

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt amoksisilliinia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon saatavilla olevat tiedot riskeistä, joista on raportoitu kirjallisuudessa sekä spontaaniraportit, mukaan lukien tapaukset joissa osoitettiin läheinen ajallinen yhteys, PRAC katsoo, että syy-yhteyden mahdollisuus amoksisilliinia sisältävien valmisteiden ja aseptisen aivokalvontulehduksen, Kounisin oireyhtymän, kidevirtsaisuuden (mukaan lukien akuutin munuaisvaurion), lääkkeen aiheuttaman enterokoliittisen oireyhtymän (DIES) ja lineaarisen IgA-sairauden välillä on vähintään kohtuullinen. Vastaavasti on myös kohtuullisella varmuudella todennäköistä, että amoksisilliinilla ja metotreksaatilla sekä amoksisilliinilla ja probenesidilla on yhteisvaikutuksia. PRAC:n päätelmä on, että amoksisilliinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Amoksisilliinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että amoksisilliinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin amoksisilliinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että nykyisiä valmistetietoja muutetaan (tekstin lisäys, korvaaminen tai poisto tarpeen mukaan) vastaamaan alla olevaa sovitua mallitekstiä.

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Nykyistä varoitusta on muutettava seuraavasti:

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyyksireaktioita (kuten anafylaktoidisia reaktioita ei-allergista yliherkkyyttä ja vakavia ihoon liittyviä hättävää vaikutuksia). Yliherkkyyksireaktio voi kehittyä Kounisin oireyhtymäksi, vakavaksi allergiseksi reaktioksi, joka voi johtaa sydäninfarktiin (ks. kohta 4.8). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aiemmin todettu penisilliiniyliherkkyys sekä atooppisilla potilailla. Jos potilas saa allergisen reaktion, amoksisilliinihoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

Tekstiin on lisättävä seuraava varoitus:

Lääkkeen aiheuttamaa enterokoliittista oireyhtymää (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) on raportoitu pääasiassa amoksisilliinia saavilla lapsilla (ks. kohta 4.8). Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä on allerginen reaktio, jonka pääoire on pitkittynyt oksentaminen (1–4 tuntia lääkkeen <otosta> <annostelusta> <käytöstä>) ilman allergisia iho- tai hengitystieoireita. Muita oireita voivat olla vatsakipu, ripuli, hypotensio tai leukosytoosi, johon liittyy neutrofilia. Vaikeita tapauksia on havaittu, mukaan lukien tapaukset, joissa oireyhtymä on johtanut sokkiin.

Nykyistä varoitusta on muutettava seuraavasti:

Potilailla, joiden virtsaneritys on vähentynyt, on todettu hyvin harvoin kidevirtsaaisuutta (**mukaan lukien akuutti munuaisvaurio**), pääasiassa parenteraalisen hoidon yhteydessä. Suuria amoksisilliiniannoksia käytettäessä on huolehdittava riittävästä nesteiden saannista ja virtsanerityksestä, jotta amoksisilliinin aiheuttaman kidevirtsaisuuden riski pienenee. Jos potilaalla on virtsakatetri, on tarkistettava säännöllisesti, ettei katetri ole tukkeutunut (ks. ~~kohta~~**kohdat 4.8 ja 4.9**).

- Kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Metotreksaatti

Penisilliinit voivat vähentää metotreksaatin erittymistä, jolloin sen toksisuus saattaa voimistua.

Probenesidi

Probenesidin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Probenesidi heikentää amoksisilliinin erittymistä munuaistubuluksissa. Probenesidin samanaikainen käyttö voi johtaa veren amoksisilliinipitoisuuden suurenemiseen ja amoksisilliinin tavallista hitaampaan erittymiseen.

- Kohta 4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä:

- Elinjärjestelmäluokka *Iho ja ihonalainen kudokset*, esiintymistiheys yleisyys tuntematon: **Lineaarinen**

IgA-sairaus

- Elinjärjestelmäluokka *Hermosto*, esiintymistiheys ”yleisyys tuntematon”: Aseptinen aivokalvontulehdus
- Elinjärjestelmäluokka *Sydän*, esiintymistiheys ”yleisyys tuntematon”: Kounisin oireyhtymä
- Elinjärjestelmäluokka *Ruoansulatuselimistö*, esiintymistiheys ”yleisyys tuntematon”: Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä
- Elinjärjestelmäluokka *Munuaiset ja virtsatiet*, esiintymistiheys ”yleisyys tuntematon”:
Kidevirtsaisuus (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio)

- Kohta 4.9 Yliannostus

Tekstiin on lisättävä seuraavat tiedot:

- Amoksisilliinista johtuvaa kidevirtsaaisuutta on havaittu, joka on joissain tapauksissa johtanut munuaisten vajaatoimintaan (ks. kohta 4.4).

Pakkausseloste

- Kohta 2 Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan [kauppanimi]-valmistetta

Metotreksaatti (käytetään syövän ja vaikean psoriaasin hoitoon): penisilliinit voivat vähentää metotreksaatin erittymistä ja saattavat täten lisätä haittavaikutuksia.

Probenesidi (kihtilääke): probenesidin samanaikainen käyttö voi vähentää amoksisilliinin erittymistä, eikä samanaikaista käyttöä suositella.

- Kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset

Rintakipu allergisen reaktion yhteydessä, mikä voi olla oire allergian aiheuttamasta sydäninfarktista (Kounisin oireyhtymä)

Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä (DIES):

Lääkkeen aiheuttamaa enterokoliittista oireyhtymää on raportoitu pääasiassa amoksisilliinia saavilla lapsilla. Se on tietynlainen allerginen reaktio, jonka pääoire on toistuva oksentaminen (1–4 tuntia lääkkeen <otosta> <annostelusta> <käytöstä>). Muita oireita voivat olla vatsakipu, voimakas väsymys (letargia), ripuli ja matala verenpaine.

Kidevirtsaisuus, joka johtaa akuuttiin munuaisvaurioon

Rakkulainen ihottuma, joka muodostaa ympyrän, jonka keskusta karstoittuu tai on helminauhamainen (lineaarinen IgA-sairaus).

Aivoja ympäröivien kalvojen ja selkäytimen tulehdus (aseptinen aivokalvontulehdus).

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous marraskuussa 2022
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	4.1.2023
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	23.2.2023