намалят отстраняването от организма на метотрексат, като по този начин може да причинят увеличаване на нежеланите реакции.**

Пробенецид (използва се за лечение на подагра): съпътстваща употреба на пробенецид не се препоръчва, защото може да намали отстраняването от организма на амоксицилин.

- **Точка 4** Възможни нежелани реакции

Гръдна болка при алергична реакция, която може да е симптом на предизвикан от алергичната реакция сърдечен инфаркт (синдром на Кунис)

Ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството:
Има съобщения за ентероколитен синдром, предизвикан от прием на лекарството, главно при деца, приемащи амоксицилин. Това е определен вид алергична реакция с водещ симптом многократно повръщане (1 – 4 часа след <прием> <прилагане> <употреба> на лекарството). Допълнителни симптоми могат да бъдат болка в корема, летаргия, диария и ниско кръвно налягане.

Кристали в урината, **водещи до остро увреждане на бъбреците**

Обрив с мехури, подредени в кръг, с образуване на коричка в средата, или като

наниз от перли (линеарна IgA болест)

Възпаление на обвивките на главния и гръбначния мозък (асептичен менингит)

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	ноември 2022 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	4 януари 2023 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	23 февруари 2023 г.