

VI. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Afreloxa przeznaczone do publicznej wiadomości

6.1 Produkt 1

Ponieważ niniejszy wniosek został złożony na podstawie artykułu 10 (1) Dyrektywy Komisji Europejskiej 2001/83/EC, z późniejszymi zmianami, podsumowanie planu zarządzania ryzykiem przeznaczone do publicznej wiadomości powinno opierać się na podsumowaniu przeznaczonym do publicznej wiadomości dla referencyjnego produktu leczniczego. W obecnej chwili podsumowanie przeznaczone do publicznej wiadomości dla referencyjnego produktu leczniczego nie jest publicznie dostępne.

Poniższe podsumowanie przygotowano w oparciu o informacje zawarte w części II, IV i V niniejszego dokumentu.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania	Proponowane działania dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Proponowane działania minimalizujące ryzyko
Istotne zidentyfikowane zagrożenia		
Zdarzenia dotyczące wątroby (zapalenie wątroby, żółtaczka cholestatyczna, zwiększenie aktywności enzymów AspAT i (lub) AlAT	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	<p>Rutynowa minimalizacja ryzyka: Informacje zawarte w <u>charakterystyce produktu leczniczego</u> i ulotce dla pacjenta</p> <p><u>Punkt 4.2 proponowanej charakterystyki produktu leczniczego</u> <u>Zaburzenie czynności wątroby</u> Należy zachować ostrożność podczas dawkowania, kontrolując regularnie czynność wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).</p> <p><u>Punkt 4.3 proponowanej charakterystyki produktu leczniczego</u> Wystąpienie w przeszłości żółtaczki lub zaburzeń czynności wątroby spowodowanych przez amoksycylinę lub kwas klawulanowy (patrz punkt 4.8).</p> <p><u>Punkt 4.4 proponowanej charakterystyki produktu leczniczego</u> Amoksycylinę z kwasem klawulanowym należy stosować ostrożnie u pacjentów z występującymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).</p> <p>Zdarzenia dotyczące wątroby przeważnie obserwowano u pacjentów płci męskiej i w podeszłym wieku i mogą być one związane z przedłużającym się leczeniem. Te zdarzenia bardzo rzadko notowano u dzieci. We wszystkich grupach pacjentów objawy przedmiotowe i podmiotowe zwykle pojawiają</p>

		<p>się podczas trwania lub tuż po zakończeniu leczenia, ale w niektórych przypadkach mogą one nie być widoczne przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia. Objawy te są zwykle przemijające. Zdarzenia dotyczące wątroby mogą być ciężkie, w krańcowo rzadkich przypadkach donoszono o zgonach. Prawie zawsze występowały one u pacjentów z ciężką chorobą podstawową lub jednocześnie przyjmujących inne leki o znanym możliwym oddziaływaniu na wątrobę (patrz punkt 4.8).</p> <p><u>Punkt 4.8 proponowanej charakterystyki produktu leczniczego</u> <i>Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</i> Zapalenie wątroby* (częstość nieznana), żółtaczka cholestatyczna* (częstość nieznana), zwiększenie aktywności enzymów AspAT i (lub) AlAT (niezbyt często), zapalenie dróg żółciowych (częstość nieznana).</p> <p><u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u> Umiarkowane zwiększenie AspAT i (lub) AlAT obserwowano u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi, ale znaczenie tych obserwacji nie jest znane. * Zdarzenia te obserwowano z innymi penicylinami i cefalosporynami (patrz punkt 4.4).</p>
Nadwrażliwość na penicylinę	Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	<p>Rutynowa minimalizacja ryzyka: Informacje zawarte w <u>charakterystyce produktu leczniczego</u> i ulotce dla pacjenta</p> <p><u>Punkt 4.3 proponowanej charakterystyki produktu leczniczego</u> Nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek z penicylin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.</p> <p>Wystąpienie w przeszłości ciężkiej natychmiastowej reakcji nadwrażliwości (tj. anafilaksji) na inny lek beta-laktamowy (tj. cefalosporynę, karbapenem lub monobaktam).</p> <p><u>Punkt 4.4 proponowanej charakterystyki produktu leczniczego</u> Przed rozpoczęciem leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym niezbędne jest zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego uprzednio</p>

		<p>występujących reakcji nadwrażliwości na penicyliny, cefalosporyny lub inne leki beta-laktamowe (patrz punkty 4.3 i 4.8).</p> <p>Donoszono o występowaniu ciężkich reakcji uczuleniowych (anafilaktoidalnych), które sporadycznie były śmiertelne, u pacjentów leczonych penicylinami. Możliwość wystąpienia takich reakcji jest większa u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła nadwrażliwość na penicyliny oraz u pacjentów z chorobami atopowymi. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym musi zostać przerwane i należy wdrożyć alternatywny stosowny sposób leczenia.</p> <p><u>Punkt 4.8 proponowanej charakterystyki produktu leczniczego</u> <i>Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</i></p> <p>Zaburzenia układu immunologicznego Anafilaksja (częstość nieznana), zespół choroby posurowiczej (częstość nieznana), obrzęk naczynioruchowy (częstość nieznana), alergiczne zapalenie naczyń (częstość nieznana). Leczenie należy przerwać w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek skórnej reakcji nadwrażliwości (patrz punkt 4.4).</p>
Istotne potencjalne zagrożenia		
<p>Zwiększone ryzyko martwiczego zapalenia jelit u noworodków (jeśli amoksycylinę z kwasem klawulanowym stosowano zapobiegawczo u kobiet z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego)</p>	<p>Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego</p>	<p>Rutynowa minimalizacja ryzyka: Informacje zawarte w <u>charakterystyce produktu leczniczego</u> i ulotce dla pacjenta</p> <p><u>Punkt 4.6 proponowanej charakterystyki produktu leczniczego</u> <u>Ciąża</u> (...) W pojedynczym badaniu u kobiet z przedterminowym, przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego, donoszono, że zapobiegawcze leczenie amoksycyliną z kwasem klawulanowym może być związane ze zwiększonym ryzykiem martwiczego zapalenia jelit u noworodków. Należy unikać stosowania leku w ciąży chyba, że lekarz uzna zastosowanie za istotne.</p>
<p>Ciężkie reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka, ostra</p>	<p>Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego</p>	<p>Rutynowa minimalizacja ryzyka: Informacje zawarte w <u>charakterystyce produktu leczniczego</u> i ulotce dla pacjenta</p> <p><u>Punkt 4.4 proponowanej charakterystyki</u></p>

<p>uogólniona osutka krostkowa (AGEP)</p>		<p><u>produktu leczniczego</u> Jednoczesne podawanie allopurynolu w czasie leczenia amoksycyliną może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia skórnych reakcji alergicznych.</p> <p>Uogólniony rumień z krostkami i gorączką, występujący na początku leczenia, może być objawem ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalised exanthemous pustulosis) (patrz punkt 4.8). Jeśli taka reakcja wystąpi, konieczne jest odstawienie produktu leczniczego i przeciwwskazane jest wszelkie dalsze podawanie amoksycyliny.</p> <p><u>Punkt 4.8 proponowanej charakterystyki produktu leczniczego</u> <i>Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</i></p> <p>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Zespół Stevensa-Johnsona (częstość nieznana), toksyczno-rozplywna martwica naskórka (częstość nieznana), ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) (częstość nieznana) (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Zapalenie jelita grubego związane z leczeniem antybiotykiem (w tym rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego)</p>	<p>Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego</p>	<p>Rutynowa minimalizacja ryzyka: Informacje zawarte w <u>charakterystyce produktu leczniczego</u> i ulotce dla pacjenta</p> <p><u>Punkt 4.4 proponowanej charakterystyki produktu leczniczego</u> Podczas stosowania prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, opisywano występowanie związanego z antybiotykiem zapalenia jelita grubego, o nasileniu od lekkiego do zagrażającego życiu (patrz punkt 4.8). Dlatego istotne jest uwzględnienie tego rozpoznania u pacjentów, u których wystąpiła biegunka w trakcie lub po zakończeniu podawania jakiegokolwiek antybiotyku. Jeśli wystąpi zapalenie jelita grubego związane z antybiotykiem, należy niezwłocznie przerwać leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym, przeprowadzić badanie lekarskie pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej sytuacji przeciwwskazane jest stosowanie leków hamujących perystaltykę jelit.</p> <p><u>Punkt 4.8 proponowanej charakterystyki produktu leczniczego</u></p>

		<p>Częstości zdefiniowano następująco: <i>bardzo często</i> ($\geq 1/10$), <i>często</i> ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), <i>niezbyt często</i> ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), <i>rzadko</i> ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), <i>bardzo rzadko</i> ($< 1/10\ 000$), <i>częstość nieznana</i> (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</p> <p>Zaburzenia żołądka i jelit Zapalenie jelita grubego związane ze stosowaniem antybiotyku (częstość nieznana), w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i krwotoczne zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Brak skuteczności z powodu oporności</p>	<p>Rutynowy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego</p>	<p>Rutynowa minimalizacja ryzyka: Informacje zawarte w <u>charakterystyce produktu leczniczego</u> i ulotce dla pacjenta</p> <p><u>Punkt 4.4 proponowanej charakterystyki produktu leczniczego</u> Zastosowanie tej postaci amoksycyliny z kwasem klawulanowym nie jest właściwe w przypadku wysokiego ryzyka, że zmniejszona wrażliwość lub oporność przypuszczalnego drobnoustroju na antybiotyki beta-laktamowe nie jest wywołana przez beta-laktamazy wrażliwe na hamujące działanie kwasu klawulanowego. Tej postaci leku nie należy stosować w leczeniu zakażenia wywołanego przez <i>S. pneumoniae</i> opornego na penicylinę.</p> <p>Długotrwałe stosowanie może czasami powodować rozwój drobnoustrojów niewrażliwych na ten lek.</p> <p><u>Punkt 5.1 proponowanej charakterystyki produktu leczniczego</u> <u>Mechanizmy oporności</u></p> <p>Istnieją dwa główne mechanizmy oporności na amoksycylinę z kwasem klawulanowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unieczynnienie przez beta-laktamazy bakteryjne, które nie są hamowane przez kwas klawulanowy, w tym klasy B, C i D. • Zmiana struktury PBP, co zmniejsza powinowactwo leku przeciwbakteryjnego do miejsca docelowego. <p>Nieprzepuszczalność ściany komórkowej bakterii lub mechanizmy pompy wyrzutowej mogą wywoływać oporność bakterii lub przyczyniać się do jej wystąpienia, szczególnie u bakterii Gram-ujemnych.</p> <p><u>Wartości graniczne</u></p>

Wartości graniczne MIC amoksycyliny z kwasem klawulanowym zostały określone przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Drobnoustrój	Wartości graniczne (µg/ml)		
	Wrażliwy	Pośredni	Oporny
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤1	-	>1
<i>Staphylococcus aureus</i> ²	≤2	-	>2
Gronkowce koagulazo-ujemne ²	≤0,25		>0,25
<i>Enterococcus</i> ¹	≤4	8	>8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> ⁵	≤0,25	-	>0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ³	≤0,5	1-2	>2
Enterobacteriaceae ^{1,4}	-	-	>8
Gram-ujemne bakterie beztlenowe ¹	≤4	8	>8
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe ¹	≤4	8	>8
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem ¹	≤2	4-8	>8

¹ Opiswane wartości dotyczą stężeń amoksycyliny.

Na potrzeby badania wrażliwości stężenie kwasu klawulanowego zostało ustalone na poziomie 2 mg/l.

² Opiswane wartości dotyczą stężeń oksacyliny.

³ Wartości graniczne podane w tabeli opierają się na wartościach granicznych dla ampicyliny.

⁴ Wartości graniczne dla szczepów opornych R >8 mg/l zapewniają, że wszystkie wyizolowane szczepy, w których występują mechanizmy oporności są określane jako oporne.

⁵ Wartości graniczne w tabeli są oparte na wartościach granicznych penicyliny benzylowej.

Częstość występowania oporności wybranych gatunków może zmieniać się z upływem czasu i być różna w różnych rejonach geograficznych. Należy odnieść się do lokalnych danych dotyczących oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć opinii specjalistycznej, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że przydatność leku jest wątpliwa, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń.

Szczepy zwykle wrażliwe

		<p><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę) £ <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>¹ <i>Streptococcus pyogenes</i> i inne paciorkowce beta-hemolizujące Grupa <i>Streptococcus viridans</i></p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Capnocytophaga spp.</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Haemophilus influenzae</i>² <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p>Bakterie beztlenowe <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Prevotella spp.</i></p> <p><u>Szczepy, w których może wystąpić problem oporności nabytej</u></p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Enterococcus faecium</i> §</p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i></p> <p><u>Drobnoustroje z opornością wrodzoną</u></p> <p><u>Tlenowe bakterie Gram-ujemne</u> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter sp.</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas sp.</i> <i>Serratia sp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> <p>§ Naturalna pośrednia wrażliwość i brak nabytego mechanizmu oporności. £ Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na amoksycylinę z kwasem klawulanowym. ¹ Zakażenie <i>Streptococcus pneumoniae</i>, który jest wrażliwy na penicyliny może być leczony tą postacią amoksycyliny z kwasem klawulanowym. Zakażenia bakteriami, które wykazują jakikolwiek stopień zmniejszonej wrażliwości na penicylinę nie powinny być leczone tą postacią leku (patrz punkty 4.2 i 4.4). ² W niektórych krajach UE zgłaszano występowanie szczepów o zmniejszonej wrażliwości u więcej niż 10% szczepów.</p>
--	--	--

Ważne brakujące informacje		
Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

6.2 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Zmiana
1.0	01-10-2012	Wersja początkowa
2.0	02-08-2013	Dodanie jednego zidentyfikowanego ryzyka (nadwrażliwość na penicylinę) i trzy potencjalne ryzyka (ciężkie reakcje skórne, zapalenie jelita grubego związane z leczeniem antybiotykiem, brak skuteczności z powodu oporności)