

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az amoxicillinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Áttekintve a kockázatokra vonatkozó, a szakirodalomból és a spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat, beleértve néhány olyan esetet is, ahol szoros időbeli összefüggés állt fenn, a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak az a véleménye, hogy az amoxicillin alkalmazása és az asepticus meningitis, a Kounis-szindróma, a crystalluria (beleértve az akut vesekárosodást is), a gyógyszer okozta enterocolitis szindróma és a lineáris IgA-betegség kialakulása, valamint az amoxicillin és a metotrexát, illetve az amoxicillin és a probenecid között fellépő gyógyszerkölcsönhatások kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az amoxicillint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az amoxicillinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az amoxicillint tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, amoxicillint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerek kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)

A forgalomba hozatali engedély jogosultjainak gondoskodniuk kell arról, hogy a meglévő kísérőiratokat úgy módosítsák (a megfelelő szövegrészek beszúrásával, cseréjével vagy törlésével), hogy azok megfeleljenek az alábbiakban megadott, elfogadott szövegezésnek.

Alkalmazási előírás

- **4.4 pont Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A meglévő figyelmeztetést az alábbiak szerint kell módosítani:

Súlyos és néha halálos túlérzékenységi reakciókat (beleértve az **anaphylactoid ~~nem-allergiás~~ túlérzékenységet** és a bőrt érintő súlyos mellékhatásokat is) jelentettek penicillin-terápiával kezelt betegeknek. **A túlérzékenységi reakciók Kounis-szindrómává súlyosbodhatnak, ami egy súlyos allergiás reakció, és akár myocardialis infarktust is okozhat (lásd 4.8 pont).** Ezek a reakciók nagyobb valószínűséggel fordulnak elő olyan egyéneknél, akiknek anamnézisében penicillin-túlérzékenység szerepel, illetve atópiás személyeknél. Ha allergiás reakció jelentkezik, az amoxicillin-kezelést azonnal le kell állítani, és másik, megfelelő terápiás lehetőséggel végzett kezelést kell indítani.

Szerepeltetni kell a következő figyelmeztetést:

Gyógyszer okozta enterocolitis szindrómáról (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) számoltak be, elsősorban amoxicillin-kezelésben részesült gyermekeknél (lásd 4.8 pont). A DIES olyan allergiás reakció, amelynek vezető tünete az elhúzódó hányás (1–4 órával a gyógyszer <bevétele> <beadása> <alkalmazása> után), amelyhez sem allergiás bőrreakciók, sem légzőrendszeri tünetek nem társulnak. A további tünetek közé tartozhat a hasi fájdalom, a hasmenés, a hypotensio, illetve a neutrophiliával járó leukocytosis. Előfordultak súlyos esetek is, ideértve a sokkig súlyosbodó eseteket is.

A meglévő figyelmeztetést az alábbiak szerint kell módosítani:

Csökkent mennyiségű vizeletet ürítő betegeknek, főleg parenterális adagolás esetén nagyon ritkán előfordult crystalluria (**beleértve az akut vesekárosodást is**). Nagy amoxicillin-dózisok alkalmazása esetén tanácsos a megfelelő folyadékbevitelt és a vizeletürítést folyamatosan biztosítani az amoxicillin-crystalluria elkerülése érdekében. A hólyagkatéterezett betegeknek a katéter átjárhatóságát szabályos időközönként ellenőrizni kell (lásd **4.8 és 4.9** pont).

- **4.5 pont Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Metotrexát

A penicillinek csökkenthetik a metotrexát kiválasztódását, ami potenciálisan toxicitásnövekedést okoz.

Probenecid

A probeneciddel történő egyidejű alkalmazás nem ajánlott. A probenecid csökkenti az amoxicillin renális tubuláris szekrécióját. Probenecid egyidejű alkalmazása az amoxicillin vérszintjének megemelkedését és a vérszint csökkenésének lelassulását okozhatja.

- **4.8 pont Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A következő mellékhatásokat kell hozzáadni:

- *A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei* szervrendszeri kategóriában, „nem ismert” előfordulási gyakorisággal: lineáris IgA-betegség
- az *Idegrendszeri betegségek és tünetek* szervrendszeri kategóriában, „nem ismert” előfordulási gyakorisággal: asepticus meningitis
- a *Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek* szervrendszeri kategóriában, „nem ismert” előfordulási gyakorisággal: Kounis-szindróma
- az *Emésztőrendszeri betegségek és tünetek* szervrendszeri kategóriában, „nem ismert” előfordulási gyakorisággal: gyógyszer okozta enterocolitis szindróma
- a *Vese- és húgyúti betegségek és tünetek* szervrendszeri kategóriában, „nem ismert” előfordulási gyakorisággal: crystalluria (beleértve az akut vesekárosodást)

- **4.9 pont Túladagolás**

A következő információkat kell hozzáadni:

- **Amoxicillin-crystalluria kialakulását figyelték meg, amely néhány esetben veseelégtelenséghez vezetett (lásd 4.4 pont).**

Betegtájékoztató

- 2. pont Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] alkalmazása előtt

A metotrexát (daganatok és súlyos pikkelysömör kezelésére alkalmazzák) szervezetből való kiürülését a penicillinek csökkenthetik, ami fokozhatja a mellékhatások kialakulásának kockázatát.

A probenecid (köszvény kezelésére alkalmazzák) egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mert csökkentheti az amoxicillin szervezetből való kiürülését.

- 4. pont Lehetséges mellékhatások

Allergiás reakciókhoz társuló mellkasi fájdalom, amely az allergia által kiváltott szívinfarktus tünete lehet (Kounis-szindróma).

Gyógyszer okozta enterokolitisz szindróma:

Gyógyszer okozta enterokolitisz szindrómáról számoltak be, elsősorban amoxicillin-kezelésben részesült gyermekeknél. Ez egy allergiás reakció, amelynek vezető tünete az ismétlődő hányás (1–4 órával a gyógyszer <bevétele> <beadása> <alkalmazása> után). A további tünetek közé tartozhat a hasi fájdalom, a levertség, a hasmenés és az alacsony vérnyomás.

Kristályok a vizeletben, ami heveny vesekárosodáshoz vezethet

Bőrkiütés, kör alakban elhelyezkedő hólyagokkal, középen hegekkel, vagy gyöngysorszerűen elhelyezkedő hólyagokkal (lineáris IgA-betegség).

Az agyat és a gerincvelőt körülvevő hártyák gyulladása (aszeptikus meningitisz).

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2022. november CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2023. január 4.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2023. február 23.