

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących amoksycyliny, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie dostępnych danych literaturowych dotyczących ryzyka oraz spontanicznych zgłoszeń, obejmujących w niektórych przypadkach informacje o bliskim związku czasowym, komitet PRAC uznał, że związek przyczynowy między stosowaniem amoksycyliny a występowaniem aseptycznego zapalenia opon mózgowych, zespołu Kounisa, krystalurii (obejmującej ostrą niewydolność nerek), zapalenia jelit indukowanego lekami (DIES, ang drug-induced enterocolitis syndrome), linijnej IgA dermatozy, a także interakcji lekowych między amoksycyliną a metotreksatem oraz między amoksycyliną a probenecydem jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających amoksycylinę należy odpowiednio zaktualizować.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących amoksycyliny grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną amoksycylinę pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające amoksycylinę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, że druki informacyjne produktu leczniczego zostaną zmienione (odpowiednio poprzez wstawienie, zastąpienie lub usunięcie tekstu) w celu odzwierciedlenia uzgodnionego tekstu, zgodnie z poniższymi zapisami.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Obecne ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

U pacjentów leczonych penicylinami notowano występowanie ciężkich reakcji uczuleniowych (w tym anafilaktoidalnych ~~niealergicznymi nadwrażliwościami~~ i ciężkich reakcji skórnych), sporadycznie zakończonych zgonem. **Reakcje nadwrażliwości mogą prowadzić do rozwinienia się zespołu Kounisa, czyli poważnej reakcji alergicznej, która może prowadzić do zawału serca (patrz punkt 4.8).** Wystąpienie takich reakcji jest bardziej prawdopodobne u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny oraz u osób z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy przerwać leczenie amoksycyliną i wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia.

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Zapalenie jelit indukowane lekami (ang. drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) raportowano głównie u dzieci otrzymujących amoksycylinę (patrz punkt 4.8). Jest to reakcja alergiczna, której wiodącym objawem są przewlekłe wymioty (1-4 godziny po przyjęciu leku), z jednoczesnym brakiem objawów alergii: skórnych lub oddechowych. Dalsze objawy mogą obejmować ból brzucha, biegunkę, niedociśnienie lub leukocytozę z neutrofilia. Raportowano ciężkie przypadki, w tym z progresją do wstrząsu.

Obecne ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wydalanego moczu bardzo rzadko obserwowano krystalurię (**obejmującą ostre uszkodzenie nerek**), szczególnie podczas leczenia parenteralnego. Podczas podawania dużych dawek amoksycyliny, zaleca się zapewnienie odpowiedniej podaży płynów i wydalania moczu, aby zminimalizować możliwość tworzenia się kryształków amoksycyliny w moczu. U pacjentów z cewnikiem w pęcherzu moczowym, należy regularnie sprawdzać drożność cewnika (patrz punkty **4.8 i 4.9**).

- Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Metotreksat

Penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując możliwość zwiększenia toksyczności.

Probenecyd

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania probenecydu. Probenecyd zmniejsza nerkowe wydzielanie kanalikowe amoksycyliny. Jednoczesne stosowanie probenecydu może powodować zwiększone i długo utrzymujące się stężenie amoksycyliny we krwi.

- Punkt 4.8 Działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane należy dodać (zmienić):

- w kategorii *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej* klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”: **linijna IgA dermatoza**

- w kategorii *Zaburzenia układu nerwowego* klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”: **aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych**
- w kategorii *Zaburzenia serca* klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”: **zespół Kounisa**
- w kategorii *Zaburzenia żołądka i jelit* klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”: **zapalenie jelit indukowane lekami**
- w kategorii *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”: krystaluria (**obejmująca ostre uszkodzenie nerek**)
- **Punkt 4.9 Przedawkowanie**

Należy dodać następującą informację:

- **Obserwowano tworzenie się kryształków amoksycyliny w moczu (krystaluria), w niektórych przypadkach prowadzące do niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).**

Ulotka dla pacjenta

- **Punkt 2 Informacje ważne przed zastosowaniem amoksycyliny**

Metotreksat (stosowany w leczeniu nowotworów i ciężkiej łuszczycy) - penicyliny mogą zmniejszać wydalanie metotreksatu powodując możliwość nasilenia się działań niepożądanych.

Probenecyd (stosowany w leczeniu dny moczanowej) - jednoczesne stosowanie probenecydu może zmniejszać wydalanie amoksycyliny i nie jest zalecane.

- **Punkt 4 Możliwe działania niepożądane**

Ból w klatce piersiowej związany z reakcją alergiczną, mogący być objawem alergii prowadzącej do zawału serca (zespół Kounisa)

Zapalenie jelit indukowane lekami (ang. DIES)

Zapalenie jelit indukowane lekami występowało głównie u dzieci otrzymujących amoksycylinę. Jest to pewien rodzaj reakcji alergicznej, której wiodącym objawem są powtarzające się wymioty (1-4 godziny po przyjęciu leku). Dalsze objawy mogą obejmować ból brzucha, letarg, biegunkę i niskie ciśnienie krwi

Kryształy w moczu **prowadzące do ostrego uszkodzenia nerek**

Wysypka z pęcherzami układającymi się obrączkowato ze strupami w części centralnej lub jak sznur pereł (linijna IgA dermatoza)

Zapalenie błon otaczających mózg i rdzeń kręgowy (aseptyczne zapalenie opon mózgowych)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w listopadzie 2022 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	4. stycznia 2023 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	23. lutego 2023 r.