

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/κλαβουλανικό, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τη βιβλιογραφία και αυθόρμητες αναφορές συμπεριλαμβανομένης σε ορισμένες περιπτώσεις μιας στενής χρονικής αιτιότητας, μιας θετικής παύσης πρόκλησης ή/και εκ νέου πρόκλησης, η PRAC θεωρεί μια αιτιώδη σχέση μεταξύ αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού και «γραμμικής IgA πομφολυγώδους δερματοπάθειας», «άσηπτης μηνιγγίτιδας», «συνδρόμου Κούννη», «οξείας παγκρεατίτιδας», «συνδρόμου εντεροκολίτιδας που προκαλείται από φάρμακα» και «κρυσταλλουρίας (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής βλάβης)» είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι συνταγογραφικές πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό 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/κλαβουλανικό, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό 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/κλαβουλανικό 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 αντιδράσεων και των σοβαρών ανεπιθύμητων 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/κλαβουλανικό οξύ πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία.

Μία προειδοποίηση θα πρέπει να προστεθεί ως εξής:

Σύνδρομο εντεροκολίτιδας που προκαλείται από φάρμακα (DIES) έχει αναφερθεί κυρίως σε παιδιά που λαμβάνουν αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό (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. ~~παραγράφους 4.8 και~~ 4.9).

• Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν/αναθεωρηθούν:

- 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 εντεροκολίτιδας που προκαλείται από φάρμακα
- κάτω από την *Κατηγορία Οργανικού Συστήματος Γαστρεντερικές διαταραχές*, με συχνότητα «μη γνωστή»: Παγκρεατίτιδα οξεία
- κάτω από την *Κατηγορία Οργανικού Συστήματος Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών* με συχνότητα «μη γνωστή»: Κρυσταλλουρία (συμπεριλαμβανομένης της οξείας νεφρικής βλάβης)

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- **Παράγραφος 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Καταστάσεις που χρειάζεται να προσέξετε

Αλλεργικές αντιδράσεις:

- δερματικό εξάνθημα
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων (αγγειίτιδα) που μπορεί να είναι φαίνεται σαν κόκκινες ή μωβ εξογκωμένες κηλίδες στο δέρμα, αλλά μπορεί να προσβληθούν και άλλα μέρη του σώματος
- πυρετός, πόνος στις αρθρώσεις, πρήξιμο στους αδένες του λαιμού, της μασχάλης ή της βουβωνικής χώρας
- οίδημα, ορισμένες φορές στο πρόσωπο ή στο φάρυγγα (αγγειοοίδημα), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
- κατάρρευση.
- πόνος στο στήθος στο πλαίσιο αλλεργικών αντιδράσεων, που μπορεί να είναι σύμπτωμα εμφράγματος του μυοκαρδίου αλλεργικής αιτιολογίας (σύνδρομο Κούνη)

→ Επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα. Σταματήστε τη <λήψη><χρήση> [Επινοηθείσα Ονομασία].

Φλεγμονή παχέος εντέρου

Φλεγμονή του παχέος εντέρου, που προκαλεί υδαρή διάρροια συνήθως με αίμα και βλέννα, πόνο στο στομάχι και/ή πυρετό.

Οξεία φλεγμονή του παγκρέατος (οξεία παγκρεατίτιδα)

Εάν έχετε έντονο και συνεχή πόνο στην περιοχή του στομάχου, αυτό μπορεί να είναι σημάδι οξείας παγκρεατίτιδας.

Σύνδρομο εντεροκολίτιδας που προκαλείται από φάρμακα (DIES):

Το DIES έχει αναφερθεί κυρίως σε παιδιά που λαμβάνουν αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό. 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.

➔ Συμβουλευτείτε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα.

Μη γνωστή συχνότητα (Η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κρυσταλλοί 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 ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh 10 Νοεμβρίου 2022
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	04 Ιανουαρίου 2023
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	23 Φεβρουαρίου 2023