

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro amoxicilin/klavulanát byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům z literatury a spontánních hlášení, včetně některých případů s těsnou časovou souvislostí, kdy byla prokázána pozitivní de-challenge a/nebo re-challenge, považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi amoxicilinem/klavulanátem a "lineární IgA bulózní dermatózou", "aseptickou meningitidou", "Kounisovým syndromem", "akutní pankreatitidou", "syndromem enterokolitidy vyvolaným léky" a "krystalurií (včetně akutního poškození ledvin)" za přinejmenším opodstatněně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících amoxicilin/klavulanát mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se amoxicilinu/klavulanátu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících amoxicilin/klavulanát zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem amoxicilinu/klavulanátu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvážili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Držitelé rozhodnutí o registraci zajistí, aby stávající informace o přípravku byly změněny (vlození, nahrazení nebo vypuštění textu) tak, aby odrážely dohodnuté znění, jak je uvedeno níže.

Souhrn údajů o přípravku

- **Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Stávající upozornění má být upraveno následovně:

U pacientů léčených peniciliny byly hlášeny závažné a ojediněle fatální hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktoidních a závažných kožních nežádoucích účinků). **Hypersenzitivní reakce mohou také progredovat do Kounisova syndromu, závažné alergické reakce, která může vést k infarktu myokardu (viz bod 4.8).** Uvedené reakce se vyskytují spíše u osob, které udávají hypersenzitivitu na penicilin nebo trpí atopickým ekzémem. Dojde-li k alergické reakci, musí se léčba amoxicilinem/klavulanátem ihned přerušit a zahájí se vhodná alternativní léčba.

Má být doplněno následující varování:

Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky (DIES) byl hlášen hlavně u dětí léčených amoxicilinem/klavulanátem (viz bod 4.8). DIES je alergická reakce, jejímž hlavním příznakem je prodloužené zvracení (1-4 hodiny po <podání> <užití> léčivého přípravku) při absenci alergických kožních nebo respiračních příznaků. Mezi další příznaky může patřit bolest břicha, průjem, hypotenze nebo leukocytóza s neutrofilii. Vyskytly se závažné případy včetně progresse do šoku.

Stávající upozornění má být upraveno následovně:

U pacientů se sníženou diurézou byla velmi vzácně zaznamenána krystalurie (**včetně akutního poškození ledvin**), a to zejména při parenterální léčbě. Při podávání vysokých dávek amoxicilinu je vhodné udržovat dostatečný příjem a výdej tekutin, aby se předešlo možné amoxicilinové krystalurii. U pacientů se zavedeným močovým katétreem je třeba pravidelně kontrolovat jeho průchodnost (viz body 4.8 a 4.9).

- **Bod 4.8 Nežádoucí účinky**

Následující nežádoucí účinky mají být přidány / upraveny:

- pod třídu orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáň“ s frekvencí „není známo“: **Lineární IgA bulózní dermatóza**
- pod třídu orgánových systémů „Poruchy nervového systému“ s frekvencí „není známo“: **Aseptická meningitida**
- pod třídu orgánových systémů „Srdeční poruchy“ s frekvencí „není známo“: **Kounisův syndrom**
- pod třídu orgánových systémů „Gastrointestinální poruchy“ s frekvencí „není známo“: **Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky**
- pod třídu orgánových systémů „Gastrointestinální poruchy“ s frekvencí „není známo“: **Akutní pankreatitida**
- pod třídu orgánových systémů „Poruchy ledvin a močových cest“ s frekvencí „není známo“: Krystalurie (**včetně akutního poškození ledvin**)

Příbalová informace

- **Bod 4 Možné nežádoucí účinky**

Stavy, kterým je třeba věnovat pozornost

Alergické reakce:

- kožní vyrážka
 - zánět cév (vaskulitida) projevující se jako červené nebo purpurové vystupující skvrny na kůži, může se však vyskytnout i na jiné části těla
 - horečka, bolest kloubů, zduření uzlin na krku, v podpaží nebo v třísle
 - otoky, vyskytující se někdy na obličeji nebo krku (angioedém) a způsobující obtíže s dýcháním
 - kolaps
 - **bolest na hrudi v souvislosti s alergickými reakcemi, která může být příznakem alergií vyvolaného srdečního infarktu (Kounisův syndrom)**
- ➔ Pokud se u Vás objeví tyto nežádoucí účinky, okamžitě vyhledejte lékaře. Přestaňte <užívat> <používat> přípravek [název přípravku].

Zánět tlustého střeva

Zánět tlustého střeva projevující se vodnatou stolicí obvykle s příměsí krve a hlenu, bolestí břicha a/nebo horečkou.

Akutní zánět slinivky (akutní pankreatitida)

Pokud máte silnou a přetrvávající bolest v oblasti nadbříšku, může to být známka akutního zánětu slinivky.

Syndrom enterokolitidy vyvolaný léky (DIES):

DIES byl hlášen hlavně u dětí léčených amoxicilinem/klavulanátem. Jedná se o určitý druh alergické reakce s hlavním příznakem opakovaného zvracení (1-4 hodiny po <podání> <užití> léčivého přípravku). Mezi další příznaky mohou patřit bolest břicha, letargie, průjem a nízký krevní tlak.

- ➔ Pokud se u Vás objeví tyto nežádoucí účinky, poraďte se co nejdříve se svým lékařem.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Krystalky v moči **vedoucí k akutnímu poškození ledvin**

Vyrážka s puchýři uspořádanými v kruhu se strupem uprostřed nebo jako šňůra perel (lineární IgA bulózní dermatóza)

Zánět blan, které obklopují mozek a míchu (aseptická meningitida)

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2022
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	4. ledna 2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	23. února 2023