

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir amoxicillín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um áhættu í birtum gögnum og aukaverkanatilkynningum, þ.m.t. með nánnum tímatengslum í sumum tilvikum, telur PRAC að orsakatengsl milli amoxicillíns og heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, Kounis heilkennis, kristallamigu (þ.m.t. bráður nýrnaskaði), heilkennis garna- og ristilbólgu af völdum lyfja (drug-induced enterocolitis syndrome) og línulegs IgA sjúkdóms, auk lyfjamilliverkana milli amoxicillíns og metótrexats og milli amoxicillíns og próbenesíðs, séu í það minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda amoxicillín í samræmi við þetta.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstöðna fyrir amoxicillín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda amoxicillín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda amoxicillín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Markaðsleyfishafi skal tryggja að núverandi lyfjaupplýsingum verði breytt (nýr texti settur inn, texta skipt út eða texta eytt eftir því sem við á) á þann hátt að þær endurspegli eftirfarandi orðalag.

Samantekt á eiginleikum lyfs

- **Kaflí 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Uppfæra skal núverandi varnaðarorð sem hér segir:

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og stundum banvæn ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmislík viðbrögð ofnæmi án ofnæmisvalda og svæsin húðviðbrögð) hjá sjúklingum sem fá meðferð með penisillíni. Ofnæmisviðbrögð geta líka þróast yfir í Kounis heilkenni sem felur í sér alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta valdið hjartadrepi (sjá kafla 4.8). Líklegra er að þessi viðbrögð komi fram hjá einstaklingum með sögu um ofnæmi fyrir penisillíni og hjá einstaklingum sem hafa hneigð til bráðaofnæmis. Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð þarf að hætta meðferð með amoxicillíni og hefja aðra viðeigandi meðferð.

Bæta skal við varnaðarorðum sem hér segir:

Aðallega hefur verið tilkynnt um heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs (Drug-induced enterocolitis syndrome) hjá börnum sem fá amoxicillín (sjá kafla 4.8). Heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs felur í sér ofnæmisviðbrögð þar sem helstu einkennin eru langvinn uppköst (1-4 klst. eftir <inntöku> <gjöf> <notkun> lyfs) án ofnæmiseinkenna í húð eða öndunarfarum. Frekari einkenni geta verið kviðverkir, niðurgangur, lágþrýstingur eða hvítfrumnaþjölgun ásamt dauðkyrningaþjölgun. Vart hefur orðið við svæsin tilfelli, þ.m.t. sem leitt hafa til losts.

Uppfæra skal núverandi varnaðarorð sem hér segir:

Hjá sjúklingum með minnkuð þvaglát varð örsjaldan vart við kristallamigu (þ.m.t. bráður nýrnaskaði), einkum við gjöf með inndælingu. Við gjöf stórra skammta af amoxicillíni er ráðlagt að viðhalda nægri inntöku vökva og þvaglátum til þess að draga úr líkum á myndun amoxicillínkristalla. Hjá sjúklingum með þvaglegg skal ganga reglulega úr skugga um að hann haldist opinn (sjá kafla 4.8 og 4.9).

- **Kaflí 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Metótrexat

Penisillín kunna að draga úr útskilnaði metótrexats og þar með valda mögulega auknum eiturverkunum.

Próbenesíð

Ekki er mælt með samhliða notkun próbenesíðs. Próbenesíð dregur úr nýrnapiþluseytingu amoxicillíns. Samhliða notkun próbenesíðs getur valdið auknum og langvarandi gildum amoxicillíns í blóði.

- **Kaflí 4.8 Aukaverkanir**

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkunum:

- Í líffæraflokknum *Húð og undirhúð*, af tíðninni „tíðni ekki þekkt“: Línulegur IgA sjúkdómur

- Í líffæraflokknum *Taugakerfi*, af tíðninni „tíðni ekki þekkt“: Heilahimnubólga án bakteríusýkingar
- Í líffæraflokknum *Hjarta*, af tíðninni „tíðni ekki þekkt“: Kounis heilkenni
- Í líffæraflokknum *Meltingarfæri*, af tíðninni „tíðni ekki þekkt“: Heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs
- Í líffæraflokknum *Nýru og þvagfæri*, af tíðninni „tíðni ekki þekkt“: Kristallamiga (þ.m.t. bráður nýrnaskaði)

- **Kaflí 4.9 Ofskömmtn**

Bæta skal við eftirfarandi upplýsingum:

- Vart hefur orðið við amoxicillínkristalla í þvagi, sem í sumum tilvikum leiddi til nýrnabilunar (sjá kafla 4.4).

Fylgiseðill

- **Kaflí 2 Áður en byrjað er að gefa amoxicillín**

Metótrexat (notað til að meðhöndla krabbamein og svæsinn sóra), penisillínlyf geta dregið úr útskilnaði metótrexats úr líkamanum og þar með aukið líkur á aukaverkunum.

Próbenesíð (notað til að meðhöndla þvagsýrugigt), notkun próbenesíðs samhliða getur dregið úr útskilnaði amoxicillíns úr líkamanum og ekki er mælt með henni.

- **Kaflí 4 Hugsanlegar aukaverkanir**

Verkur fyrir brjósti í tengslum við ofnæmisviðbrögð, sem getur verið einkenni hjartadreps af völdum ofnæmis (Kounis heilkenni)

Heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs:

Einkum hefur verið tilkynnt um heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs hjá börnum sem fá amoxicillín. Þetta er tiltekin tegund ofnæmisviðbragða og helstu einkennin eru endurtekin uppköst (1-4 klst. eftir <inntöku> <gjöf> <notkun> lyfs). Frekari einkenni geta verið kviðverkir, svefnhöfði, niðurgangur og lágur blóðþrýstingur.

Kristallamyndun í þvagi sem getur orsakað bráðan nýrnaskaða

Útbrot með blöðrum og hrúðri í miðjunni, sem eru ýmist hringlaga eða líkjast perlufesti (línulegur IgA sjúkdómur)

Bólga í himnum sem umlykja heila og mænu (heilahimnubólga án bakteríusýkingar)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	Nóvember 2022 CMDh fundur
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	4. janúar 2023
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	23. febrúar 2023