

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/klavulanat, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke iz literature in spontanih poročil, vključno, v nekaterih primerih, s tesno časovno povezavo, izzvenenjem neželenega učinka po prenehanju uporabe zdravila (positive de-challenge) in/ali ponovitvijo neželenega učinka po ponovni uporabi zdravila (positive re-challenge), odbor PRAC meni, da obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave med amoksisicilinom/klavulanatom in „linearno boleznijo IgA“, „aseptičnim meningitisom“, „Kounisovim sindromom“, „akutnim pankreatitisom“, „sindromom enterokolitisa, povzročenega z zdravili“ in „kristalurijo (vključno z akutno ledvično poškodbo)“. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo amoksisicilin/klavulanat, ustrezno spremeniti.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za amoksisicilin/klavulanat, skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo amoksisicilin/klavulanat 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/klavulanat, 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 anafilaktoidnimi in hudimi kožnimi neželenimi učinki). **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 za penicilin in pri atopičnih posameznikih. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje z amoksicilinom/klavulansko kislino 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/klavulanat (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 manjšim 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 4.8. Neželeni učinki**

Dodati/spremeniti 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 prebavil*, s pogostnostjo 'neznana': **Akutni pankreatitis**
- pod organski sistem *Bolezni sečil*, s pogostnostjo 'neznana': Kristalurija (**vključno z akutno ledvično poškodbo**)

Navodilo za uporabo

• Poglavlje 4 Možni neželeni učinki

Stanja, na katera morate biti pozorni

Alergijske reakcije:

- izpuščaj na koži;
- vnetje žil (vaskulitis), ki se lahko kaže kot rdeče ali vijolične dvignjene lise na koži, a lahko prizadene tudi katerikoli drug del telesa;
- zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih, oteklost vratnih, pazdušnih ali dimeljskih bezgavk;
- oteklost, včasih obraza ali grla (angioedem), ki povzroči težave z dihanjem;
- kolaps;
- **bolečine v prsnem košu v povezavi z alergijskimi reakcijami, ki so lahko simptom alergijsko sproženega srčnega infarkta (Kounisov sindrom).**

→ Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Nehajte <jemati><uporabljati> zdravilo [Izmišljeno ime].

Vnetje debelega črevesa

Vnetje debelega črevesa, ki povzroči vodeno drisko, po navadi s krvjo in sluzjo, bolečine v trebuhu in/ali zvišano telesno temperaturo.

Akutno vnetje trebušne slinavke (akutni pankreatitis)

Če imate hude in stalne bolečine v predelu trebuha, je to lahko znak akutnega pankreatitisa.

Sindrom enterokolitisa, povzročena z zdravili (DIES):

O DIESu so poročali predvsem pri otrocih, ki so prejeli amoksisilin/klavulanat. 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.

→ Če se vam pojavi kateri od teh simptomov, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Neznana pogostnost (Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

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

Izpuščaj 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 10. 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