

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za amoksisicilin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke glede tveganj iz literature in spontanih poročil, vključno, v nekaterih primerih, s tesno časovno povezavo, odbor PRAC meni, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med amoksisicilinom in aseptičnim meningitisom, Kounisovim sindromom, kristalurijo (vključno z akutno ledvično poškodbo), sindromom enterokolitisa, povzročenega z zdravili, in linearno boleznijo IgA, pa tudi interakcij med amoksisicilinom in metotreksatom in med amoksisicilinom in probenecidom. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo amoksisicilin, ustrezno spremeniti.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za amoksisicilin, skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo amoksisicilin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo amoksisicilin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom naj zagotovijo, da se obstoječe informacije o zdravilu spremenijo (vstavljanje, zamenjava ali izbris besedila, kot je primerno), da odražajo dogovorjeno besedilo, kot je navedeno spodaj.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- **Poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Obstoječe opozorilo je treba spremeniti na naslednji način:

Pri bolnikih, zdravljenih s penicilini, so bile opisane resne in občasno smrtne preobčutljivostne reakcije (vključno z ~~anafilaktoidnim~~ anafilaktoidno ~~alergično preobčutljivostjo~~ in hudimi kožnimi reakcijami).

Preobčutljivostne reakcije lahko napredujejo tudi v Kounisov sindrom, resno alergijsko reakcijo, ki lahko povzroči miokardni infarkt (glejte poglavje 4.8). Te reakcije so verjetnejše pri osebah z anamnezo preobčutljivosti na penicilin in pri atopičnih posameznikih. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje z amoksicilinom prekiniti in uvesti ustrezno drugo zdravljenje.

Treba je dodati naslednje opozorilo:

O sindromu enterokolitisa, povzročenega z zdravili (DIES - Drug-induced enterocolitis syndrome), so poročali predvsem pri otrocih, ki so prejeli amoksicilin (glejte poglavje 4.8). DIES je alergijska reakcija z vodilnim simptomom dolgotrajnega bruhanja (1-4 ure po <zaužitju> <dajanju> <uporabi>) brez alergijskih kožnih ali dihalnih simptomov. Nadaljnji simptomi lahko vključujejo bolečine v trebuhu, drisko, hipotenzijo ali levkocitozo z nevtrofilijo. Obstajajo hudi primeri, vključno z napredovanjem do šoka.

Obstoječe opozorilo je treba spremeniti na naslednji način:

Pri bolnikih z zmanjšanim izločanjem urina so v redkih primerih opazili kristalurijo (**vključno z akutno ledvično poškodbo**), predvsem med parenteralnim zdravljenjem. Med uporabo velikih odmerkov amoksicilina je priporočljivo vzdrževati ustrezen vnos tekočin in izločanje urina, da bi zmanjšali možnost amoksicilinske kristalurije. Pri bolnikih z urinskim katetrom je treba prehodnost katetra redno preverjati (glejte poglavji **4.8 in 4.9**).

- **Poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Metotreksat

Penicilini lahko zmanjšajo izločanje metotreksata, kar lahko povzroči povečanje toksičnosti.

Probenecid

Sočasna uporaba probenecida se ne priporoča. Probenecid zmanjša ledvično tubulno sekrecijo amoksicilina. Sočasna uporaba probenecida lahko povzroči povečanje in podaljšanje koncentracije amoksicilina v krvi.

- **Poglavje 4.8 Neželeni učinki**

Dodati je treba naslednje neželene učinke:

- pod organski sistem *Bolezni kože in podkožja*, s pogostnostjo 'neznana': **Linearna bolezen IgA**
- pod organski sistem *Bolezni živčevja*, s pogostnostjo 'neznana': **Aseptični meningitis**

- pod organski sistem *Srčne bolezni*, s pogostnostjo 'neznana': **Kounisov sindrom**
- pod organski sistem *Bolezni prebavil*, s pogostnostjo 'neznana': **Sindrom enterokolitisa, povzročenega z zdravili**
- pod organski sistem *Bolezni sečil*, s pogostnostjo 'neznana': Kristalurijska **(vključno z akutno ledvično poškodbo)**

- **Poglavje 4.9 Preveliko odmerjanje**

Dodati je treba naslednjo informacijo:

- **Opažali so amoksicilinsko kristalurijsko, ki je v nekaterih primerih povzročila odpoved ledvic (glejte poglavje 4.4).**

Navodilo za uporabo

- **Poglavje 2 Kaj morate vedeti, preden boste vzeli Amoksicilin**

Metotreksat (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje raka ali hude psoriaze), penicilini lahko zmanjšajo izločanje metotreksata, kar lahko poveča verjetnost za pojav neželenih učinkov.

Probenecid (uporablja se za zdravljenje protina), sočasna uporaba probenecida lahko zmanjša izločanje amoksicilina in se ne priporoča.

- **Poglavje 4 Možni neželeni učinki**

Bolečine v prsnem košu v povezavi z alergijskimi reakcijami, ki so lahko simptom alergijsko sproženega srčnega infarkta (Kounisov sindrom).

Sindrom enterokolitisa, povzročenega z zdravili (DIES):

O DIESu so poročali predvsem pri otrocih, ki so prejeli amoksicilin. To je vrsta alergijske reakcije z vodilnim simptomom ponavljajočega bruhanja (1-4 ure po <zaužitju> <dajanju> <uporabi>). Nadaljnji simptomi lahko vključujejo bolečine v trebuhu, brezvoljnost, drisko in znižan krvni tlak.

Kristali v urinu, **ki vodijo v akutno ledvično poškodbo**

Izpuščaji z mehurji, razporejenimi v krogu, s krasto v središču, ali kot niz biserov (linearna bolezen IgA)

Vnetje membran, ki obdajajo možgane in hrbtenjačo (aseptični meningitis)

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh novembra 2022
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	4. januarja 2023
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	23. februarja 2023