

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro amoxicilin byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům z literatury a spontánních hlášení, včetně některých případů s těsnou časovou souvislostí, považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi amoxicilinem a aseptickou meningitidou, Kounisovým syndromem, krystalurií (včetně akutního poškození ledvin), syndromem enterokolitidy vyvolaným léky (DIES), lineární IgA bulózní dermatózou, a dále lékovou interakci mezi amoxicilinem a metotrexátem a mezi amoxicilinem a probenecidem za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících amoxicilin mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se amoxicilinu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících amoxicilin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem amoxicilinu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby stávající informace o přípravku byly změněny (vložení, nahrazení nebo vypuštění textu) tak, aby odrážely dohodnuté znění, jak je uvedeno níže.

Souhrn údajů o přípravku

- **Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Stávající upozornění má být upraveno následovně:

U pacientů léčených peniciliny byly hlášeny závažné a ojediněle fatální hypersenzitivní reakce (včetně ~~anafylaktoidních nealergické hypersensitivní~~ a závažných kožních nežádoucích účinků).

Hypersenzitivní reakce mohou také progredovat do Kounisova syndromu, závažné alergické reakce, která může vést k infarktu myokardu (viz bod 4.8). Uvedené reakce se vyskytují spíše u osob, které udávají hypersenzitivitu na penicilin nebo trpí atopickým ekzémem. Dojde-li k alergické reakci, musí se léčba amoxicilinem ihned přerušit a zahájí se vhodná alternativní léčba.

Má být doplněno následující varování:

Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky (DIES) byl hlášen hlavně u dětí léčených amoxicilinem (viz bod 4.8). DIES je alergická reakce, jejímž hlavním příznakem je prodloužené zvracení (1-4 hodiny po <podání> <užití> léčivého přípravku) při absenci alergických kožních nebo respiračních příznaků. Mezi další příznaky může patřit bolest břicha, průjem, hypotenze nebo leukocytóza s neutrofilii. Vyskytly se závažné případy včetně progresu do šoku.

Stávající upozornění má být upraveno následovně:

U pacientů se sníženou diurézou byla velmi vzácně zaznamenána krystalurie (**včetně akutního poškození ledvin**), a to zejména při parenterální léčbě. Při podávání vysokých dávek amoxicilinu je vhodné udržovat dostatečný příjem a výdej tekutin, aby se předešlo možné amoxicilinové krystalurii. U pacientů se zavedeným močovým katétreem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz body 4.8 a 4.9).

- **Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Methotrexát

Peniciliny mohou snižovat vylučování methotrexátu, což může vést k potenciálnímu zvýšení jeho toxicity.

Probenecid

Současné podávání probenecidu se nedoporučuje. Probenecid snižuje renální tubulární sekreci amoxicilinu. Současné užití probenecidu může vést ke zvýšeným a prodlouženým krevním hladinám amoxicilinu.

- **Bod 4.8 Nežádoucí účinky**

Následující nežádoucí účinky mají být přidány :

- pod třídu orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ s frekvencí „není známo“: **Lineární IgA bulózní dermatóza**
- pod třídu orgánových systémů „Poruchy nervového systému“ s frekvencí „není známo“: **Aseptická meningitida**
- pod třídu orgánových systémů „Srdeční poruchy“ s frekvencí „není známo“: **Kounisův syndrom**

- pod třídu orgánových systémů „Gastrointestinální poruchy“ s frekvencí „není známo“: Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky
- pod třídu orgánových systémů „Poruchy ledvin a močových cest“ s frekvencí „není známo“: Krystalurie (včetně akutního poškození ledvin)

- **Bod 4.9 Předávkování**

Má být doplněna následující informace:

- Byla zaznamenána amoxicilinová krystalurie způsobující v některých případech až renální selhání (viz bod 4.4).

Příbalová informace

- **Bod 2 - Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete užívat <je Vám podán> amoxicilin**

Pokud jste léčen(a) methotrexátem (používaným k léčbě zhoubných nádorových onemocnění a závažné lupénky), peniciliny mohou snížit vylučování methotrexátu, což může způsobovat zvýšený výskyt nežádoucích účinků.

Pokud užíváte probenecid (užívaný k léčbě dny), současné užívání probenecidu může snížit vylučování amoxicilinu a nedoporučuje se.

- **Bod 4 Možné nežádoucí účinky**

Bolest na hrudi v souvislosti s alergickými reakcemi, která může být příznakem alergií vyvolaného srdečního infarktu (Kounisův syndrom).

Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky (DIES):

DIES byl hlášen hlavně u dětí léčených amoxicilinem. Jedná se o určitý druh alergické reakce s hlavním příznakem opakovaného zvracení (1-4 hodiny po <podání> <užití> léčivého přípravku). Mezi další příznaky mohou patřit bolest břicha, letargie, průjem a nízký krevní tlak.

Krystalky v moči vedoucí k akutnímu poškození ledvin.

Vyrážka s puchýři uspořádanými v kruhu se strupem uprostřed nebo jako šňůra perel (lineární IgA bulózní dermatóza).

Zánět blan, které obklopují mozek a míchu (aseptická meningitida).

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2022
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	4. ledna 2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	23. února 2023