

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto amoksicilino periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis apie riziką literatūroje ir gautus savanoriškus pranešimus, įskaitant kai kuriuos atvejus, kuriais buvo glaudus ryšys laiko atžvilgiu, *PRAC* mano, kad yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp amoksicilino ir aseptinio meningito, Kounis sindromo, kristalurijos (įskaitant ūminę inkstų pažeidimą), vaistinių preparatų sukulto enterokolito sindromo (*VSES*, angl. *drug-induced enterocolitis syndrome [DIES]*) ir linijinės IgA ligos, o taip pat vaistinių preparatų sąveikos tarp amoksicilino ir metotreksato bei tarp amoksicilino ir probenecido galimybė. *PRAC* padarė išvadą, kad turėtų būti atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra amoksicilino, informaciniai dokumentai.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl amoksicilino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra amoksicilino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimų sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra amoksicilino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinių preparatų informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Registruotojai turi užtikrinti, kad esami vaistinių preparatų informaciniai dokumentai būtų iš dalies pakeisti (atitinkamai įterptas, pakeistas arba išbrauktas tekstas), kad atitiktų toliau pateiktas suderintas formuluotes.

Preparato charakteristikų santrauka

- **4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Esamą įspėjimą reikia pataisyti taip, kaip pateikta toliau.

Buvo pranešta apie pavojingas ir kartais mirtinas padidėjusio jautrumo reakcijas (įskaitant anafilaksiją ir sunkias odos reakcijas) penicilinais gydytiems pacientams. Be to, padidėjusio jautrumo reakcijos gali progresuoti į Kounis sindromą. Tai yra pavojinga alerginė reakcija, dėl kurios gali ištikti miokardo infarktas) (žr. 4.8 skyrių). Tokių reakcijų atsiradimo tikimybė yra didesnė asmenims, kuriems buvo pasireiškęs padidėjęs jautrumas penicilinui ar yra atopija. Jei pasireiškia alerginė reakcija, reikia nutraukti amoksicilino vartojimą ir pradėti atitinkamą kitokį gydymą.

Reikia įrašyti toliau pateiktą įspėjimą.

Buvo pranešta apie vaistinių preparatų sukulto enterokolito sindromą (VSES, angl. *drug-induced enterocolitis syndrome [DIES]*), kuris daugiausiai pasireiškė amoksiciliną vartojantiems vaikams (žr. 4.8 skyrių). VSES – tai alerginė reakcija, kurios pagrindinis simptomas yra užsitęsęs vėmimas (1-4 valandas po vaistinio preparato <išgėrimo> <suleidimo> <pavartojimo>), nepasireiškiant alergijos simptomams odoje ar kvėpavimo takuose. Kiti simptomai gali būti pilvo skausmas, viduriavimas, hipotenzija ar leukocitozė su neutrofilija. Buvo sunkių atvejų, įskaitant progresavimą iki šoko.

Esamą įspėjimą reikia pataisyti taip, kaip pateikta toliau.

Pacientams, kuriems yra sumažėjęs šlapimo išsiskyrimas, labai retai buvo pastebėta kristalurija (įskaitant ūminę inkstų pažeidimą), dažniausiai vaistinių preparatų vartojant parenteriniu būdu. Vartojant dideles amoksicilino dozes, rekomenduojama vartoti pakankamai skysčių ir palaikyti tinkamą diurezę, kad būtų sumažinta amoksicilino sukeltos kristalurijos tikimybė. Pacientams, kuriems yra įvestas šlapimo pūslės kateteris, reikia reguliariai tikrinti jo pratekamumą (žr. 4.8 ir 4.9 skyrius).

- **4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Metotreksatas

Penicilinai gali mažinti metotreksato šalinimą iš organizmo, sukeldami galimą toksiškumo padidėjimą.

Probenecidas

Nerekomenduojama vartoti kartu su probenecidu. Probenecidas mažina amoksicilino sekreciją inkstų kanalėliuose. Vartojant kartu su probenecidu, gali padidėti ir ilgiau išsilaikyti amoksicilino koncentracijos kraujyje.

- **4.8 skyrius. Nepageidaujamas poveikis**

Reikia įrašyti toliau pateiktas nepageidaujamas reakcijas.

- Organų sistemų klasėje „*Odos ir poodinio audinio sutrikimai*“ dažnio kategorijoje „nežinomas“: **Linijinė IgA liga**
- Organų sistemų klasėje „*Nervų sistemos sutrikimai*“ dažnio kategorijoje „nežinomas“: **Aseptinis meningitas**
- Organų sistemų klasėje „*Širdies sutrikimai*“ dažnio kategorijoje „nežinomas“: **Kounis sindromas**
- Organų sistemų klasėje „*Virškinimo trakto sutrikimai*“ dažnio kategorijoje „nežinomas“: **Vaistinių preparatų sukulto enterokolito sindromas**
- Organų sistemų klasėje „*Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai*“ dažnio kategorijoje „nežinomas“: Kristalurija (**įskaitant ūminę inkstų pažeidimą**)
- 4.9 skyrius. Perdozavimas

Reikia įrašyti toliau pateiktą informaciją.

- **Buvo pastebėta amoksicilino kristalurija, kai kuriais atvejais sukėlus inkstų funkcijos nepakankamumą (žr. 4.4 skyrių).**

Pakuotės lapelis

- 2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant amoksiciliną

Metotreksatas (vartojamas vėžiui ir sunkiai žvynelinei gydyti): penicilinai gali mažinti metotreksato šalinimą iš organizmo ir dėl to gali sukelti šalutinio poveikio padidėjimą.

Probenecidas (vartojamas podagrai gydyti): kartu vartojamas probenecidas gali mažinti amoksicilino šalinimą iš organizmo, todėl jį ir vartoti kartu nerekomenduojama.

- 4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Krūtinės skausmas pasireiškus alerginėms reakcijoms, kuris gali būti alergijos sukulto širdies smūgio (širdies priepuolio) simptomas (Kounis sindromas).

Vaistų skelto enterokolito sindromas (VSES)

Gauta pranešimų apie VSES, kuris daugiausiai pasireiškė amoksiciliną vartojantiems vaikams. Tai yra tam tikro tipo alerginė reakcija, kurios pagrindinis simptomas yra pasikartojantis vėmimas (1-4 valandas po vaisto <išgėrimo> <suleidimo> <pavartojimo>). Kiti simptomai gali būti pilvo skausmas, letargija, viduriavimas ir mažas kraujospūdis.

Kristalai šlapime, kurie **gali sukelti ūminę inkstų pažeidimą.**

Išbėrimas su pūslelėmis, kurios išsidėsto ratu arba kaip perlų grandinė aplink centrinę dalyje susiformavusį šašą (linijinė IgA liga).

Galvos ir nugaros smegenis gaubiančių membranų uždegimas (aseptinis meningitas).

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2022 m. lapkričio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2023 m. sausio 4 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2023 m. vasario 23 d.