



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 October 2015
EMA/801362/2015
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: ampicillin/sulbactam

Procedure no.: PSUSA/00000197/201502



Annex I

Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for ampicillin, sulbactam, the scientific conclusions are as follows:

Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisation(s)

Cumulatively there were 192 reports of hepatic function abnormal, 12 reports of cholestasis, 7 reports of drug induced liver injury, 44 reports of liver disorder, 1 report of liver injury, 3 reports of hepatotoxicity. In addition, 2 fatal cases reporting and 5 hepatobiliary events. In one case, the causality assessment, reported by a health authority, considered the association between ampicillin sulbactam and the fatal event as possibly related. Considering the occurrence of hepatic adverse reactions the relationship of the above mentioned adverse reactions (ADRs) with the treatment with ampicillin/sulbactam cannot be ruled out and should be reflected in the product information.

In addition, there were cumulatively 17 reports of angioedema, 139 reports of erythema and 114 reports of urticaria. Based on the review of the reported cases and taking into consideration that it is known that the system organ class Skin and subcutaneous tissue disorders is one of the most involved in ADRs due to ampicillin/sulbactam, the PRAC considers that the adverse reactions angioedema, erythema and urticaria should be added to the product information.

Therefore, in view of available data regarding hepatic adverse events, angioedema, erythema and urticaria the PRAC considered that changes to the product information of medicinal product(s) containing ampicillin/sulbactam were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for ampicillin, sulbactam the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) ampicillin, sulbactam is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing ampicillin, sulbactam are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisation(s) are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

Section 4.4

A warning should be added as follows:

Drug induced liver injury including cholestatic hepatitis with jaundice has been associated with the use of Ampicillin/sulbactam. Patients should be advised to contact their doctor if signs and symptoms of hepatic disease develop.

- Section 4.8

The following adverse reactions should be added under SOC Skin and subcutaneous tissue disorders with a frequency unknown:

- **Angioedema,**
- **Erythema**
- **Urticaria**

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet

Warnings and precautions

A warning should be added as follows:

If you have abdominal (belly) pain, itching, dark urine, yellow colouration of the skin or of the eyes, nausea (feeling sick) or you feel generally unwell, tell your doctor at once. These signs may indicate liver damage which can occur with ampicillin/sulbactam.

The following side effects should be added with a frequency unknown:

- Section 4

Swelling of the face, lips, tongue and/or throat with difficulty in swallowing or breathing (angioedema), skin rash (erythema), blisters, redness or bruising of the skin (urticaria)

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	October 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	05 December 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	03 February 2016

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешенията за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за ампицилин/сулбактам научните заключения са, както следва:

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Общо има 192 съобщения за абнормна чернодробна функция, 12 съобщения за холестаза, 7 съобщения за индуцирано от лекарството чернодробно увреждане, 44 съобщения за чернодробно нарушение, 1 съобщение за чернодробно увреждане и 3 съобщения за хепатотоксичност. В допълнение към това са докладвани 2 случая с фатален изход и 5 хепатобилиарни събития. В един от случаите, при оценката за причинно-следствена връзка, докладвана от здравен орган, се счита, че съществува вероятна връзка между ампицилин/сулбактам и фаталното събитие. Отчитайки появата на чернодробни нежелани реакции, връзката между гореспоменатите нежелани реакции (НЛР) и лечението с ампицилин/сулбактам не може да бъде изключена и трябва да бъде отразена в продуктовата информация.

Освен това има общо 17 съобщения за ангиоедем, 139 съобщения за еритем и 114 съобщения за уртикария. Въз основа на прегледа на докладваните случаи и предвид известния факт, че системо-органният клас „Нарушения на кожата и подкожната тъкан” е един от тези, в които са включени най-много НЛР, причинени от ампицилин/сулбактам, PRAC счита, че нежеланите реакции ангиоедем, еритем и уртикария трябва да бъдат добавени в продуктовата информация.

Следователно, предвид наличните данни за чернодробни нежелани събития, ангиоедем, еритем и уртикария, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) ампицилин/сулбактам, са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за ампицилин/сулбактам CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) ампицилин/сулбактам, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи ампицилин/сулбактам, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта

- Точка 4.4

Трябва да се добави предупреждението, както следва:

Употребата на ампицилин/сулбактам се свързва с лекарствено индуцирано чернодробно увреждане, в това число холестатичен хепатит с жълтеница. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да се свържат с техния лекар, ако развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване.

- Точка 4.8

Следните нежелани реакции трябва да бъдат добавени към системо-органния клас „Нарушения на кожата и подкожната тъкан” с неизвестна честота:

- **Ангиедем**
- **Еритема**
- **Уртикария**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката

Предупреждения и предпазни мерки

Трябва да се добави предупреждението, както следва:

Ако изпитвате болка в корема, имате сърбеж, тъмен цвят на урината, жълто оцветяване на кожата или очите, гадене (позиви за повръщане) или като цяло не се чувствате добре, съобщете веднага на Вашия лекар. Тези признаци могат да посочват чернодробно увреждане, каквото е възможно да възникне при употреба на ампицилин/сулбактам.

Следните странични ефекти трябва да бъдат добавени към тези с неизвестна честота:

- Точка 4

Подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото със затруднено преглъщане или дишане (ангиедем), обрив по кожата (еритема), поява на мехури, зачервяване или синини по кожата (уртикария).

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	октомври 2015 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	05/12/2015
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	03/02/2016

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) ampicilinu a sulbaktamu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Celkem bylo hlášeno 192 případů abnormální funkce jater, 12 případů cholestázy, 7 případů polékového poškození jater, 44 případů poruchy jater, 1 případ poranění jater a 3 případy hepatotoxicity. Dále byly hlášeny 2 případy úmrtí a 5 hepatobiliárních příhod. V jednom případě úmrtí, nahlášeném národní lékovou autoritou byla kauzalita vyhodnocena jako možná související s ampicilinem a sulbaktamem. Vzhledem k výskytu nežádoucích účinků na játra nelze vyloučit vztah mezi výše uvedenými nežádoucími účinky a léčbou ampicilinem a sulbaktamem a musí být v údajích o přípravku uveden.

Dále bylo hlášeno celkem 17 případů angioedému, 139 případů erytému a 114 případů kopřivky. Na základě přezkoumání hlášených případů a zohlednění známé skutečnosti, že nežádoucí účinky ampicilinu a sulbaktamu patří většinou do třídy orgánových systémů (SOC). Poruchy kůže a podkožní tkáně, považuje výbor PRAC za nutné přidat nežádoucí účinky angioedém, erytém a kopřivka do textů doprovázejících léčivé přípravky.

Proto na základě dostupných údajů týkajících se nežádoucích jaterních příhod, angioedému, erytému a kopřivky považuje výbor PRAC změny v údajích o léčivých přípravcích obsahujících ampicilin a sulbaktam za oprávněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění pro doporučení změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ampicilinu a sulbaktamu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících léčivé látky ampicilin a sulbaktam je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem ampicilinu a sulbaktamu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text je podtržen a tučný)

Bod 4.4

Je třeba přidat následující upozornění:

Polékové poškození jater zahrnující cholestatickou hepatitidu se žloutenkou může souviset s používáním ampicilinu/sulbaktamu. Pacienty je třeba poučit, aby navštívili svého lékaře, jestliže se objeví příznaky onemocnění jater.

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů (SOC) Poruchy kůže a podkožní tkáně je třeba přidat následující nežádoucí účinky s neznámou frekvencí výskytu:

- **angioedém**
- **erytém**
- **kopřivka**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text je podtržen a tučný)

Upozornění a opatření

Je třeba přidat následující upozornění:

V případě, že se u Vás vyskytne bolest břicha, svědění, ztmavnutí moči, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, pocit na zvracení nebo nebudete-li se celkově cítit dobře, okamžitě se porad'te se svým lékařem. Tyto příznaky mohou poukazovat na poškození jater, ke kterému může při používání ampicilinu/sulbaktamu dojít.

Je třeba přidat následující nežádoucí účinky s neznámou frekvencí výskytu:

- Bod 4

Otoky obličeje, rtů, jazyka a/nebo krku se ztíženým polykáním nebo dýcháním (angioedém), kožní vyrážka (erytém), puchýře, zrudnutí kůže (kopřivka)

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v říjnu 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	05/12/2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	03/02/2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for ampicillin, sulbactam er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Samlet var der 192 indberetninger af unormal leverfunktion, 12 indberetninger om cholestase, 7 indberetninger om lægemiddelinduceret leverskade, 44 indberetninger om leverlidelse, 1 indberetning om leverskade, 3 indberetninger om hepatotoksicitet. Derudover indberetning af 2 fatale tilfælde og 5 hepatobiliære hændelser. I et tilfælde anså kausalitetsvurderingen i indberetningen fra en sundhedsmyndighed, at der var en sandsynlig relation mellem ampicillin sulbactam og den fatale hændelse. I betragtning af forekomsten af hepatiske bivirkninger kan sammenhæng mellem ovennævnte bivirkninger (ADR) og behandlingen med ampicillin sulbactam ikke udelukkes og bør afspejles i produktinformationen.

Desuden var der i alt 17 indberetninger om angioødem, 139 indberetninger om erytem og 114 indberetninger om urticaria. På baggrund af gennemgangen af de indberettede tilfælde og under hensyntagen til, at det er kendt, at systemorganklassen Hud og subkutane væv er en af de mest involverede i ADR'er som følge af ampicillin/sulbactam, anser PRAC, at bivirkningerne angioødem, erytem og urticaria bør føjes til produktinformationen.

PRAC fandt derfor, på baggrund af de tilgængelige data vedrørende hepatiske bivirkninger, angioødem, erytem og urticaria, at ændringer i produktinformationen for lægemiddelprodukter indeholdende ampicillin/sulbactam var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelsen

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ampicillin, sulbactam er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer ampicillin, sulbactam, er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelsen omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende ampicillin, sulbactam aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/-midler**

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet

Punkt 4.4

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

Lægemiddelinduceret leverskade, herunder cholestatisk hepatitis med gulsot er blevet forbundet med anvendelse af Ampicillin/sulbactam. Patienterne bør tilrådes at kontakte deres læge, dersom der udvikles tegn og symptomer på leversygdom.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under Hud og subkutane væv med hyppighed ukendt:

- **Angioødem**
- **Erytem**
- **Urticaria**

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen

Advarsler og forsigtighedsregler

Der skal tilføjes en advarsel som følger:

Hvis du har mavesmerter, kløe, mørk urin, gulfarvning af huden eller øjnene, kvalme eller generelt føler dig utilpas, skal du omgående fortælle det til din læge. Disse gener kan være tegn på leverskade, som kan forekomme ved brug af ampicillin/sulbactam.

Følgende bivirkninger skal tilføjes med hyppigheden ukendt.

- Punkt 4

Hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller hals med synkebesvær eller åndedrætsbesvær (angioødem), hududslæt (erytem), blærer, rødmen eller blå mærker på huden (urticaria).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	CMDh-møde oktober 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	05. december 2015
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	03. Februar 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Ampicillin, Sulbactam wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Insgesamt gab es 192 Berichte einer abnormen Leberfunktion, 12 Berichte einer Cholestase, 7 Berichte einer medikamenteninduzierten Leberschädigung, 44 Berichte einer Lebererkrankung, 1 Bericht einer Leberschädigung sowie 3 Berichte einer Lebertoxizität. Des Weiteren wurden 2 Fälle mit Todesfolge sowie 5 hepatobiliäre Ereignisse berichtet. In einem Fall, wurde im Zuge der Kausalitätsbewertung, einer Gesundheitsbehörde, ein Zusammenhang zwischen Ampicillin, Sulbactam und dem Ereignis mit Todesfolge als möglich erachtet. Unter Berücksichtigung des Auftretens unerwünschter hepatischer Reaktionen kann eine Beziehung zwischen den oben genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und der Ampicillin/Sulbactam-Behandlung nicht ausgeschlossen werden und ist somit in der Produktinformation aufzuführen.

Des Weiteren gab es insgesamt 17 Berichte eines Angioödems, 139 Berichte eines Erythems und 114 Berichte einer Urtikaria. Basierend auf der Überprüfung der berichteten Fälle und unter Berücksichtigung der bekannten Tatsache, dass die Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ eine der am meisten betroffenen Klassen im Zusammenhang mit UAWs unter Ampicillin/Sulbactam ist, ist der PRAC der Ansicht, dass die Nebenwirkungen „Angioödem, Erythem und Urtikaria“ in die Produktinformation aufzunehmen sind.

Im Hinblick auf die verfügbaren Daten zu unerwünschten hepatischen Ereignissen, Angioödem, Erythemen und Urtikaria ist der PRAC somit der Ansicht, dass Änderungen der Produktinformation von Arzneimitteln, die Ampicillin/Sulbactam enthalten, gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ampicillin/Sulbactam der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Ampicillin, Sulbactam enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Ampicillin, Sulbactam enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II
Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen (neuer Text **unterstrichen und fettgedruckt**, gelöschter Text durchgestrichen)

Abschnitt 4.4

Es ist folgender Warnhinweis hinzuzufügen:

Medikamenteninduzierte Leberschädigungen einschließlich einer cholestatischen Hepatitis mit Gelbsucht wurden mit der Anwendung von Ampicillin/Sulbactam in Verbindung gebracht. Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Anzeichen und Symptomen einer beginnenden Lebererkrankung ihren Arzt zu kontaktieren.

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit unbekannter Häufigkeit hinzuzufügen:

- **Angioödem,**
- **Erythem,**
- **Urtikaria.**

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen (neuer Text **unterstrichen und fettgedruckt**, gelöschter Text durchgestrichen)

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es ist folgender Warnhinweis hinzuzufügen:

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie unter Bauchschmerzen, Juckreiz, dunklem Urin, einer Gelbfärbung der Haut oder der Augen, Übelkeit oder einem allgemeinen Unwohlsein leiden. Diese Anzeichen können auf eine Leberschädigung hindeuten, die unter Ampicillin/Sulbactam auftreten kann.

Die folgenden Nebenwirkungen sind mit unbekannter Häufigkeit hinzuzufügen:

- Abschnitt 4

Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge und/oder des Halses mit Schluck- oder Atemproblemen (Angioödem), Hautausschlag (Erythem), Blasen, gerötete Haut oder kleinflächige Hautblutungen (Urtikaria)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	05. Dezember 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	03. Februar 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για την αμπικιλλίνη/σουλβακτάμη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Συνολικά υπήρξαν 192 αναφορές μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας, 12 αναφορές χολόστασης, 7 αναφορές ηπατικής βλάβης προκαλούμενης από φάρμακο, 44 αναφορές ηπατικής δυσλειτουργίας, 1 αναφορά ηπατικής βλάβης, 3 αναφορές ηπατοτοξικότητας. Επιπλέον, αναφέρθηκαν 2 θανατηφόρα περιστατικά και 5 ηπατοχολικά συμβάντα. Σε μία περίπτωση, σύμφωνα με την εκτίμηση της αιτιότητας που αναφέρθηκε από μια υγειονομική αρχή, η σχέση μεταξύ της θεραπείας με αμπικιλλίνη/σουλβακτάμη και του θανατηφόρου περιστατικού χαρακτηρίστηκε ως πιθανώς συσχετιζόμενη. Δεδομένης της εμφάνισης ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών, το ενδεχόμενο να υπάρχει σχέση μεταξύ των προαναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR) και της θεραπείας με αμπικιλλίνη/σουλβακτάμη δεν μπορεί να αποκλειστεί και πρέπει να αναγράφεται στις πληροφορίες του προϊόντος.

Επιπρόσθετα, έγιναν συνολικά 17 αναφορές αγγειοοιδήματος, 139 αναφορές ερυθρήματος και 114 αναφορές κνίδωσης. Με βάση την ανασκόπηση των αναφερόμενων περιστατικών και λαμβάνοντας υπόψη ότι είναι γνωστό ότι η κατηγορία/οργανικό σύστημα Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού είναι μια από τις πλέον εμπλεκόμενες στις ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της αμπικιλλίνης/σουλβακτάμης, η PRAC θεωρεί ότι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις αγγειοοίδημα, ερύθημα και κνίδωση πρέπει να προστεθούν στις πληροφορίες του προϊόντος.

Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες αγγειοοίδημα, ερύθημα και κνίδωση, η PRAC έκρινε δικαιολογημένες τις αλλαγές στις πληροφορίες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αμπικιλλίνη/σουλβακτάμη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αμπικιλλίνη, τη σουλβακτάμη, η CMDPh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ντων) που περιέχει (-ουν) την (τις) δραστική (-ές) ουσία (-ες) αμπικιλλίνη, σουλβακτάμη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αμπικιλλίνη, σουλβακτάμη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό
επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί η εξής προειδοποίηση:

Ηπατικές βλάβες προκαλούμενες από φάρμακο, μεταξύ των οποίων η χολοστατική ηπατίτιδα με ίκτερο, έχουν συσχετιστεί με τη χρήση αμικικιλίνης/σουλβακτάμης. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται να επικοινωνούν με τον ιατρό τους αν εκδηλώσουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής νόσου.

- Παράγραφος 4.8

Πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες στην κατηγορία/οργανικό σύστημα Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού με μη γνωστή συχνότητα:

- **Αγγειοοίδημα**
- **Ερύθημα**
- **Κνίδωση**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πρέπει να προστεθεί η εξής προειδοποίηση:

Εάν έχετε κοιλιακό άλγος (πόνο στην κοιλιά), φαγούρα, σκούρα ούρα, κίτρινο χρωματισμό στο δέρμα ή τα μάτια, ναυτία (τάση προς έμετο) ή αν γενικά δεν αισθάνεστε καλά, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως. Τα σημεία αυτά μπορεί να είναι ενδεικτικά ηπατικής βλάβης, η οποία μπορεί να συμβεί με την αμικικιλίνη/σουλβακτάμη.

Πρέπει να προστεθούν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα:

- Παράγραφος 4

Πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα και/ή τον λαιμό με δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή (αγγειοοίδημα), εξάνθημα στο δέρμα (ερύθημα), φουσκάλες, ερυθρότητα ή μελάνιασμα του δέρματος (κνίδωση)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Οκτώβριο 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	05 Δεκεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	03 Φεβρουαρίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPs) para ampicilina-sulbactam, las conclusiones científicas son las siguientes:

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

En los informes acumulados se identificaron 192 casos de función hepática anormal, 12 casos de colestasis, 7 de hepatitis medicamentosa, 44 casos de trastorno hepático, 1 caso de daño hepático y 3 de hepatotoxicidad. Además, se registraron 2 casos mortales y 5 manifestaciones hepatobiliares. En un caso, la evaluación de la causalidad, notificada por una autoridad sanitaria, determinó que la combinación ampicilina-sulbactam y el caso mortal posiblemente estaban relacionados. Teniendo en cuenta la aparición de reacciones adversas hepáticas, no se puede descartar la relación entre las reacciones adversas (RA) mencionadas anteriormente y el tratamiento con ampicilina-sulbactam y se debe reflejar en la información del producto.

Además, en conjunto hubo 17 casos de angioedema, 139 casos de eritema y 114 de urticaria. De acuerdo a la revisión de los casos notificados y teniendo en cuenta que el sistema de clasificación de órganos de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo es uno de los más afectados por RA causadas por ampicilina-sulbactam, el PRAC consideró que las reacciones adversas angioedema, eritema y urticaria se deben añadir a la información del producto.

Por tanto, en vista de los datos disponibles con respecto a los efectos adversos hepáticos, angioedema, eritema y urticaria, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contienen ampicilina-sulbactam están justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ampicilina-sulbactam, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio(s) activo(s) ampicilina-sulbactam es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen ampicilina-sulbactam y que están actualmente autorizados por la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4

Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera:

La hepatitis medicamentosa, incluida la hepatitis colestásica con ictericia, se ha asociado al uso de ampicilina-sulbactam. Se debe aconsejar a los pacientes que contacten con su médico si presentan síntomas de enfermedad hepática.

- Sección 4.8

Las siguientes reacciones adversas se deben añadir bajo el SOC de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con frecuencia no conocida:

- **Angioedema**
- **Eritema**
- **Urticaria**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

Advertencias y precauciones

Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera:

Si tiene dolor abdominal (vientre), picor, orina oscura, coloración amarillenta de la piel o de los ojos, náuseas (sensación de mareo) o siente un malestar general, comuníquese a su médico inmediatamente. Esos síntomas pueden indicar daño hepático, que puede deberse a la ampicilina-sulbactam.

Los siguientes efectos adversos se deben añadir con frecuencia no conocida:

- Sección 4

Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta con dificultad para tragar o respirar (angioedema), erupciones en la piel (eritema), ampollas, enrojecimiento o moretones en la piel (urticaria)

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en octubre de 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	05/12/2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	03/02/2016

I lisa
Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet ampitsilliini/sulbaktaami perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Kumulatiivselt on teataud 192 maksafunktsiooni häirete, 12 kolestaasi, 7 ravimist põhjustatud maksakahjustuse, 44 maksahäirete, 1 maksakahjustuse ja 3 hepatotoksilisuse juhus. Lisaks teatati 2 surmaga lõppenud juhust ja 5 hepatobiliaarsest kõrvaltoimest. Ühel juhul peeti põhjuslikku seost ampitsilliini/sulbaktaami ja surmaga lõppenud juhu vahel võimalikuks. Arvestades maksaga seotud kõrvaltoimete esinemist, ei saa välistada seost ülalnimetatud kõrvaltoimete ning ampitsilliin/sulbaktaamravi vahel ning seda tuleb kajastada ka ravimiteabes.

Lisaks, angioödeemist on kumulatiivselt teatatud 17, erüteemist 139 ja urtikaariast 114 korral. Võttes arvesse kõnealuste juhtude hindamist ja asjaolu, et on teada, et naha- ja nahaaluskoe kahjustuste hulka kuuluvad kõrvaltoimed on ampitsilliini/sulbaktaami kasutamise korral ühed kõige sagedasemad, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks, et ravimiteabesse lisatakse kõrvaltoimetena angioödeem, erüteem ja urtikaaria.

Arvestades olemasolevaid andmeid maksaga seotud kõrvaltoimete, angioödeemi, erüteemi ja urtikaaria kohta, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee vajalikuks muuta ampitsilliini/sulbaktaami sisaldavate ravimite ravimiteavet.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Ampitsilliini/sulbaktaami kohta tehtud teaduslikele järeldustele põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet ampitsilliin/sulbaktaam sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele ampitsilliini/sulbaktaami sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse

Lõik 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus:

Ampitsilliini/sulbaktaami kasutamisega on seostatud ravimist põhjustatud maksakahjustusi, sh kolestaatilist hepatiiti koos ikterusega. Patsiente tuleb nõustada, et nad võtaksid maksahaiguse sümptomite tekkimisel ühendust oma arstiga.

- Lõik 4.8

Naha- ja nahaaluskoe kahjustuste organsüsteemi klassi tuleb lisada järgmised teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed:

- **Angioödeem**
- **Erüteem**
- **Urtikaaria**

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Lisada tuleb järgmine hoiatus:

Kui teil tekib kõhuvalu, sügelus, uriin muutub tumedaks, nahk või silmad muutuvad kollakaks, tekib iiveldus või tunnete end üldiselt halvasti, pöörduge kohe oma arsti poole. Need nähud võivad viidata maksakahjustusele, mis võib tekkida ampitsilliini/sulbaktaami kasutamisel.

Lisada tuleb järgmised kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata:

- Lõik 4

Näo, huulte, keele ja/või kõri paistetus koos neelamis- või hingamisraskustega (angioödeem), nahalööve (erüteem), villid, punetus või verevalumid nahal (urtikaaria)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi koosolek 2015. a oktoobris
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	5. detsember 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	3. veebruar 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt ampisilliiniä/sulbaktamia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Kumulatiivisesti oli 192 raporttia maksan epänormaalista toiminnasta, 12 raporttia kolestaasista, 7 raporttia lääkkeen aiheuttamasta maksavauriosta, 44 raporttia maksan toimintahäiriöstä, 1 raportti maksavauriosta, 3 raporttia myrkyllisyydestä maksalle. Lisäksi oli 2 raporttia kuolemantapauksista ja 5 raporttia hepatobiliaarisista häiriöistä. Yhdessä tapauksessa terveystoimintaisten syy-seuraussuhteen arvioinnissa katsottiin ampisilliiniin/sulbaktamiin ja kuolemantapauksen mahdollisesti liittyvän toisiinsa. Maksaan kohdistuvien haittavaikutusten osalta edellä mainittujen haittavaikutusten suhdetta ampisilliini/sulbaktami-hoitoon ei voi sulkea pois ja se pitää huomioida valmistetiedoissa.

Lisäksi oli kumulatiivisesti 17 raporttia angioedeemasta, 139 raporttia eryteemasta ja 114 raporttia nokkosihottumasta. Tutustuttuaan raportoituun tapauksiin ja ottaen huomioon, että elinluokan iho ja ihonalainen kudokset tiedetään olevan yksi useimmin ampisilliiniin/sulbaktamiin haittavaikutuksiin liittyvistä elinluokista, Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea katsoo, että haittavaikutukset angioedeema, eryteema ja nokkosihottuma pitää lisätä valmistetietoihin.

Siksi, ottaen huomioon maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia angioedeema, eryteema ja nokkosihottuma koskevat saatavilla olevat tiedot, Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea katsoi, että muutokset ampisilliiniä/sulbaktamia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoihin olivat perusteltuja.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Ampisilliiniä/sulbaktamia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että ampisilliiniä/sulbaktamia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapaino on suotuista mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin ampisilliiniä/sulbaktamia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset

Kohta 4.4

Varoitus pitää lisätä seuraavasti:

Lääkkeen aiheuttama maksavaurio, mukaan lukien kolestaattinen hepatiitti keltataudin kanssa, on liitetty ampisilliinin/sulbaktaamin käyttöön. Potilaita pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos maksataudin merkkejä ja oireita kehittyy.

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset pitää lisätä kohtaan elinluokka: iho ja ihonalainen kudος, yleisyys tuntematon:

- **Angioedeema**
- **Eryteema**
- **Nokkosihottuma**

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Varoitukset ja varotoimet

Varoitus pitää lisätä seuraavasti:

Jos sinulla on vatsakipu, kutinaa, tumma virtsa, ihon tai silmien kellastumista, pahoinvointia tai tunnet yleisesti olosi huonoksi, kerro heti lääkärillesi. Nämä merkit voivat viitata maksan vaurioon, joka on mahdollinen ampisilliinin/sulbaktaamin kanssa.

Seuraavat haittavaikutukset pitää lisätä, yleisyys tuntematon:

- Kohta 4

Kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turvotus, johon liittyy nielemis- tai hengitysvaikeuksia (angioedeema), ihottuma (eryteema), rakkoja, ihon punaisuutta tai haavaisuutta (nokkosihottuma)

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous lokakuu 2015
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	05.12.2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	03.02.2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant ampicilline/sulbactam, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Il a été rapporté en cumulé 192 cas d'anomalies de la fonction hépatique, 12 cas de cholestase, 7 cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, 44 cas d'affections hépatiques, 1 cas de lésions hépatiques et 3 cas d'hépatotoxicité. En outre, il a été rapporté 2 cas mortels et 5 événements hépatobiliaires. Dans un cas, l'évaluation de la causalité rapportée par une autorité sanitaire a permis de conclure que le lien entre l'ampicilline/sulbactam et le décès était considéré comme possible. Compte tenu de la survenue de réactions indésirables hépatiques, le lien de causalité entre ces réactions indésirables liées aux médicaments précitées et le traitement par ampicilline/sulbactam ne peut pas être exclu et doit être mentionné dans les informations relatives au produit.

En outre, il a été rapporté en cumulé 17 cas d'angio-œdème, 139 cas d'érythème et 114 cas d'urticaire. Sur la base de la revue des cas rapportés et considérant que la classe de système d'organes « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » est une des classes les plus représentées par les réactions indésirables liées à l'ampicilline/sulbactam, le PRAC considère que les réactions indésirables d'angio-œdème, d'érythème et d'urticaire doivent être ajoutées dans les informations relatives au produit.

En conséquence, compte tenu des données disponibles sur les événements indésirables hépatiques, l'angio-œdème, l'érythème et l'urticaire, le PRAC considère qu'il est justifié de modifier les informations relatives au produit pour les médicaments contenant de l'ampicilline/sulbactam.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la recommandation de modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'ampicilline/sulbactam, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du(des) médicament(s) contenant la(les) substance(s) active(s) ampicilline/sulbactam est favorable sous réserve des modifications proposées concernant les informations relatives au produit.

Le CMDh a conclu que la(les) autorisation(s) de mise sur le marché des médicaments considérés dans le cadre de cette évaluation unique des PSURs doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant l'association ampicilline/sulbactam sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que ces autorisations de mise sur le marché soient modifiées en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit (nouveau texte **souligné et en gras**, texte effacé ~~barré~~)

Section 4.4

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, notamment des hépatites cholestatiques avec ictère, ont été associées à l'utilisation d'ampicilline/sulbactam. Les patients doivent être informés de contacter leur médecin en cas d'apparition de signes et de symptômes de maladie hépatique.

- Section 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans la classe de systèmes d'organes « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec une fréquence indéterminée :

- **Angioedème**
- **Érythème**
- **Urticaire**

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (nouveau texte **souligné et en gras**, texte effacé ~~barré~~)

Avertissements et précautions

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Si vous présentez une douleur abdominale (mal de ventre), des démangeaisons, des urines foncées, une coloration jaune de la peau ou des yeux, des nausées ou si vous ressentez un malaise général, contacter immédiatement votre médecin. Ces signes peuvent révéler une lésion du foie qui est susceptible de survenir sous ampicilline/sulbactam.

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés avec une fréquence indéterminée :

- Section 4

Gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge avec des difficultés de déglutition ou de respiration (angioedème), éruption cutanée (érythème), cloques, rougeur ou contusion de la peau (urticaire).

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Octobre 2015 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	5 décembre 2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	3 février 2016

Dodatak I

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za ampicilin, sulbaktam, znanstveni zaključci su sljedeći:

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sveukupno je bilo 192 izvješća o poremećenoj funkciji jetre, 12 izvješća o kolestazi, 7 izvješća o ozljedi jetre uzrokovanoj lijekovima, 44 izvješća o poremećaju jetre, 1 izvješće o ozljedi jetre, 3 izvješća o hepatotoksičnosti. Osim toga, prijavljena su 2 smrtna ishoda i 5 hepatobilijarnih događaja. U jednom je slučaju procjena uzročnosti, o kojoj je izvijestilo nadležno zdravstveno tijelo, uzela u obzir moguću povezanost ampicilina, sulbaktama i smrtnog događaja. Uzimajući u obzir pojavnost hepatičkih nuspojava, povezanost između gore navedenih nuspojava terapije ampicilinom/sulbaktamom ne može se isključiti i treba se navesti u informacijama o lijeku.

Osim toga, prijavljeno je ukupno 17 slučajeva angioedema, 139 slučajeva eritema i 114 slučajeva urtikarije. Na temelju pregleda prijavljenih slučajeva i uzimajući u obzir da je poznato kako su nuspojave unutar klasifikacije organskih sustava „Poremećaji kože i potkožnog tkiva” među najčešćim nuspojavama ampicilina/sulbaktama, PRAC smatra da se nuspojave angioedem, eritem i urtikarija moraju dodati u informacije o lijeku.

Stoga, s obzirom na dostupne podatke o hepatičkim štetnim događajima, angioedemu, eritemu i urtikariji, PRAC smatra da su promjene informacija o lijeku/lijekovima koji sadrže ampicilin/sulbaktam opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za ampicilin, sulbaktam, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari ampicilin, sulbaktam povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže ampicilin, sulbaktam.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka/lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

Dio 4.4

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Ozljeda jetre uzrokovana lijekom, uključujući kolestatički hepatitis sa žuticom, povezana je s upotrebom ampicilina/sulbaktama. Bolesnici se trebaju obratiti svojem liječniku ako se razviju znakovi i simptomi hepatičke bolesti.

- Dio 4.8

Sljedeće nuspojave potrebno je dodati u klasifikaciju organskih sustava Poremećaji kože i potkožnog tkiva s nepoznatom učestalosti:

- **angioedem**
- **eritem**
- **urtikarija**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove uputa o lijeku

Upozorenja i mjere opreza

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Ako imate bol u abdomenu (trbuhu), svrbež, tamnu mokraću, žutu boju kože ili očiju, mučninu ili se općenito ne osjećate dobro, odmah o tome obavijestite liječnika. Ti znakovi mogu upućivati na oštećenje jetra do kojeg može doći uslijed primjene ampicilina/sulbaktama.

Sljedeće nuspojave treba dodati uz nepoznatu učestalost:

- Dio 4

Oticanje lica, usana, jezika i/ili grla s poteškoćama u gutanju ili disanju (angioedem), osip na koži (eritem), mjehurići, crvenilo ili nastanak modrica na koži (urtikarija)

Dodatak III
Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u listopadu 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	5. prosinca 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	3. veljače 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottságnak (PRAC) az ampicillinre és szulbaktámra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Összesen 192 esetben számoltak be abnormális májfunkcióról, 12 esetben cholestasisről, 7 esetben gyógyszer által előidézett májkárosodásról, 44 esetben májfunkciózavarról, 1 esetben májkárosodásról, 3 esetben pedig hepatotoxicitásról. Ezen felül 2 halálesetről számoltak be, továbbá 5 hepatobiliaris eseményről. Egy esetben az egészségügyi hatóság által jelentett ok-okozati értékelés az ampicillin és szulbaktám kombinációja és a halálos kimenetelű esemény közötti összefüggést lehetségesnek találta. A májat érintő nemkívánatos reakciók előfordulását figyelembe véve, a fent nevezett nemkívánatos reakcióknak (adverse reactions, ADRs) az ampicillin/szulbaktámmal folytatott kezeléshez való kapcsolata nem zárható ki, és fel kell tüntetni a kísérőiratokban.

Ezen felül összesen 17 esetben számoltak be angiooedemáról, 139 esetben erythemáról és 114 esetben urticariáról. A jelentett esetek vizsgálata alapján, továbbá az, hogy „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” elnevezésű szervrendszer kategória a leginkább érintett az ampicillin/szulbaktám alkalmazásával kapcsolatos mellékhatások tekintetében, a Farmakovigilanciai Kockázatértékelési Bizottság (PRAC) úgy ítéli meg, hogy a kísérőiratokat ki kell egészíteni az angiooedema, az erythema és az urticaria nemkívánatos reakcióval.

Ezért a májat érintő mellékhatásokról, az angiooedemáról, az erythemáról és az urticariáról rendelkezésre álló adatok alapján a Farmakovigilanciai kockázatértékelési bizottság (PRAC) arra a következtetésre jutott, hogy az ampicillint/szulbaktámot tartalmazó **gyógyszerkészítmények** kísérőiratainak módosítása indokolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az ampicillinre/szulbaktámra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az ampicillin/szulbaktám hatóanyagokat tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, ampicillint/szulbaktámot tartalmazó gyógyszerek, amelyek engedélyezése jelenleg zajlik az EU-ban, vagy a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

4.4 pont

Figyelmeztetéssel kell kiegészíteni a szöveget, az alábbiak szerint:

Gyógyszer által előidézett májkárosodást, így többek között sárgasággal járó cholestaticus hepatitist hoztak összefüggésbe az ampicillin/szulbaktám alkalmazásával. A betegeknek tanácsolni kell, hogy lépjenek kapcsolatba kezelőorvosukkal, ha a májbetegség jelei és tünetei jelentkeznek.

- 4.8 pont

Az alábbi nemkívánatos reakciókat hozzá kell adni az „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” elnevezésű szervrendszer kategóriájához, „nem ismert gyakoriságú” megjelöléssel:

- **angiooedema**
- **erythema**
- **urticaria**

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Figyelmeztetéssel kell a szöveget kiegészíteni, az alábbiak szerint:

Ha hasi fájdalmat, viszketést, sötét színű vizeletet, sárgás bőrelszíneződést vagy a szemfehérje besárgulását, hányingert (rosszullétet) tapasztal, illetve ha általánosságban véve rosszul érzi magát, ezt azonnal közölje orvosával. Ezek a májkárosodás jelei lehetnek, amely előfordulhat az ampicillin/szulbaktám alkalmazásakor.

Az alábbi mellékhatásokat hozzá kell adni a felsoroláshoz, „nem ismert gyakoriságú” megjelölésével:

- 4. pont

Az arc, ajkak, nyelv és/vagy a torok megduzzadása nyelési vagy légzési nehézséggel (angiooedema), bőrkiütéssel (erythema), felhólyagosodással, továbbá a bőr kipirosodásával vagy véraláfutások keletkezésével (urticaria).

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. október CMDh ülés
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti hatóságokhoz:	2015. december 05.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. február 03.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir ampisillín, súlbaktam eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Í heildina bárust 192 tilkynningar um óeðlilega lifrarstarfsemi, 12 tilkynningar um gallteppu, 7 tilkynningar um lifrarskaða af völdum lyfja, 44 tilkynningar um lifrarraskanir, 1 tilkynning um lifrarskemmd og 3 tilkynningar um eiturvekun á lifur. Auk þess var greint frá 2 banvænum tilvikum og 5 tilvikum um lifrar- og gallsjúkdóm. Í einu tilviki leiddi orsakamat sem heilbrigðisyfirvöld greindu frá til niðurstöðu þar sem tengslin milli notkunar ampisillíns, súlbaktams og dauðsfallsins voru talin hugsanleg. Miðað við tilvikin um aukaverkanir á lifur er ekki hægt að útiloka tengsl framangreindra aukaverkana og meðferðarinnar með ampisillíni/súlbaktami og ættu þau því að koma fram í lyfjaupplýsingunum.

Til viðbótar bárust alls 17 tilkynningar um ofnæmisbjúg, 139 tilkynningar um hörundsroða og 114 tilkynningar um ofsakláða. Byggt á endurskoðun á tilkynntu tilvikunum og þeirri þekktu staðreynd að líffæraflokkurinn húð og undirhúð er sá sem einna helst felur í sér aukaverkanir af völdum ampisillíns/súlbaktams, telur PRAC að bæta skuli aukaverkununum ofnæmisbjúgi, hörundsroða og ofsakláða við lyfjaupplýsingarnar.

Þar af leiðandi, og í ljósi fyrirbyggjandi gagna um aukaverkanir á lifur, ofnæmisbjúg, hörundsroða og ofsakláða, áleit PRAC að breytingar á upplýsingum **lyfja sem innihalda ampisillín/súlbaktam** hafi átt rétt á sér.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir ampisillín, súlbaktam telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið/efnin ampisillín, súlbaktam, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda ampisillín, súlbaktam og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs

Kaflí 4.4

Bæta ætti við viðvörun sem hér segir:

Lifrarskaði af völdum lyfja, þ.m.t. gallteppulifrabólga ásamt gulu, hefur verið tengdur við notkun ampisillíns/súlbaktams. Sjúklingum skal ráðlagt að hafa samband við lækinn ef einkenni um lifrarsjúkdóm þróast.

- Kaflí 4.8

Bæta ætti við eftirfarandi aukaverkunum undir líffæraflokknum húð og undirhúð með tíðni ekki þekkt:

- **Ofnæmisbjúgur,**
- **hörundsroði,**
- **ofsakláði.**

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils

Varnaðarorð og varúðarreglur

Bæta ætti við viðvörun sem hér segir:

Ef þú ert með verk í kviði (magaverk), kláða, þvagið er dökkt, húðin er gulleit eða augun, þú finnur fyrir ógleði eða almennum lasleika skaltu segja læknum þínum frá því strax. Þessi einkenni geta bent til lifrarskemmda sem geta komið fram við notkun ampisillíns/súlbaktams.

Bæta ætti við eftirfarandi aukaverkunum með tíðni ekki þekkt:

- Kaflí 4

Þroti í andliti, á vörum, tungu og/eða í koki og erfiðleikar með að kyngrja eða anda (ofnæmisbjúgur), húðútbrot (hörundsroði), blöðrur, roði eða marblettir á húð (ofsakláði)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur, október 2015
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	05/12/2015
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	03/02/2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per ampicillina, sulbactam, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio

In totale, sono stati segnalati 192 casi di anomalie nella funzionalità epatica, 12 casi di colestasi, 7 casi di danno epatico indotto da farmaci, 44 casi di malattia epatica, 1 caso di danno epatico, 3 casi di epatotossicità. Inoltre, sono stati segnalati 2 casi fatali e 5 eventi epatobiliari. In un caso, l'accertamento della causalità, riferito da un'autorità sanitaria, ha ritenuto l'associazione tra ampicillina sulbactam e l'evento fatale come possibilmente correlati. Considerando le reazioni avverse di natura epatica, la correlazione tra le suddette reazioni avverse (ADR) e il trattamento con ampicillina/sulbactam non può essere esclusa e deve essere riportata nelle informazioni sul prodotto.

Inoltre, sono state riferite in totale 17 segnalazioni di angioedema, 139 segnalazioni di eritema e 114 segnalazioni di orticaria. In base ai casi segnalati e considerando che è noto che la classificazione per sistemi e organi Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo è una delle maggiormente interessate dalle ADR associate all'ampicillina/sulbactam, il PRAC ritiene che le reazioni avverse angioedema, eritema e orticaria debbano essere aggiunte nelle informazioni sul prodotto.

Di conseguenza, alla luce dei dati disponibili riguardanti gli eventi avversi epatici, l'angioedema, l'eritema e l'orticaria, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti ampicillina/sulbactam fossero giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ampicillina, sulbactam, il CMDh ritiene che il rapporto rischio/beneficio del/i medicinale/i contenente/i il/i principio/i attivo/i ampicillina, sulbactam sia favorevole fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che la/le autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali nell'ambito di questa singola valutazione dello PSUR debbano essere modificate. Nella misura in cui ulteriori medicinali contenenti ampicillina, sulbactam, siano attualmente autorizzati nell'UE o siano sottoposti a future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda la variazione dei termini della/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio anche di essi.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul prodotto del/dei medicinale/i autorizzato/i
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

Paragrafo 4.4

Si deve aggiungere la seguente avvertenza:

Il danno epatico indotto da farmaci, che comprende epatite colestatica con ittero, è stato associato all'uso di Ampicillina/sulbactam. I pazienti devono essere informati di contattare il medico se sviluppano segni e sintomi di malattia epatica.

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nella classificazione per sistemi e organi Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, con frequenza non nota:

- **Angioedema,**
- **Eritema**
- **Orticaria**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Foglio Illustrativo

Avvertenze e precauzioni

Si deve aggiungere la seguente avvertenza:

In caso di dolore addominale (alla pancia), prurito, urine scure, colorazione giallastra della pelle o degli occhi, nausea (sensazione di malessere) o se non si sente bene in generale, informi immediatamente il medico. Questi segni possono indicare un danno epatico che può verificarsi con l'uso di ampicillina/sulbactam.

I seguenti effetti indesiderati devono essere aggiunti, con frequenza non nota:

- Paragrafo 4

Gonfiore del volto, delle labbra, della lingua e/o della gola con difficoltà di deglutizione o respirazione (angioedema), eruzione cutanea (eritema), vesciche, arrossamento o lividi sulla pelle (orticaria).

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di ottobre 2015
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	5 dicembre 2015
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	3 febbraio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto ampicilino su sulbaktamu periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Iš viso gauti 192 pranešimai dėl kepenų funkcijos sutrikimų, 12 pranešimų dėl cholestazės, 7 pranešimai dėl medikamentų sukkelto kepenų pažeidimo, 44 pranešimai dėl kepenų ligos, 1 pranešimas dėl kepenų pažeidimo, 3 pranešimai dėl toksinio poveikio kepenims. Be to, pranešta apie 2 mirtinus atvejus ir 5 su kepenimis, tulžies pūsle ir latakais susijusius reiškinius. Vienu atveju sveikatos priežiūros tarnybos paskelbtoje priežastingumo vertinimo ataskaitoje nurodyta, kad mirtinas atvejis gali būti susijęs su ampicilino su sulbaktamu vartojimu. Atsižvelgiant į nepageidaujamo poveikio kepenims dažnį, negalima atmesti minėtų nepageidaujamų reakcijų (NR) sąsajos su gydymu ampicilinu su sulbaktamu, todėl tai būtina nurodyti vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose.

Be to, gauta iš viso 17 pranešimų dėl angioneurozinės edemos, 139 pranešimai dėl eritemos ir 114 pranešimų dėl dilgėlinės. Remdamasis atveju, apie kuriuos pranešta, apžvalga ir atsižvelgdamas į tai, kad daugiausiai NR vartojant ampiciliną su sulbaktamu nurodoma organų sistemų klasėje „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“, *PRAC* nusprendė, kad į vaistinio preparato informacinius dokumentus reikia įtraukti informaciją apie nepageidaujamą reakciją angioneurozinę edemą, eritemą ir dilgėlinę.

Todėl, atsižvelgdamas į turimus duomenis apie su kepenimis susijusius nepageidaujamus reiškinius, angioneurozinę edemą, eritemą ir dilgėlinę, *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kuriuose yra ampicilino su sulbaktamu, informacinių dokumentų pakeitimai pagrįsti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl ampicilino su sulbaktamu, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) ampicilino su sulbaktamu, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ampicilino su sulbaktamu, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

4.4 skyrius

Įtrauktinas šis įspėjimas.

Su ampicilino su sulbaktamu vartojimu susijęs medikamentų sukeltas kepenų pažeidimas, įskaitant cholestazinį hepatitą su gelta. Pacientams reikia patarti kreiptis į gydytoją, jeigu pasireiškia kepenų ligos požymių ir simptomų.

- 4.8 skyrius

Į organų sistemų klasę „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ įtrauktinos toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos, jų dažnį nurodant kaip nežinomą.

- **Angioneurozinė edema.**
- **Eritema.**
- **Dilgėlinė.**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Įtrauktinas šis įspėjimas.

Jeigu ima skaudėti pilva, niežti oda, patamsėja šlapimas, pagelsta oda arba akių baltymai, pykina arba jaučiate bendrąjį negalavimą, nedelsdami pasakykite apie tai gydytojui. Šie požymiai gali rodyti kepenų pažeidimą, kuris gali išsivystyti vartojant ampicilino su sulbaktamu.

Reikia įtraukti šį šalutinį poveikį, jo dažnį nurodant kaip nežinomą.

- 4 skyrius

Veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas su pasunkėjusiu rijimu arba kvėpavimu (angioneurozinė edema), odos išbėrimas (eritema), pūslių, odos paraudimas arba mėlynės (dilgėlinė)

III priedas

Šios nuomonės įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2015 m. spalio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015 m. gruodžio 5 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. vasario 3 d.

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par ampicilīna, sulbaktāma periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Kopā saņemti 192 ziņojumi par patoloģisku aknu darbību, 12 ziņojumi par holestāzi, 7 ziņojumi par zāļu izraisītiem aknu bojājumiem, 44 ziņojumi par aknu darbības traucējumiem, 1 ziņojums par aknu bojājumu, 3 ziņojumi par hepatotoksicitāti. Turklāt ziņots par 2 gadījumiem ar letālu iznākumu un 5 aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumiem. Vienā gadījumā veselības aizsardzības iestādes sagatavotajā cēlonības novērtējumā uzskatīts, ka ir iespējama saistība starp ampicilīnu, sulbaktāmu un letālo iznākumu. Ņemot vērā ar aknām saistītu nevēlamu blakusparādību gadījumu rašanos, nevar izslēgt saistību starp iepriekš norādītajām nevēlamajām blakusparādībām un ārstēšanu ar ampicilīnu/sulbaktāmu, tāpēc tas jāataino zāļu informācijā.

Turklāt kopā saņemti 17 ziņojumi par angioneirotisko tūsku, 139 ziņojumi par eritēmu un 114 ziņojumi par nātreni. Pamatojoties uz ziņoto gadījumu pārskatu un ņemot vērā to, ka, kā zināms, orgānu sistēmu klase „Ādas un zemādas audu bojājumi” ir viena no visvairāk saistītajām ar nevēlamajām blakusparādībām, ko izraisa ampicilīns/sulbaktāms, *PRAC* uzskata, ka zāļu informācija jāpapildina ar nevēlamām blakusparādībām – angioneirotisko tūsku, eritēmu un nātreni.

Tāpēc, ņemot vērā pieejamos datus, kas saistīti ar aknu blakusparādībām, angioneirotisko tūsku, eritēmu un nātreni, *PRAC* uzskatīja, ka zāļu informācijā jāveic izmaiņas zālēm, kas satur ampicilīnu/sulbaktāmu.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par ampicilīnu, sulbaktāmu, *CMDh* uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo(-ās) vielu(-as) ampicilīnu, sulbaktāmu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur ampicilīnu, sulbaktāmu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos

4.4. apakšpunkts

Jāpapildina ar norādīto brīdinājumu.

Zāļu izraisīts aknu bojājums, tostarp holestātisks hepatīts ar dzelti, ir saistīts ar ampicilīna/sulbaktāma lietošanu. Pacienti jāieteic sazināties ar ārstu, ja rodas aknu slimības pazīmes un simptomi.

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klase „Ādas un zemādas audu bojājumi” jāpapildina ar tālāk norādītajām nevēlamajām blakusparādībām, kuru biežums nav zināms:

- **angioneirotiskā tūska;**
- **eritēma;**
- **nātrene.**

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jāpapildina ar norādīto brīdinājumu.

Ja Jums ir sāpes vēderā, nieze, tumšs urīns, ādas vai acu dzeltēšana, slikta dūša (nelabums) vai vispārēja slikta pašsajūta, nekavējoties izstāstiet to ārstam. Šīs pazīmes var liecināt par aknu bojājumu, kas var rasties, lietojot ampicilīnu/sulbaktāmu.

Jāpapildina ar tālāk norādītajām blakusparādībām, kuru biežums nav zināms.

- 4. punkts

Sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums līdz ar apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu (angioneirotiskā tūska), izsitumi uz ādas (eritēma), tulznas, ādas apsārtums vai zilumi (nātrene)

III pielikums

Šīs nostājas ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2015. gada oktobris <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2015. gada 5. decembris
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 3. februāris

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal ampicillin, sulbactam, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq

B'kollox kien hemm 192 rapport ta' funzjoni tal-fwied mhux normali, 12-il rapport ta' kolestasi, 7 rapporti ta' ħsara fil-fwied ikkaġunata mill-medicina, 44 rapport ta' disturb tal-fwied, rapport wiehed ta' ħsara fil-fwied, 3 rapporti ta' epatotossicità. Barra minn hekk, rapportar ta' 2 każijiet fatali u 5 avvenimenti epatobiljari. F'każ wiehed, il-valutazzjoni tal-kawżalità, irrapportata minn awtorità tas-saħħa, ikkunsidrat l-assoċjazzjoni bejn ampicillin sulbactam u l-avveniment fatali bħala waħda possibbilment relatata. Fid-dawl tal-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi tal-fwied, ir-relazzjoni tar-reazzjonijiet avversi (ADRs) imsemmijin hawn fuq bil-kura b'ampicillin/sulbactam ma tistax tiġi eskluża u għandha tiġi riflessa fl-informazzjoni tal-prodott.

Barra minn hekk, b'kollox kien hemm 17-il rapport ta' anġjoedema, 139 rapport ta' eritema u 114-il rapport ta' urtikarja. Abbażi tar-reviżjoni tal-każijiet irrapportati u filwaqt li jitqies li huwa magħruf li s-sistema tal-klassifika tal-organi Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda hija waħda mill-iktar involuti fl-ADRs minhabba ampicillin/sulbactam, il-PRAC jikkunsidra li r-reazzjonijiet avversi anġjoedema, eritema u urtikarja għandhom jiiżdiedu mal-informazzjoni tal-prodott.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta disponibbli dwar ir-reazzjonijiet avversi tal-fwied, anġjoedema, eritema u urtikarja, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom ampicillin/sulbactam kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal ampicillin, sulbactam is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju ta' prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza/i attiva/i ampicillin, sulbactam huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom ampicillin, sulbactam huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzati fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

Ħsara fil-fwied ikkaġunata mill-mediċini inkluż epatite kolestatika b'suffejra ġiet assoċjata mal-użu ta' Ampicillin/sulbactam. Il-pazienti għandhom jingħataw parir biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom jekk jizviluppaw sinjali u sintomi ta' mard tal-fwied.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiżdiedu taħt l-SOC "Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda" bi frekwenza mhux magħrufa:

- **Anġjoedema,**
- **Eritema**
- **Urtikarja**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif

Twissijiet u prekawzzjonijiet

Għandha tiżdied twissija kif ġej:

Jekk għandek uġiġħ addominali (fiż-żagq), ħakk, awrina skura, kulur safrani tal-ġilda jew tal-għajnejn, nawsjia (dardir) jew tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, qhid lit-tabib tiegħek minnufih. Dawn is-sinjali jistgħu jindikaw ħsara fil-fwied li tista' sseħħ b'ampicillin/sulbactam.

L-effetti sekondarji li ġejjin għandhom jiżdiedu bi frekwenza mhux magħrufa:

- Sezzjoni 4

Nefha fil-wiċċ, xufftejn, ilsien u/jew gerżuma b'diffikultà biex tibla' jew tiegħu n-nifs (anġjodema), raxx tal-ġilda (eritema), infafet, ħmura jew tbenġil fil-ġilda (urtikarja)

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Ottubru 2015
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	5 ta' Diċembru 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	3 ta' Frar 2016

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor ampicilline, sulbactam, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Bij elkaar opgeteld waren er 192 meldingen van abnormale leverfunctie, 12 meldingen van cholestase, 7 meldingen van door geneesmiddel geïnduceerd leverletsel, 44 meldingen van leverstoornis, 1 melding van leverletsel, 3 meldingen van levertoxiciteit. Daarnaast 2 gevallen van overlijden en 5 hepatobiliaire voorvallen. In één geval werd in de causaliteitsbeoordeling, gerapporteerd door een gezondheidsautoriteit, de relatie tussen ampicilline sulbactam en het overlijden als "mogelijk met elkaar verband houdend" beoordeeld. Gezien het voorkomen van hepatische bijwerkingen kan een verband tussen de bovengenoemde bijwerkingen (ADR's) en de behandeling met ampicilline/sulbactam niet worden uitgesloten. Dit dient in de productinformatie te worden vermeld.

Daarnaast waren er in totaal 17 meldingen van angio-oedeem, 139 meldingen van erytheem en 114 meldingen van urticaria. Gebaseerd op de beoordeling van de gemelde gevallen en rekening houdend met het feit dat bekend is dat de systeem/orgaanklasse "Huid- en onderhuidaandoeningen" een van de meest betrokken SOC's is bij bijwerkingen van ampicilline/sulbactam, is de PRAC van mening dat de bijwerkingen angio-oedeem, erytheem en urticaria aan de productinformatie dienen te worden toegevoegd.

Daarom, gezien de beschikbare gegevens over hepatische bijwerkingen, angio-oedeem, erytheem en urticaria, is de PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die ampicilline/sulbactam bevatten gerechtvaardigd zijn.

De CMD(h) stemt in met de door de PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ampicilline, sulbactam is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) ampicilline, sulbactam bevat(ten) gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die ampicilline, sulbactam bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Een waarschuwing als hieronder dient te worden toegevoegd:

Door geneesmiddel geïnduceerde leverschade, waaronder cholestatische hepatitis met geelzucht, is in verband gebracht met gebruik van ampicilline/sulbactam. Patiënten dienen het advies te krijgen contact op te nemen met hun arts indien signalen en symptomen van leverziekte ontstaan.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de SOC "Huid- en onderhuidaandoeningen" met als frequentie "Niet bekend":

- **Angio-oedeem**
- **Erytheem**
- **Urticaria**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Een waarschuwing als hieronder dient te worden toegevoegd:

Als u buikpijn heeft, of jeuk, donkergekleurde urine, gele verkleuring van uw huid of uw ogen, als u zich misselijk of over het algemeen niet lekker voelt, vertel dat dan direct aan uw arts. Deze signalen kunnen erop wijzen dat u een leverbeschadiging heeft. Dit kan voorkomen bij gebruik van ampicilline/sulbactam.

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd met als frequentie "Niet bekend":

- Rubriek 4

Gezwollen gezicht, lippen, tong en/of keel, met moeilijk slikken of ademen (angio-oedeem), huiduitslag (erytheem), blaren, rode huid of blauwe plekken (urticaria)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h) -overeenkomst:	Oktober 2015, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	05/12/2015
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	03/02/2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for ampicillin, sulbaktam, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Totalt ble det rapportert 192 tilfeller med unormal leverfunksjon, 12 tilfeller med kolestase, 7 tilfeller med legemiddelindusert leverskade, 44 tilfeller med leversykdom, 1 tilfelle med leverskade og 3 tilfeller med hepatotoksisitet. I tillegg ble det rapportert 2 fatale tilfeller og 5 bivirkninger forbundet med lever og galleveier. I ett tilfelle vurderte kausalitetsevalueringen, rapportert av en helsemyndighet, at det finnes en mulig sammenheng mellom ampicillin/sulbaktam og det fatale tilfellet. Tatt i betraktning forekomsten av hepatiske bivirkninger kan ikke en forbindelse mellom bivirkningene nevnt ovenfor og behandlingen med ampicillin/sulbaktam utelukkes, og dette skal reflekteres i produktinformasjonen.

I tillegg ble det rapportert totalt 17 tilfeller med angioødem, 139 tilfeller med erytem og 114 tilfeller med elveblest. Basert på gjennomgangen av de rapporterte tilfellene og tatt i betraktning at det er påvist at organklasser Hud- og underhudssykdommer er et av de mest involverte i bivirkninger forbundet med ampicillin/sulbaktam, anser PRAC at bivirkningene angioødem, erytem og elveblest skal tilføyes til produktinformasjonen.

Derfor, i lys av tilgjengelige data angående hepatiske bivirkninger, angioødem, erytem og elveblest, anser PRAC at endringer av produktinformasjonen for legemidler inneholdende ampicillin/sulbaktam er berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ampicillin/sulbaktam mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffene ampicillin/sulbaktam er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsene for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder ampicillin/sulbaktam er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen

Punkt 4.4

En advarsel skal tilføyes som følger:

Legemiddelindusert leverskade, deriblant kolestatisk hepatitt med gulsott, er forbundet med bruken av ampicillin/sulbaktam. Pasienter skal rådes til å kontakte lege hvis det utvikles tegn og symptomer på leversykdom.

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføyes under organklasserettet Hud- og underhudssykdommer med frekvensen ikke kjent:

- **Angioødem**
- **Erytem**
- **Elveblest**

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget

Advarsler og forsiktighetsregler

En advarsel skal tilføyes som følger:

Hvis du opplever magesmerter, kløe, mørk urin, gul misfarging av huden eller øynene, kvalme eller føler deg generelt uvel, må du kontakte legen øyeblikkelig. Disse tegnene kan tyde på leverskade, hvilket kan oppstå ved bruk av ampicillin/sulbaktam.

Følgende bivirkninger skal tilføyes med frekvensen ikke kjent:

- Avsnitt 4

Opphovning i ansikt, lepper, tunge og/eller svelg med svelge- eller pustevansker (angioødem), hudutslett (erytem), blemmer, rødhet eller blåmerker i huden (elveblest)

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Oktober 2015 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	05/12/2015
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	03/02/2016

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający PRAC dotyczący raportów PSUR dla ampicyliny i sulbaktamu, wnioski naukowe są następujące:

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Łącznie zgłoszono 192 przypadki nieprawidłowych czynności wątroby, 12 przypadków cholestazy, 7 przypadków polekowego uszkodzenia wątroby, 44 przypadki zaburzeń czynności wątroby, 1 przypadek uszkodzenia wątroby, 3 przypadki toksycznego uszkodzenia wątroby. Ponadto zgłoszono 2 przypadki zgonu oraz 5 przypadków zaburzeń wątrobowo-żółciowych. W jednym przypadku w ocenie związku przyczynowego, zgłoszonej przez organ do spraw ochrony zdrowia, stwierdzono prawdopodobieństwo związku stosowania ampicyliny z sulbaktamem ze zgonem. Biorąc pod uwagę występowanie działań niepożądanych dotyczących wątroby, nie można wykluczyć związku wyżej wymienionych działań niepożądanych ze stosowaniem ampicyliny z sulbaktamem. Związek ten należy wykazać w drukach informacyjnych produktów leczniczych.

Ponadto zgłoszono łącznie 17 przypadków wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, 139 przypadków rumienia i 114 przypadków pokrzywki. Na podstawie przeglądu zgłoszonych przypadków i biorąc pod uwagę fakt, że w ramach klasyfikacji układów i narządów „zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” są jednymi z najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ampicyliny z sulbaktamem, PRAC uważa, że następujące działania niepożądane: obrzęk naczynioruchowy, rumień oraz pokrzywka, należy dodać do druków informacyjnych produktu leczniczego.

W związku z tym, w świetle dostępnych danych na temat występowania działań niepożądanych związanych z zaburzeniami wątroby, obrzęku naczynioruchowego, rumienia i pokrzywki, PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających ampicylinę z sulbaktamem zostały uzasadnione.

CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy do zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ampicyliny i sulbaktamu CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne ampicylinę i sulbaktam jest korzystny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające ampicylinę i sulbaktam są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych
do obrotu w drodze procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Obserwowano przypadki wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby, w tym cholestatycznego zapalenia wątroby z żółtaczką, związanego ze stosowaniem ampicyliny z sulbaktamem. Pacjentowi należy poradzić, że powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpią u niego objawy świadczące o chorobie wątroby.

- Punkt 4.8

W punkcie „Klasyfikacja układów i narządów” należy dodać następujące działania niepożądane związane z zaburzeniami skóry i tkanki podskórnej o częstości nieznanej:

- **obrzęk naczynioruchowy;**
- **rumień;**
- **pokrzywka.**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

Jeśli wystąpią następujące działania niepożądane: ból brzucha, świąd, ciemne zabarwienie moczu, żółte zabarwienie skóry lub oczu, nudności (mdłości) lub ogólne złe samopoczucie, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Objawy te mogą wskazywać na uszkodzenie wątroby spowodowane stosowaniem ampicyliny z sulbaktamem.

Należy dodać następujące działania niepożądane o częstości nieznanej:

- Punkt 4

Obrzęk twarzy, ust, języka i (lub) gardła z trudnościami podczas połykania lub oddychania (obrzęk naczynioruchowy), wysypka skórna (rumień), pęcherze, zaczerwienienie lub zasinienie skóry (pokrzywka)

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDH w październiku 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	05 grudnia 2015 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	03 lutego 2016 r.

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a ampicilina/sulbactam, as conclusões científicas são as seguintes:

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Cumulativamente, houve 192 notificações de função hepática alterada, 12 notificações de colestase, 7 notificações de lesão hepática induzida pelo fármaco, 44 notificações de doença hepática, 1 notificação de lesão hepática, 3 notificações de hepatotoxicidade. Além disso, foram notificados 2 casos fatais e 5 acontecimentos hepatobiliares. Num caso, a avaliação de causalidade, notificada por uma autoridade de saúde, considerou que a associação entre a ampicilina e sulbactam e o acontecimento fatal podem estar relacionados. Dada a ocorrência de reações adversas hepáticas, a relação entre as reações adversas acima mencionadas (RAM) e o tratamento com ampicilina/sulbactam não pode ser excluída e deve constar da informação do medicamento.

Além disso, houve, cumulativamente, 17 notificações de angioedema, 139 notificações de eritema e 114 notificações de urticária. Com base na revisão dos casos notificados e tendo em conta que se sabe que a classe de sistemas de órgãos "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" é uma das mais envolvidas nas RAM atribuídas à ampicilina/sulbactam, o PRAC considera que as reações adversas angioedema, eritema e urticária devem ser incluídas na informação do medicamento.

Por conseguinte, face aos dados disponíveis relativamente aos acontecimentos adversos hepáticos, angioedema, eritema e urticária, o PRAC considera que as alterações na informação dos medicamentos contendo ampicilina/sulbactam são justificadas.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à ampicilina/sulbactam, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) ampicilina/sulbactam é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo ampicilina/sulbactam estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4

Deve ser acrescentada a seguinte advertência:

Têm sido associadas lesões hepáticas induzidas pelo fármaco, incluindo hepatite colestática com icterícia, à utilização de ampicilina/sulbactam. Os doentes devem ser aconselhados a contactar o médico, se ocorrerem sinais e sintomas de uma doença hepática.

- Secção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser incluídas na classe de sistemas de órgãos "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" com uma frequência desconhecida:

- **Angioedema**
- **Eritema**
- **Urticária**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo

Advertências e precauções

Deve ser acrescentada a seguinte advertência:

Se tiver dor abdominal (de barriga), comichão, urina escura, coloração amarela da pele ou dos olhos, náuseas (enjoo) ou se não se sentir bem, informe imediatamente o seu médico. Estes sinais podem indicar lesões hepáticas que podem ocorrer com a ampicilina/sulbactam.

Devem ser incluídos os seguintes efeitos secundários com uma frequência desconhecida:

- Secção 4

Inchaço do rosto, lábios, língua e/ou garganta com dificuldade em engolir ou respirar (angioedema), erupção na pele (eritema), bolhas, vermelhidão ou nódos negros na pele (urticária)

Anexo III

Condições relativas à autorização de comercialização

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em outubro/2015
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	05/12/2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA _{IN} pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	03/02/2016

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru ampicilină, sulbactam, concluziile științifice sunt următoarele:

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

În mod cumulat, au existat 192 de raportări de funcție hepatică anormală, 12 raportări de colestază, 7 raportări de leziune hepatică indusă de medicament, 44 de raportări de tulburări hepatice, 1 raportare de leziune hepatică, 3 raportări de hepatotoxicitate. În plus, au fost raportate 2 cazuri letale și 5 evenimente hepatobiliare. Într-unul din cazuri, la evaluarea cauzalității, raportată de către o autoritate de sănătate, s-a considerat că este posibilă o relație de cauzalitate între asocierea ampicilină-sulbactam și evenimentul letal. Luând în considerare incidența reacțiilor adverse hepatice, nu se poate exclude relația dintre reacțiile adverse (RA) mai sus menționate și tratamentul cu ampicilină/sulbactam, iar aceasta trebuie să fie cuprinsă în informațiile referitoare la produs.

În plus, au existat în mod cumulativ 17 raportări de angioedem, 139 de raportări de eritem și 114 raportări de urticarie. Pe baza analizei cazurilor raportate și luând în considerare că se cunoaște faptul că Afecțiunile cutanate și ale țesutului subcutanat din clasificarea pe aparate, sisteme și organe constituie una din principalele reacții adverse cauzate de ampicilină/sulbactam, PRAC consideră că reacțiile adverse cum sunt angioedemul, eritemul și urticaria trebuie adăugate la informațiile referitoare la produs.

Prin urmare, având în vedere datele disponibile cu privire la evenimentele adverse hepatice, angioedem, eritem și urticarie, PRAC a considerat că modificările aduse informațiilor referitoare la medicamentele care conțin ampicilină/sulbactam sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru ampicilină, sulbactam, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active ampicilină, sulbactam este favorabil, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin ampicilină, sulbactam sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la produs pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului

Pct. 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Leziunile hepatice induse de medicament, inclusiv hepatita colestatică cu icter au fost asociate cu utilizarea ampicilinei/sulbactamului. Pacientii trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă apar semne și simptome de boală hepatică.

- Pct. 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la Afecțiunile cutanate și ale țesutului subcutanat, cu frecvență necunoscută, din clasificarea ASO:

- **angioedem**
- **eritem**
- **urticarie**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect

Atenționări și precauții

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Spuneti-i imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri abdominale (de burtă), mâncărimi, urină de culoare închisă, colorare în galben a ochilor sau a pielii, greață (senzație de rău) sau o stare generală proastă. Aceste semne pot indica afectarea ficatului care este posibil să apară în cazul ampicilinei/sulbactamului.

Trebuie adăugate următoarele reacții adverse cu frecvență necunoscută:

- Pct. 4

Umflarea fetei, buzelor, limbii și/sau gâtului cu dificultăți la înghițire sau la respirație (angioedem), erupție pe piele (eritem), vezicule, înrosirea sau învinetirea pielii (urticarie)

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Octombrie 2015 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	05 decembrie 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	03 februarie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre ampicilín, sulbaktám, sú vedecké závery nasledovné:

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Súhrnne bolo nahlásených 192 prípadov abnormálnej funkcie pečene, 12 prípadov cholestázy, 7 prípadov liekového poškodenia pečene, 44 prípadov poruchy pečene, 1 prípad poškodenia pečene, 3 prípady hepatotoxicity. Okrem toho boli nahlásené 2 smrteľné prípady a 5 hepatobiliárnych udalostí. V jednom prípade v rámci vyhodnocovania kauzality príslušný zdravotnícky orgán vo svojej správe vyhodnotil vzťah medzi ampicilínom, sulbaktámom a smrteľnou udalosťou ako pravdepodobnú spojitosť. Vzhľadom na výskyt pečenných nežiaducich reakcií sa nedá vylúčiť vzťah medzi vyššie uvedenými nežiaducimi účinkami (ADR) a liečbou s ampicilínom/sulbaktámom a musí sa to odraziť v informáciách o lieku.

Okrem toho bolo súhrnne nahlásených 17 prípadov angioedému, 139 prípadov erytému a 114 prípadov žihľavky. Na základe preskúmania nahlásených prípadov a po zohľadnení skutočnosti, že trieda orgánových systémov Poruchy kože a podkožného tkaniva je jednou z tried, ktorá je navyše postihnutá nežiaducimi účinkami ampicilínu/sulbaktámu, PRAC považuje za nutné pridať nežiaduce účinky angioedém, erytém a žihľavku do informácií o lieku.

Vzhľadom na dostupné údaje o pečenných nežiaducich účinkoch, angioedéme, erytému a žihľavke preto PRAC považuje za oprávnené zmeny v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce ampicilín/sulbaktám.

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

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre ampicilín, sulbaktám je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) liečivo (liečivá) ampicilín, sulbaktám je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce ampicilín, sulbaktám, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek
(lieky)**

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny

Časť 4.4

Má sa pridať nasledujúce upozornenie:

S použitím ampicilínu/sulbaktámu sa spájalo liekmi indukované poškodenie pečene vrátane cholestatickej hepatitídy so žltackou. Pacienti sa majú poučiť, aby kontaktovali svojho lekára, ak sa u nich rozvinú prejavy a príznaky choroby pečene.

- Časť 4.8

Nasledujúce nežiaduce účinky sa majú pridať do kategórie Poruchy kože a podkožného tkaniva s neznámou frekvenciou:

- **angioedém,**
- **erytém,**
- **žihľavka.**

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny

Upozornenia a opatrenia

Má sa pridať nasledujúce upozornenie:

Ak máte abdominálne bolesti (bolesti brucha), pociťujete svrbenie, máte tmavý moč, žltu sfarbenú kožu alebo oči, ak pociťujete nutkanie na vracanie (nevoľnosť) alebo ak sa celkovo necítite dobre, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Tieto prejavy môžu poukazovať na poškodenie pečene, ku ktorému môže dôjsť pri užívaní ampicilínu/sulbaktámu.

Majú sa pridať nasledujúce nežiaduce účinky s neznámou frekvenciou:

- Oddiel 4

Opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla s ťažkosťami pri prehltaní alebo dýchaní (angioedém), kožná vyrážka (erytém), pl'uzgiere, začervenanie kože alebo kožné podliatiny (žihľavka).

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v októbri 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	5. december 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	3. február 2016

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 ampicilin/sulbaktam, so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Znanstveni zaključki in podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Skupaj je bilo 192 poročil o nenormalnem delovanju jeter, 12 poročil oolestazi, 7 poročil o z zdravilom povzročni poškodbi jeter, 44 poročil o bolezni jeter, 1 poročilo o poškodbi jeter, 3 poročila o hepatotoksičnosti. Poleg tega sta bili še 2 poročili o smrtnem primeru ter 5 poročil o boleznih jeter, žolčnika in žolčevodov. V enem primeru je v oceni vzročnosti, o kateri je poročal zdravstveni organ, povezava med ampicilinom/sulbaktamom in smrtnim dogodkom obravnavana kot možna. Glede na pojav neželenih učinkov na jetra ni mogoče izključiti povezave med zgoraj navedenimi neželenimi učinki in zdravljenjem z ampicilinom/sulbaktamom, zato se mora odražati v informacijah o zdravilu.

Poleg tega je bilo skupno 17 poročil o angioedemu, 139 poročil o eritemu in 114 poročil o urtikariji. Na podlagi pregleda poročanih primerov in ob upoštevanju dejstva, da je organski sistem "Bolezni kože in podkožja" eden izmed najpogostejše zastopanih pri neželenih učinkih ampicilina/sulbaktama, odbor PRAC meni, da je treba neželene učinke angioedem, eritem in urtikarijo dodati v informacije o zdravilu.

Glede na razpoložljive podatke o neželenih učinkih na jetra, angioedemu, eritemu in urtikariji odbor PRAC zato meni, da so spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo ampicilin/sulbaktam, upravičene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

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

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo ampicilin, sulbaktam, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Z uporabo ampicilina/sulbaktama je povezana z zdravilom povzročena poškodba jeter, vključno s holestatskim hepatitisom z zlatenico. Bolnikom je treba svetovati, naj se obrnejo na svojega zdravnika, če se pojavijo znaki in simptomi bolezni jeter.

- Poglavje 4.8

Pri organskem sistemu "Bolezni kože in podkožja" je treba pri pogostnosti "neznana" dodati naslednje neželene učinke:

- **angioedem,**
- **eritem,**
- **urtikarija.**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo

Opozorila in previdnostni ukrepi

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Če se pri vas pojavijo bolečine v trebuhu, srbenje, temen urin, rumeno obarvanje kože ali oči, občutek siljenja na bruhanje (vam je slabo) ali se na splošno slabo počutite, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ti znaki lahko pomenijo poškodbo jeter, ki se pojavi pri zdravljenju z ampicilinom/sulbaktamom.

Vključiti je treba naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo:

- Poglavje 4

Otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali žrela s težavami pri požiranju ali dihanju (angioedem), izpuščaj na koži (eritem), mehurji, pordelost kože ali podplutbe na koži (urtikarija).

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh oktobra 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	5. december 2015
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	3. februar 2016

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för riskbedömning och säkerhetsövervakning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringar (PSUR) för ampicillin och sulbactam, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

192 rapporter om onormal leverfunktion, 12 rapporter om kolestas, 7 rapporter om läkemedelsinducerad leverskada, 44 rapporter om leVERRUBBNING, 1 rapport om leverskada samt 3 rapporter om hepatotoxicitet har inkommit kumulativt. Dessutom har 2 fatala fall rapporterats och 5 hepatobiliära händelser. I ett fall har man i bedömningen av orsakssamband, rapporterat av en hälsovårdsmyndighet, övervägt att det kan finnas en koppling mellan ampicillin/sulbactam och den fatala händelsen. Med hänsyn till förekomsten av hepatiska biverkningar kan en koppling mellan ovan nämnda biverkningar med behandling med ampicillin/sulbactam inte uteslutas och detta bör avspeglas i produktinformationen.

Dessutom har det kumulativt inkommit 17 rapporter om angioödem, 139 rapporter av erytem och 114 rapporter av urtikaria. Baserat på granskningen av de rapporterade fallen och med hänsyn till att man vet att rubbningar i systemorganklassen Hud och subkutan vävnad är en av de vanligaste biverkningarna av ampicillin/sulbactam, anser PRAC att biverkningarna angioödem, erytem och urtikaria bör läggas till i produktinformationen.

Därför anser PRAC, baserat på tillgängliga data gällande hepatiska biverkningar, angioödem, erytem och urtikaria, att det är berättigat att ändra i produktinformationen för läkemedelsprodukter som innehåller ampicillin/sulbactam.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för ampicillin och sulbactam anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller de aktiva substanserna ampicillin och sulbactam är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller ampicillin och sulbactam för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén

Avsnitt 4.4

En varning bör läggas till enligt följande:

Läkemedelsinducerad leverskada inklusive kolestatisk hepatit med gulsot har kopplats till användandet av ampicillin/sulbactam. Patienter bör instrueras att kontakta läkare om tecken eller symptom på leversjukdom utvecklas.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar med okänd frekvens bör läggas till under systemorganklassen Hud och subkutan vävnad:

- **Angioödem**
- **Erytem**
- **Urtikaria**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln Varningar och försiktighet

En varning bör läggas till enligt följande:

Om du upplever buksmärtor (magont), klåda, mörk urin, gulfärgning av hud eller ögon, illamående eller om du känner dig allmänt sjuk, ska du omedelbart underrätta din läkare. Dessa tecken kan tyda på leverskada som kan förekomma vid användning av ampicillin/sulbactam.

Följande biverkningar med okänd frekvens bör läggas till:

- Avsnitt 4

Svullnad i ansikte, läppar, tunga och/eller hals med svårighet att svälja eller andas (angioödem), hudutslag (erytem), blåsor, rodnad eller kvaddlar i huden (urtikaria, nässelutslag)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Oktober 2015 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	05 december 2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	03 februari 2016