

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/klavulanat, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke iz literature i spontane prijave, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge*, PRAC smatra da je uzročna povezanost između primjene amoksisicilina/klavulanata i linearne IgA bolesti, aseptičnog meningitisa, Kounisova sindroma, akutnog pankreatitisa, sindroma enterokolitisa izazvanog lijekom i kristalurije (uključujući akutno oštećenje bubrega) barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže amoksisicilin/klavulanat.

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/klavulanat, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) amoksisicilin/klavulanat 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/klavulanat 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 anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave) 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/klavulanskom kiselinom 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/klavulanskom kiselinom (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 4.8 Nuspojave**

Potrebno je dodati/izmijeniti 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 probavnog sustava* unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato“: **akutni pankreatitis**
- pod *Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava* unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „nepoznato“: kristalurija (**uključujući akutno oštećenje bubrega**)

Uputa o lijeku

• Dio 4. Moguće nuspojave

Stanja na koja trebate obratiti pažnju

Alergijske reakcije:

- kožni osip
- upala krvnih žila (vaskulitis) koja može biti vidljiva kao crvene ili purpurne uzdignute točkice na koži, ali mogu zahvatiti i ostale dijelove tijela
- vrućica, bolovi u zglobovima, natečene žlijezde u vratu, pazuhu ili preponama
- oticanje, ponekad lica ili usta (angioedem), koje uzrokuje poteškoće u disanju
- kolaps
- **bol u prsnom košu u sklopu alergijskih reakcija, koja može biti simptom srčanog udara izazvanog alergijom (Kounisov sindrom)**

→ Odmah se obratite liječniku ako razvijete bilo koji od ovih simptoma. Prestanite <uzimati> <koristiti> [novoizumljeno ime].

Upala debelog crijeva

Upala debelog crijeva uzrok je vodenastog proljeva, uobičajeno praćenog krvlju i sluzi, boli u trbuhu i/ili vrućicom.

Akutna upala gušterače (akutni pankreatitis)

Ako imate jaku i dugotrajnu bol u području trbuha, to bi mogao biti znak akutne upale gušterače.

Sindrom enterokolitisa izazvanog lijekom (engl. *drug-induced enterocolitis syndrome, DIES*): DIES je prijavljen prvenstveno u djece liječene amoksicilinom/klavulanskom kiselinom. 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.

→ Obratite se svom liječniku za savjet što je prije moguće ako razvijete te simptome.

Nepoznata učestalost (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

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 10. studenog 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	4. siječnja 2023.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	23. veljače 2023.