

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

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

Áttekintve a szakirodalomból és a spontán jelentésekből rendelkezésre álló adatokat, beleértve néhány olyan esetet, ahol szoros időbeli összefüggés állt fenn, valamint pozitív de-challenge-t és/vagy re-challenge-t figyeltek meg, a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak az a véleménye, hogy az amoxicillin/klavulánsav alkalmazása és a „lineáris IgA-betegség”, az „asepticus meningitis”, a „Kounis-szindróma”, az „akut pancreatitis”, a „gyógyszer okozta enterocolitis szindróma” és a „crystalluria (beleértve az akut vesekárosodást is)” kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az amoxicillin/klavulánsavat tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az amoxicillin/klavulánsavra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az amoxicillin/klavulánsavat 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, amoxicillin/klavulánsavat 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 és a bőrt érintő súlyos mellékhatásokat is) jelentettek penicillin-terápiával kezelt betegeknél. **A túlérzékenységi reakciók Kounis-szindrómává súlyosbodhatnak, ami egy súlyos allergiás reakció, és akár myocardialis infarctust 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/klavulánsav-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/klavulánsav-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 betegeknél, 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 betegeknél a katéter átjárhatóságát szabályos időközönként ellenőrizni kell (lásd **4.8 és 4.9** pont).

- **4.8 pont: Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A következő mellékhatásokat kell hozzáadni/módosítani:

- *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**
- Az *Emésztőrendszeri betegségek és tünetek* szervrendszeri kategóriában, „nem ismert” előfordulási gyakorisággal: **akut pancreatitis**
- A *Vese- és húgyúti betegségek és tünetek* szervrendszeri kategóriában, „nem ismert” előfordulási gyakorisággal: **crystalluria (beleértve az akut vesekárosodást)**

Betegtájékoztató

- **4. pont: Lehetséges mellékhatások**

Állapotok, amelyekre figyelnie kell

Allergiás reakciók:

- bőrkiütés;
- érgyulladás (vaszkulitisz), amely a bőrön vörös vagy bíborszínű kitüremkedő foltok formájában jelentkezhet, de előfordulhat a test más részein is;
- láz, ízületi fájdalmak, nyirokcsomó-duzzanat a nyak, a hónalj és a lágyék környékén;
- vizenyős duzzanat, néha az arcon vagy a torokban (angioödéma), ami légzési nehézséget okozhat;
- eszméletvesztés;
- **allergiás reakciókhoz társuló mellkasi fájdalom, amely az allergia által kiváltott szívinfarktus tünete lehet (Kounis-szindróma).**

→ Azonnal forduljon orvoshoz, ha ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli. Hagyja abba a(z) [fantázianév] <szedését><alkalmazását>!

Vastagbélgyulladás

A vastagbél gyulladása általában véres és nyálkás híg székletet okoz, hasfájás és/vagy láz kíséretében.

A hasnyálmirigy hirtelen kialakuló gyulladása (akut pankreatitisz)

Ha súlyos, nem múló gyomortáji fájdalmat érez, az a heveny hasnyálmirigy-gyulladás jele lehet.

Gyógyszer okozta enterokolitisz szindróma:

Gyógyszer okozta enterokolitisz szindrómáról számoltak be, elsősorban amoxicillin/klavulánsav-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.

→ Azonnal forduljon kezelőorvosához, és kérje ki a tanácsát, ha ezeket a tüneteket tapasztalja.

Nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg)

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 (aszéptikus meningitisz)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspontr végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2022. novemberi 10-i 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.