

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων αδειών κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αμοξικιλίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για τους κινδύνους, από βιβλιογραφία, αυθόρμητες αναφορές συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιπτώσεων μιας στενής χρονικής αιτιότητας, η PRAC θεωρεί μια αιτιώδη σχέση μεταξύ αμοξικιλίνης και άσηπτης μηνιγγίτιδας, συνδρόμου Κούνη, κρυσταλλουρίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής βλάβης), συνδρόμου φαρμακοεπαγόμενης εντεροκολίτιδας (DIES) και γραμμικής IgA πομφολυγώδους δερματοπάθειας, καθώς και φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αμοξικιλίνης και μεθοτρεξάτης και μεταξύ αμοξικιλίνης και προβενεσίδης είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι συνταγογραφικές πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν αμοξικιλίνη πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αμοξικιλίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμοξικιλίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμοξικιλίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα Κράτη Μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες των εθνικά εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με ~~διακριτή διαγραφή~~)>

Οι ΚΑΚ θα διασφαλίσουν ότι οι υπάρχουσες πληροφορίες προϊόντος τροποποιούνται (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή του κειμένου κατά περίπτωση) ώστε να αντικατοπτρίζει τη συμφωνημένη διατύπωση όπως παρέχεται παρακάτω.

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- **Παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η υπάρχουσα προειδοποίηση θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:

Σοβαρές και περιστασιακά θανατηφόρες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτοειδών μη-αλλεργιογόνου υπερευαισθησίας και των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό θεραπεία με πενικιλίνη. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί επίσης να εξελιχθούν σε σύνδρομο Κούνη, μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι αντιδράσεις είναι πιθανότερο να εκδηλωθούν σε άτομα που έχουν ιστορικό υπερευαισθησίας στην πενικιλίνη και σε ατοπικά άτομα. Εάν παρουσιαστεί μια αλλεργική αντίδραση, η θεραπεία με αμοξικιλίνη πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία.

Μία προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής:

Σύνδρομο φαρμακοεπαγόμενης εντεροκολίτιδας (DIES) έχει αναφερθεί κυρίως σε παιδιά που λαμβάνουν αμοξικιλίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Το DIES είναι μια αλλεργική αντίδραση με κύριο σύμπτωμα τα παρατεταμένα επεισόδια εμέτου (1-4 ώρες μετά την <λήψη> <χορήγηση> <χρήση> του φαρμάκου) απουσία αλλεργικών συμπτωμάτων του δέρματος ή του αναπνευστικού. Περαιτέρω συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, διάρροια, υπόταση ή λευκοκυττάρωση με ουδετεροφιλία. Έχουν αναφερθεί σοβαρά περιστατικά, συμπεριλαμβανομένων και περιπτώσεων που εξελίχθηκαν σε καταπληξία.

Η υπάρχουσα προειδοποίηση θα πρέπει να αναθεωρηθεί ως εξής:

Σε ασθενείς με μειωμένη παραγωγή ούρων, πολύ σπάνια έχει παρατηρηθεί κρυσταλλουρία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής βλάβης), κυρίως με παρεντερική θεραπεία. Κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων αμοξικιλίνης, ενδείκνυται η διατήρηση επαρκούς πρόσληψης υγρών και παραγωγής ούρων για να μειωθεί η πιθανότητα σχηματισμού κρυστάλλων αμοξικιλίνης στα ούρα. Σε ασθενείς με ουροκαθετήρες, θα πρέπει να τηρείται τακτικός έλεγχος βατότητας (βλ. παράγραφους 4.8 και 4.9).

- **Παράγραφος 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μεθοτρεξάτη

Οι πενικιλίνες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση της μεθοτρεξάτης προκαλώντας πιθανή αύξηση της τοξικότητας.

Προβενεσίδη

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση προβενεσίδης. Η προβενεσίδη μειώνει την νεφρική σωληναριακή έκκριση της αμοξικιλίνης. Η ταυτόχρονη χρήση προβενεσίδης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα και παρατεταμένα επίπεδα αμοξικιλίνης στο αίμα.

- **Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν:

- κάτω από την *Κατηγορία Οργανικού Συστήματος Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*, με συχνότητα «μη γνωστή»: Γραμμική IgA Πομφολυγώδης Δερματοπάθεια
- κάτω από την *Κατηγορία Οργανικού Συστήματος Διαταραχές του νευρικού συστήματος*, με συχνότητα «μη γνωστή»: Άσηπτη μηνιγγίτιδα
- κάτω από την *Κατηγορία Οργανικού Συστήματος Καρδιακές διαταραχές*, με συχνότητα «μη γνωστή»: Σύνδρομο Κούνη
- κάτω από την *Κατηγορία Οργανικού Συστήματος Γαστρεντερικές διαταραχές*, με συχνότητα «μη γνωστή»: Σύνδρομο φαρμακοεπαγόμενης εντεροκολίτιδας
- κάτω από την *Κατηγορία Οργανικού Συστήματος Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών* με συχνότητα «μη γνωστή»: Κρυσταλλουρία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής βλάβης)
- **Παράγραφος 4.9 Υπερδοσολογία**

Η ακόλουθη πληροφορία θα πρέπει να προστεθεί:

- Έχει παρατηρηθεί κρυσταλλουρία αμοξικιλίνης, που σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί σε νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- **Παράγραφος 2** Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί η αμοξικιλίνη

Η μεθοτρεξάτη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου και της σοβαρής ψωρίασης), οι πενικιλίνες μπορεί να μειώσουν την απέκκριση της μεθοτρεξάτης προκαλώντας πιθανή αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η προβενεσίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας), η ταυτόχρονη χρήση προβενεσίδης μπορεί να μειώσει την απέκκριση της αμοξικιλίνης και δεν συνιστάται.

- **Παράγραφος 4** Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πόνος στο στήθος στο πλαίσιο αλλεργικών αντιδράσεων, που μπορεί να είναι σύμπτωμα εμφράγματος του μυοκαρδίου αλλεργικής αιτιολογίας (σύνδρομο Κούνη)

Σύνδρομο φαρμακοεπαγόμενης εντεροκολίτιδας (DIES):

Το DIES έχει αναφερθεί κυρίως σε παιδιά που λαμβάνουν αμοξικιλίνη. Είναι ένα συγκεκριμένο είδος αλλεργικής αντίδρασης με κύριο σύμπτωμα τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια εμέτου (1-4 ώρες μετά την <λήψη> <χορήγηση> <χρήση> του φαρμάκου). Άλλα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος, λήθαργο, διάρροια και χαμηλή αρτηριακή πίεση.

Κρύσταλλοι στα ούρα που οδηγούν σε οξεία νεφρική βλάβη

Εξάνθημα με φουσκάλες διατεταγμένες σε κύκλο με κεντρική κρούστα ή σαν μια σειρά από μαργαριτάρια (γραμμική IgA πομφολυγώδης δερματοπάθεια)

Φλεγμονή των μεμβρανών που περιβάλλουν τον εγκέφαλο και το νωτιαίο μυελό (άσηπτη μηνιγγίτιδα)

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Νοεμβρίου 2022
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	4 Ιανουαρίου 2023
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	23 Φεβρουαρίου 2023