

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet amoksitsilliini/klavulaanhappe perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Silmas pidades kirjandusest ja spontaansete teatiste põhjal saadud andmeid (sh mõningatel juhtudel lähedases ajalises seoses tekkinud, ravi lõpetamise järgselt taandunud ja/või ravi taasalustamisel uuesti ilmenud juhud), on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et põhjuslik seos amoksitsilliini/klavulaanhappe ja „lineaarse IgA haiguse“, „aseptilise meningiidi“, „Kounise sündroomi“, „ägea pankreatiidi“, „ravimindutseeritud enterokoliidi sündroomi (*drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES)“ ja „kristalluuria (sh äge neerukahjustus)“ vahel on vähemalt põhjendatud võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et amoksitsilliini/klavulaanhapet sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Amoksitsilliini/klavulaanhappe kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et amoksitsilliini/klavulaanhapet sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele amoksitsilliini/klavulaanhapet sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Müügiloa hoidjad peavad tagama olemasoleva ravimiteabe muutmise (teksti lisamine, asendamine või kustutamine vastavalt vajadusele), et see kajastaks allpool toodud kokkulepituid sõnastust.

Ravimi omaduste kokkuvõte

- **Lõik 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Olemasolevat hoiatust tuleb muuta järgnevalt:

Penitsilliiniga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (kaasa arvatud anafülaktoidsed ja rasked nahareaktsioonid). **Ülitundlikkusreaktsioonid võivad progresseeruda ka Kounise sündroomiks, mis on müokardiinfarktiga lõppeda võiv tõsine allergiline reaktsioon (vt lõik 4.8).** Need reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega isikutel, kellel on anamneesis ülitundlikkus penitsilliini suhtes ja atoopilistel isikutel. Allergilise reaktsiooni tekkimisel peab ravi amoksitsilliini/klavulaanhappega lõpetama ja alustama sobivat alternatiivset ravi.

Lisada tuleb järgmine hoiatus:

Ravimindutseeritud enterokoliidi sündroomist (*drug-induced enterocolitis syndrome, DIES*) on teatatud peamiselt amoksitsilliini/klavulaanhapet saavatel lastel (vt lõik 4.8). DIES on allergiline reaktsioon, mille põhiline sümptom on pikaajaline oksendamine (1...4 tundi pärast ravimi <võtmist> <manustamist> <kasutamist>) allergiliste naha- või respiratoorsete sümptomite puudumisel. Täiendavateks sümptomiteks võivad olla kõhuvalu, kõhulahtisus, hüpotensioon või leukotsütoos koos neutrofiiliaga. Esinenud on raskeid juhte, sh progresseerumist šokiks.

Olemasolevat hoiatust tuleb muuta järgnevalt:

Vähenenud uriinieritusega patsientidel on väga harva täheldatud kristalluuriat (**sh ägedat neerukahjustust**), peamiselt parenteraalse ravi korral. Amoksitsilliini suurte annuste manustamise ajal on soovitatav tarbida piisavalt vedelikku ja tagada piisav uriinieritus, et vähendada amoksitsilliiniga seotud kristalluuria tekkevõimalust. Põiekateetriga patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida kateetri läbitavust (vt **lõigud 4.8 ja lõik 4.9**).

- **Lõik 4.8 Kõrvaltoimed**

Lisada/muuta tuleb järgmised kõrvaltoimed:

- organsüsteemi klassi „Naha ja nahaaluskoe kahjustused“ alla esinemissagedusega „teadmata“: **lineaarne IgA haigus**
- organsüsteemi klassi „Närvisüsteemi häired“ alla esinemissagedusega „teadmata“: **aseptiline meningiit**
- organsüsteemi klassi „Südame häired“ alla esinemissagedusega „teadmata“: **Kounise sündroom**
- organsüsteemi klassi „Seedetrakti häired“ alla esinemissagedusega „teadmata“: **ravimindutseeritud enterokoliidi sündroom**
- organsüsteemi klassi „Seedetrakti häired“ alla esinemissagedusega „teadmata“: **äge pankreatiit**

- organsüsteemi klassi „Neerude ja kuseteede häired“ alla esinemissagedusega „teadmata“: kristalluuria (**sh äge neerukahjustus**)

Pakendi infoleht

- **Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Seisundid, millele tuleb tähelepanu pöörata

Allergilised reaktsioonid:

- nahalööve
- veresoonte põletik (vaskuliit), mida võib näha punaste või punakaslillade ümbritsevast kõrgemate laikudena nahal, kuid mis võivad tekkida ka teistes kehaosades
- palavik, liigesevalu, lümfisõlmede suurenemine kaelal, kaenla all või kubemepiirkonnas
- tursed, mõnikord näo või kõri turse (angioödeem), mis põhjustab hingamisraskust
- minestus

- valu rindkeres allergiliste reaktsioonide taustal, mis võib olla allergia poolt vallandatud südameinfarkti sümptom (Kounise sündroom)

→ Võtke otsekohe ühendust arstiga, kui teil tekib mõni nimetatud sümptomitest. Lõpetage [väljamõeldud nimetus] <võtmine> <kasutamine>.

Jämesoolepõletik

Jämesoolepõletik, mis põhjustab vesivedelat kõhulahtisust, millega tavaliselt kaasneb vere- ja limaeritus, kõhuvalu ja/või palavik.

Äge kõhunäärmepõletik (äge pankreatiit)

Kui teil esineb tugev ja püsiv valu kõhupiirkonnas, võib see olla ägeda kõhunäärmepõletiku näht.

Ravimist tingitud soolepõletiku sündroom (ravimindutseeritud enterokoliidi sündroom, ingl. k *drug-induced enterocolitis syndrome, DIES*):

Sellest on teatatud peamiselt amoksitsilliini/klavulaanhapet saavatel lastel. DIES on teatud tüüpi allergiline reaktsioon, mille põhiline sümptom on pikaajaline oksendamine (1...4 tundi pärast ravimi <võtmist> <manustamist> <kasutamist>). Täiendavateks sümptomiteks võivad olla kõhuvalu, letargia, kõhulahtisus ja madal vererõhk.

→ Nende sümptomite tekkimisel võtke nõu küsimiseks arstiga ühendust niipea kui võimalik.

Esinemissagedus teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kristallid uriinis, **mis põhjustavad ägedat neerukahjustust**

Lööve ringikujuliselt paiknevate (keskosas on koorik) või pärlikeed meenutavate villidega (lineaarne IgA haigus)

Pea- ja seljaaju ümbritsevate kelmete põletik (aseptiline meningiit)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek 10. novembril 2022
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	4. jaanuar 2023
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	23. veebruar 2023