

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par amoksicilīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā literatūrā un spontānajos ziņojumos pieejamo informāciju par risku, tai skaitā par dažiem gadījumiem, kad konstatēta cieša saistība laikā, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp amoksicilīnu un aseptisku meningītu, *Kounis* sindromu, kristalūriju (tai skaitā akūtu nieru bojājumu), zāļu izraisīta enterokolīta sindromu (*drug-induced enterocolitis syndrome - DIES*) un lineāru IgA slimību, kā arī zāļu mijiedarbība starp amoksicilīnu un metotreksātu un starp amoksicilīnu un probenecīdu ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstošas izmaiņas amoksicilīnu saturošo zāļu informācijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human - CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par amoksicilīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur amoksicilīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar šo PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur amoksicilīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina grozījumu ieviešana esošajā zāļu informācijā (attiecīgi teksta ievietošana, nomaiņa vai dzēšana), lai atspoguļotu turpmāk norādīto saskaņoto formulējumu.

Zāļu apraksts

- **4.4. apakšpunkts “Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”**

Esošajā brīdinājuma tekstā jāizdara šādas izmaiņas:

Pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar penicilīnu, ziņots par būtiskām un dažkārt letālām paaugstinātas jutības reakcijām (ieskaitot anafilaktoīdas nealerģiskas paaugstinātas jutības un smagas ādas reakcijas).

Paaugstinātas jutības reakcijas var progresēt arī līdz Kounis sindromam - nopietnai alerģiskai reakcijai, kas var izraisīt miokarda infarktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šo reakciju iespējamība lielāka ir cilvēkiem, kuriem anamnēzē ir paaugstināta jutība pret penicilīnu, kā arī atopiskiem cilvēkiem. Ja rodas alerģiska reakcija, ārstēšana ar amoksicilīnu jāpārtrauc un jāsāk atbilstoša alternatīva ārstēšana.

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Par zāļu izraisīta enterokolīta sindromu (*drug-induced enterocolitis syndrome - DIES*) ziņots galvenokārt ar amoksicilīnu ārstētiem bērniem (skatīt 4.8. apakšpunktu). *DIES* ir alerģiska reakcija, kuras galvenais simptoms ir ilgstoša vemšana (1-4 stundas pēc zāļu <lietošanas> <ievadīšanas> <izmantošanas>) bez alerģiskiem ādas un elpceļu simptomiem. Citi simptomi var būt sāpes vēderā, caureja, hipotensija vai leukocitoze ar neitrofiliju. Ir bijuši smagi gadījumi, tai skaitā šoka iestāšanās.

Esošajā tekstā jāizdara šādas izmaiņas:

Pacientiem ar samazinātu urīna izdali ļoti reti novērota kristalūrija (**tai skaitā akūts nieru bojājums**), galvenokārt parenterālas terapijas gadījumā. Lietojot lielas amoksicilīna devas, ieteicams lietot pietiekami daudz šķidruma un nodrošināt pietiekamu urīna izdali, lai samazinātu amoksicilīna kristalūrijas iespējamību. Pacientiem, kuriem urīnpūslī ievietots katetrs, regulāri jāpārbauda katetra caurlaidība (skatīt **4.8. un 4.9. apakšpunktu**).

- **4.5. apakšpunkts “Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi”**

Metotreksāts

Penicilīni var mazināt metotreksāta ekskrēciju, izraisot iespējamu toksicitātes pastiprināšanos.

Probenecīds

Vienlaicīga probenecīda lietošana nav ieteicama. Probenecīds mazina amoksicilīna izdalīšanos nieru kanāliņos. Probenecīda vienlaicīga lietošana var izraisīt amoksicilīna līmeņa paaugstināšanos asinīs un ilgstošu saglabāšanos.

- **4.8. apakšpunkts “Nevēlamās blakusparādības”**

Jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības:

- OSK sadaļā “Ādas un zemādas audu bojājumi” ar biežumu “nav zināmi”: **Lineāra IgA slimība**
- OSK sadaļā “Nervu sistēmas traucējumi” ar biežumu “nav zināmi”: **Aseptisks meningīts**

- OSK sadaļā “Sirds funkcijas traucējumi” ar biežumu “nav zināmi”: **Kounis sindroms**
- OSK sadaļā “Kuņģa-zarnu trakta traucējumi” ar biežumu “nav zināmi”: **Zāļu izraisīta enterokolīta sindroms**
- OSK sadaļā “Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi” ar biežumu “nav zināmi”: Kristalūrija (**tai skaitā akūts nieru bojājums**)

- **4.9. apakšpunkts "Pārdozēšana"**

Jāpievieno šāda informācija:

- **Novērota amoksicilīna kristalūrija, kas dažos gadījumos izraisa nieru mazspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu).**

Lietošanas instrukcija

- **2. punkts “Kas Jums jāzina pirms amoksicilīna lietošanas”**

Metotreksāts (ko lieto vēža un smagas psoriāzes ārstēšanai) - penicilīni var samazināt metotreksāta izdalīšanos, kā rezultātā var pastiprināties blakusparādības.

Probenecīds (lieto podagras ārstēšanai) - lietošana vienlaicīgi ar probenecīdu var izraisīt amoksicilīna izdalīšanās samazināšanos un nav ieteicama.

- **4. punkts “Iespējamās blakusparādības”**

Sāpes krūškurvī saistībā ar alerģiskām reakcijām, kas var būt alerģijas ierosināta sirds infarkta simptoms (*Kounis sindroms*).

Zāļu izraisīta enterokolīta sindroms (*drug-induced enterocolitis syndrome - DIES*):

Par *DIES* ziņots galvenokārt ar amoksicilīnu ārstētiem bērniem. Tā ir noteikta veida alerģiska reakcija, kuras galvenais simptoms ir atkārtota vemšana (1-4 stundas pēc zāļu <lietošanas> <ievadišanas> <izmantošanas>). Citi simptomi var būt sāpes vēderā, letargija, caureja un pazemināts asinsspiediens.

Kristāli urīnā, **kas izraisa akūtu nieru bojājumu**

Izsitumi ar pūšļiem, kas izvietoti aplī ar kreveli centrā vai kā pērļu virtene (lineāra IgA slimība)

Galvas un muguras smadzeņu apvalku iekaisums (aseptisks meningīts)

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2022. gada novembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2023. gada 4. janvāris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2023. gada 23. februāris