

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/klavulānskābes periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā literatūrā un spontānajos ziņojumos pieejamo informāciju, tai skaitā par dažiem gadījumiem, kad konstatēta cieša saistība laikā, simptomu mazināšanās, pārtraucot zāļu lietošanu un/vai simptomu atjaunošanās, atsākot zāļu lietošanu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp amoksicilīnu/klavulanātu un lineāru IgA slimību, aseptisku meningītu, *Kounis* sindromu, akūtu pankreatītu, zāļu izraisītu enterokolīta sindromu un kristalūriju (tai skaitā akūtu nieru bojājumu) ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstošas izmaiņas amoksicilīnu/klavulanātu saturošu 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/klavulanātu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur amoksicilīnu/klavulanātu, 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/klavulanātu, 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 īpašniekiem jānodrošina grozījumu ieviešana esošajā zāļu informācijā (attiecīgi teksta ievietošana, nomaina vai dzēšana), lai atspoguļotu turpmāk norādīto saskaņoto formulējumu.

Zāļu apraksts

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

Esošajā brīdinājuma tekstā jāizdara šādas izmaiņas:

Ar penicilīnu ārstētiem pacientiem ziņots par nopietnām un dažkārt letālām paaugstinātas jutības reakcijām (tai skaitā anafilaktoīdām un smagām ādas nevēlamām blakusparādībām). **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, amoksicilīna/klavulānskābes lietošana jāpārtrauc un jāsāk piemērota alternatīva ārstēšana.

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Par zāļu izraisīta enterokolīta sindromu (*drug-induced enterocolitis syndrome - DIES*) ziņots galvenokārt ar amoksicilīnu/klavulanātu 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 uzturēt atbilstošu šķidruma patēriņu un urīna izvadi, lai mazinātu amoksicilīna kristalūrijas iespējamību. Pacientiem, kuriem urīnpūslī ievietots katetrs, regulāri jāpārbauda katetra caurlaidība (skatīt **4.8. un 4.9.** apakšpunktu).

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

Jāpievieno/jāpārskata 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 (skatīt**

4.4. apakšpunktu)

- OSK sadaļā “Kuņģa-zarnu trakta traucējumi” ar biežumu “nav zināmi”: **Zāļu izraisīta enterokolīta sindroms**
- OSK sadaļā “Kuņģa-zarnu trakta traucējumi” ar biežumu “nav zināmi”: **Akūts pankreatīts**

- OSK sadaļā “Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi” ar biežumu “nav zināmi”: Kristalūrija (**tai skaitā akūts nieru bojājums**)

Lietošanas instrukcija

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

Traucējumi, kuriem Jums vajadzētu pievērst uzmanību

Alerģiskas reakcijas:

- izsitumi uz ādas;
- asinsvadu iekaisums (vaskulīts), kas var būt redzams sarkanu vai purpurkrāsas piepaceltu ādas plankumu veidā, bet var skart citas ķermeņa daļas;
- drudzis, locītavu sāpes, palielināti kakla, padušu vai cirkšņu limfmezgli;
- pietūkums, kas dažkārt skar seju vai rīkli (angioedēma) un apgrūtina elpošanu;
- kolapsis;
- **sāpes krūškurvī saistībā ar alerģiskām reakcijām, kas var būt alerģijas ierosināta sirds infarkta simptoms (Kounis sindroms).**

→ Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pārtrauciet [Piešķirtais nosaukums] lietošanu.

Resnās zarnas iekaisums

Resnās zarnas iekaisums, kas izraisa ūdeņainu caureju, parasti ar asiņu un gļotu piejaukumu, vēdersāpes un/vai drudzis.

Aizkuņģa dziedzera akūts iekaisums (akūts pankreatīts)

Ja Jums ir stipras un pastāvīgas sāpes vēderā, tās var liecināt par akūtu pankreatītu.

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

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

→ Ja Jums rodas šie simptomi, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu.

Biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem)

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

Izsitumi ar pūšļiem, kas izvietoti aplī ar kreveli centrā vai kā pārļu 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	CMDh 2022. gada 10. novembra 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