

## **Príloha I**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

## **Vedecké závery**

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre amoxicilín/kyselinu klavulánovú sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje z literatúry a zo spontánnych hlásení, zahŕňajúc v niektorých prípadoch úzku časovú súvislosť, pozitívny de-challenge (vymiznutie nežiaduceho účinku po vysadení lieku) a/alebo re-challenge (znovuobjavenie nežiaduceho účinku po opakovanom podaní lieku), PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi amoxicilínom/kyselinou klavulánovou a IgA lineárnou dermatózou, aseptickou meningitídou, Kounisovým syndrómom, akútnou pankreatitídou, enterokolitídou vyvolanou liekom a kryštaliúriou (vrátane akútneho poškodenia obličiek) za prinajmenšom odôvodnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce amoxicilín/kyselinu klavulánovú sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

### **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre amoxicilín/kyselinu klavulánovú je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich amoxicilín/kyselinu klavulánovú je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, majú byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce amoxicilín/kyselinu klavulánovú, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvalovacích postupov v rámci EÚ.

## **Príloha II**

### **Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky**

**Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)**

Držiteľia rozhodnutia o registrácii zabezpečia, aby boli existujúce informácie o lieku upravené (vložené, vymenené alebo odstránené textu podľa potreby) tak, aby odrážali odsúhlasené znenie uvedené nižšie.

#### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

- **Časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Existujúce upozornenie sa má upraviť nasledovne:

U pacientov liečených penicilínmi sa hlásili závažné a ojedinele smrteľné reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktoidných a závažných kožných nežiaducich reakcií). **Reakcie z precitlivenosti môžu tiež progredovať do Kounisovho syndrómu, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže vyústiť do infarktu myokardu (pozri časť 4.8).** Tieto reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u jedincov s anamnézou precitlivenosti na penicilín a u atopických jedincov. Ak sa vyskytne alergická reakcia, musí sa liečba amoxicilínom/kyselinou klavulánovou ukončiť a začať vhodná alternatívna liečba.

Má sa pridať nasledujúce upozornenie:

**Enterokolitída vyvolaná liekom (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) bola hlásená hlavne u detí dostávajúcich amoxicilín/kyselinu klavulánovú (pozri časť 4.8). DIES je alergická reakcia s hlavným príznakom proťahovaného vracania (1-4 hodiny po <užítí> <podaní> <použití> lieku) bez alergických kožných alebo respiračných príznakov. Ďalšie príznaky môžu zahŕňať bolesť brucha, hnačku, hypotenziu alebo leukocytózu s neutrofiliiou. Vyskytli sa závažné prípady vrátane progresie do šoku.**

Existujúce upozornenie sa má upraviť nasledovne:

U pacientov so zníženým výdajom moču sa veľmi zriedkavo pozorovala kryštálie (vrátane **akútneho poškodenia obličiek**), predovšetkým pri parenterálnej liečbe. Počas podávania vysokých dávok amoxicilínu treba udržiavať dostatočný príjem tekutín a výdaj moču, aby sa znížila možnosť vzniku kryštálie vyvolanej amoxicilínom. U pacientov, ktorí majú v močovom mechúre zavedený katéter, sa má pravidelne kontrolovať jeho priechodnosť (pozri časti **4.8 a 4.9**).

- **Časť 4.8 Nežiaduce účinky**

Majú sa pridať/upraviť nasledujúce nežiaduce reakcie:

- do triedy orgánových systémov *Poruchy kože a podkožného tkaniva* s frekvenciou „neznáme“: **IgA lineárna dermatóza**
- do triedy orgánových systémov *Poruchy nervového systému* s frekvenciou „neznáme“: **Aseptická meningitída**
- do triedy orgánových systémov *Poruchy srdca a srdcovej činnosti* s frekvenciou „neznáme“: **Kounisov syndróm**
- do triedy orgánových systémov *Poruchy gastrointestinálneho traktu* s frekvenciou „neznáme“: **Enterokolitída vyvolaná liekom**
- do triedy orgánových systémov *Poruchy gastrointestinálneho traktu* s frekvenciou „neznáme“: **Akútna pankreatitída**
- do triedy orgánových systémov *Poruchy obličiek a močových ciest* s frekvenciou „neznáme“: Kryštálie (**vrátane akútneho poškodenia obličiek**)

#### **Písomná informácia pre používateľa**

- **Časť 4 Možné vedľajšie účinky**

Príznaky, na ktoré si musíte dávať pozor

Alergické reakcie:

- kožná vyrážka,
- zápal krvných ciev (vaskulitída), ktorý sa môže prejavovať ako červené alebo purpurové vyvýšené bodky na koži, ale môže postihnúť aj ďalšie časti tela,
- horúčka, bolesť kĺbov, opuchnuté žľazy na krku, v podpazuší alebo slabínach,
- opuch, niekedy tváre alebo hrdla (angioedém), ktorý spôsobuje ťažkosti s dýchaním,
- kolaps,
- **bolesť na hrudníku v súvislosti s alergickými reakciami, ktorá môže byť príznakom srdcového infarktu vyvolaného alergiou (Kounisov syndróm)**

→ Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto príznakov, ihneď sa obráťte na lekára. Prestaňte užívať [názov lieku].

#### **Zápal hrubého čreva**

Zápal hrubého čreva, ktorý spôsobuje vodnatú hnačku, zvyčajne s prímiesou krvi a hlienu, bolesť žalúdka a/alebo horúčku.

#### **Akútny zápal podžalúdkovej žľazy (akútna pankreatitída)**

**Ak máte závažnú a pretrvávajúcu bolesť v oblasti žalúdka, môže to byť prejav akútnej pankreatitídy.**

#### **Enterokolitída vyvolaná liekom (DIES, drug-induced enterocolitis syndrome):**

**Enterokolitída vyvolaná liekom (zápal tenkého a hrubého čreva) bola hlásená hlavne u detí, ktoré dostávali amoxicilín/kyselinu klavulanovú. Ide o určitý druh alergickej reakcie s hlavným príznakom opakovaného vracania (1-4 hodiny po <užití> <podaní> <použití> lieku). Ďalšie príznaky môžu zahŕňať bolesť brucha, pocit únavy, hnačku a nízky krvný tlak.**

→ Ak sa u vás prejavia tieto príznaky, čo najskôr sa poradte so svojím lekárom.

Frekvencia neznáma (Časť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Kryštály v moči **vedúce k akútnemu poškodeniu obličiek**

**Vyrážka s pluzgiermi usporiadanými do kruhu s chrastou v strede alebo ako šnúra perál (IgA lineárna dermatóza)**

**Zápal membrán obklopujúcich mozog a miechu (aseptická meningitída)**

**Príloha III**

**Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska**

## Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh 10. november 2022
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	4. január 2023
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	23. február 2023