

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za amoksisicilin, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na podatke o rizicima dostupne iz literature i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, PRAC smatra da je uzročna povezanost između primjene amoksisicilina i aseptičnog meningitisa, Kounisova sindroma, kristalurije (uključujući akutno oštećenje bubrega), sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. *drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES) i linearne IgA bolesti, kao i interakcija između amoksisicilina i metotreksata te između amoksisicilina i probenecida barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže amoksisicilin.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za amoksisicilin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) amoksisicilin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže amoksisicilin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet pobrinut će se da se postojeće informacije o lijeku izmijene (umetanjem, zamjenom ili brisanjem teksta, ovisno o potrebi) kako bi odražavale odobreni tekst u nastavku.

Sažetak opisa svojstava lijeka

- **Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Postojeće upozorenje treba izmijeniti na sljedeći način:

U bolesnika liječenih penicilinom prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući ~~nealergijsku preosjetljivost~~ **anafilaktoidne reakcije** i teške kožne reakcije) koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod. **Reakcije preosjetljivosti mogu progredirati i do Kounisova sindroma, ozbiljne alergijske reakcije koja može dovesti do infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8).** Vjerojatnije je da će te reakcije nastupiti u bolesnika koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti na penicilin i u bolesnika s atopijom. Ako se pojavi alergijska reakcija, mora se prekinuti liječenje amoksicilinom i uvesti prikladna alternativna terapija.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Prijavljeni su slučajevi sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. *drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES), prvenstveno u djece liječene amoksicilinom (vidjeti dio 4.8). DIES je alergijska reakcija čiji je glavni simptom dugotrajno povraćanje (1-4 sata nakon <uzimanja> <primjene> <uporabe> lijeka) uz izostanak alergijskih kožnih ili respiratornih simptoma. Dodatni simptomi mogu uključivati bol u abdomenu, proljev, hipotenziju ili leukocitozu praćenu neutrofilijom. Zabilježeni su teški slučajevi, uključujući progresiju do šoka.

Postojeće upozorenje treba izmijeniti na sljedeći način:

U bolesnika sa smanjenim izlučivanjem mokraće vrlo je rijetko zabilježena kristalurija (**uključujući akutno oštećenje bubrega**), pretežno kod parenteralne terapije. Tijekom primjene visokih doza amoksicilina preporučuje se održavati odgovarajući unos tekućine i izlučivanje mokraće kako bi se smanjila mogućnost razvoja kristalurije uzrokovane primjenom amoksicilina. U bolesnika s mokraćnim kateterom treba redovito provjeravati prohodnost katetera (vidjeti ~~dio~~ **dijelove 4.8 i 4.9**).

- **Dio 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Metotreksat

Penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata, što može dovesti do povećanja toksičnosti.

Probenecid

Istodobna primjena probenecida se ne preporučuje. Probenecid smanjuje bubrežnu tubularnu sekreciju amoksicilina. Istodobna primjena probenecida može dovesti do povišenih i produljenih razina amoksicilina u krvi.

- **Dio 4.8 Nuspojave**

Potrebno je dodati sljedeće nuspojave:

- pod *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato“: **linearna IgA bolest**
- pod *Poremećaji živčanog sustava* unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato“: **aseptični meningitis**

- pod *Srčani poremećaji* unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato“: **Kounisov sindrom**
- pod *Poremećaji probavnog sustava* unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato“: **sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom**
- pod *Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava* unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato“: kristaluriya **(uključujući akutno oštećenje bubrega)**

• Dio 4.9 Predoziranje

Potrebno je dodati sljedeću informaciju:

- **Zabilježena je amoksisicilinom izazvana kristaluriya, koja u nekim slučajevima može dovesti do zatajenja bubrega (vidjeti dio 4.4).**

Uputa o lijeku

- Dio 2. Što morate znati prije nego primite amoksisicilin

Metotreksat (koristi se za liječenje raka i teške psorijaze), penicilini mogu smanjiti izlučivanje metotreksata, što može pojačati nuspojave.

Probenecid (koristi se za liječenje gihta), istodobna primjena probenecida može smanjiti izlučivanje amoksicilina pa se ne preporučuje.

- Dio 4. Moguće nuspojave

Bol u prsnom košu u sklopu alergijskih reakcija, koja može biti simptom srčanog udara izazvanog alergijom (Kounisov sindrom).

Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. *drug-induced enterocolitis syndrome*, DIES): DIES je prijavljen prvenstveno u djece liječene amoksisicilinom. Radi se o vrsti alergijske reakcije čiji je glavni simptom ponavljajuće povraćanje (1-4 sata nakon <uzimanja> <primjene> <uporabe> lijeka). Dodatni simptomi mogu uključivati bol u trbuhu, letargiju, proljev i nizak krvni tlak.

Kristali u mokraći **koji mogu dovesti do akutnog oštećenja bubrega.**

Osip praćen mjehurićima koji mogu biti raspoređeni kružno s krastom u sredini ili nanizani jedan do drugoga (linearna IgA bolest).

Upala membrana koje okružuju mozak i kralježničnu moždinu (aseptični meningitis).

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u studenom 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	4. siječnja 2023.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	23. veljače 2023.