

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 z klawulanianem, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie dostępnych danych literaturowych oraz spontanicznych zgłoszeń, uwzględniających w niektórych przypadkach informacje o bliskim związku czasowym, ustąpienie objawów po odstawieniu leku i (lub) nawrót objawów po wznowieniu leczenia, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem amoksycyliny z klawulanianem a „linijną IgA dermatozą”, „aseptycznym zapaleniem opon mózgowych”, „zespołem Kounisa”, „ostrym zapaleniem trzustki”, „zapaleniem jelit indukowanym lekami”, „krystalurią (obejmującą ostrą niewydolność nerek)” jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających amoksycylinę z klawulanianem 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 z klawulanianem grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną amoksycylinę z klawulanianem pozostaje niezmienny, 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 z klawulanianem 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, sporadycznie zakończonych zgonem, reakcji uczuleniowych (w tym anafilaktoidalnych i ciężkich niepożądane reakcje skórne). **Reakcje nadwrażliwości mogą prowadzić do rozwinięcia się zespołu Kounisa, czyli poważnej reakcji alergicznej, która może prowadzić do zawału serca (patrz punkt 4.8).** Możliwość wystąpienia takich reakcji jest większa u osób, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny oraz u osób z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy przerwać leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym i wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia.

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Zapalenie jelit indukowane lekami (ang.drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) występowało głównie u dzieci otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym (patrz punkt 4.8). Jest to reakcja alergiczna, której wiodącym objawem są przewlekłe wymioty (1 do 4 godzin 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 4.8 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*, z częstością 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 żołądka i jelit*, z częstością klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”: **ostre zapalenie trzustki**

- w kategorii *Zaburzenia nerek i dróg moczowych* klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”: krystaluria (**obejmująca ostre uszkodzenie nerek**)

Ulotka dla pacjenta

- **Punkt 4 Możliwe działania niepożądane**

Dolegliwości, na które należy zwrócić uwagę

Reakcje uczuleniowe:

- wysypka skórna
- zapalenie naczyń krwionośnych, które może być widoczne jako czerwone lub fioletowe, wypukłe punkty na skórze, ale może dotyczyć innych narządów
- gorączka, ból stawów, obrzęk gruczołów na szyi, pod pachą lub w pachwinie
- obrzęk, czasami obejmujący twarz lub gardło (obrzęk naczynioruchowy), powodujący trudności w oddychaniu
- omdlenie
- **ból w klatce piersiowej związany z reakcją alergiczną, mogący być objawem alergii prowadzącej do zawału serca (zespół Kounisa).**

➔ Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Należy przerwać stosowanie leku [nazwa własna].

Zapalenie jelita grubego

Zapalenie jelita grubego, wywołujące wodnistą biegunkę zazwyczaj z domieszką krwi i śluzu, bólem brzucha i (lub) gorączką.

Ostre zapalenie trzustki

Jeśli masz silny i ciągły ból w okolicy żołądka, może być to objaw ostrego zapalenia trzustki.

Zapalenie jelit indukowane lekami (ang. drug-induced enterocolitis syndrome, DIES)

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

➔ Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania porady.

Działania niepożądane występujące z częstością nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

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

Wysypka z pęcherzami układającymi się obrączkowato 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 10. listopada 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.