

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for amoxicillin/clavulansyre er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data fra litteraturen og spontane rapporter, herunder i nogle tilfælde med tæt tidsmæssig sammenhæng, en positiv *de-challenge* og/eller *re-challenge*, vurderer PRAC, at der i hvert fald er en rimelig mulighed for en årsagssammenhæng mellem amoxicillin/clavulansyre og "lineær IgA-sygdom", "aseptisk meningitis", "Kounis-syndrom", "akut pankreatitis", "lægemiddelfremkaldt enterokolitis syndrom" og "krystalluri (herunder akut nyreskade)". PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder amoxicillin/clavulansyre, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for amoxicillin/clavulansyre er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder amoxicillin/clavulansyre, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende amoxicillin/clavulansyre allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Indehaverne af markedsføringstilladelsen skal sikre, at den eksisterende produktinformation ændres (indsætning, erstatning eller sletning af teksten som relevant) for at afspejle den aftalte formulering som angivet nedenfor.

Produktresumé

- **Afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Den eksisterende advarsel bør revideres som følger:

Alvorlige og til tider dødelige overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktoide og svære kutane bivirkninger) er rapporteret hos patienter i penicillinbehandling. **Overfølsomhedsreaktioner kan også udvikle sig til Kounis-syndrom, en alvorlig allergisk reaktion, der kan føre til myokardieinfarkt (se pkt. 4.8).** Disse reaktioner forekommer oftest hos patienter med tidligere overfølsomhed over for penicillin og hos atopiske personer. Hvis en allergisk reaktion optræder, skal behandling med amoxicillin/clavulansyre seponeres og erstattes af anden relevant behandling.

En advarsel bør tilføjes som følger:

Lægemedelfremkaldt enterokolitis-syndrom (DIES) er primært blevet rapporteret hos børn, der får amoxicillin/clavulansyre (se pkt. 4.8). DIES er en allergisk reaktion med det førende symptom langvarig opkastning (1-4 timer efter lægemiddel <indtagelse> <administration> <brug>) i fravær af allergiske hud- eller luftvejssymptomer. Yderligere symptomer kan omfatte mavesmerter, diarré, hypotension eller leukocytose med neutrofil. Der har været alvorlige tilfælde, herunder progression til shock.

Den eksisterende advarsel bør revideres som følger:

Krystaluri (**herunder akut nyreskade**) er set i meget sjældne tilfælde hos patienter med nedsat urinudskillelse, især ved parenteral administration. Ved administration af høje doser amoxicillin anbefales det at opretholde tilstrækkeligt væskeindtag og urinudskillelse for at nedsætte risikoen for udkrystallisering af amoxicillin. Hos patienter med blærekateter bør katetrets funktion kontrolleres regelmæssigt (se pkt. **4.8 og 4.9**).

- **Afsnit 4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger skal tilføjes/ændres:

- under SOK *Hud og subkutane væv*, med hyppigheden 'ikke kendt': **Lineær IgA-sygdom**
- under SOK *Nervesystemet*, med hyppigheden 'ikke kendt': **Aseptisk meningitis**
- under SOK *Hjerte*, med hyppigheden 'ikke kendt': **Kounis-syndrom**
- under SOK *Mave-tarmkanalen*, med hyppigheden 'ikke kendt': **Lægemedelfremkaldt enterokolitis syndrom**
- under SOK *Mave-tarmkanalen*, med hyppigheden 'ikke kendt': **Akut pankreatitis**
- under SOK *Nyrer og urinveje*, med hyppigheden 'ikke kendt': Krystaluri (**herunder akut nyreskade**)

Indlægsseddel

- **Afsnit 4 Bivirkninger**

Tilstande du skal være opmærksom på

Allergiske reaktioner:

- Hududslæt
- Betændelse i blodkarrene (vasculitis), der ses som røde eller lilla, ophøjede pletter på huden, men kan påvirke andre dele af kroppen
- Feber, ledsmerter, hævede kirtler på halsen, armhule eller lysken
- Hævelser, nogle gange i ansigtet eller halsen (angioødem) der giver vejrtrækningsbesvær
- Kollaps
- **Brystsmerter i forbindelse med allergiske reaktioner, hvilket kan være et symptom på allergiudløst blodprop i hjertet (Kounis-syndrom)**

→ Kontakt straks læge, hvis du får nogle af disse symptomer. Stop med at tage [Lægemidlets navn].

Tyktarmsbetændelse

Tyktarmsbetændelse, der medfører vandig diarré, som regel med blod eller slim, mavesmerter og/eller feber.

Akut betændelse i bugspytkirtlen (akut pankreatitis)

Hvis du har alvorlige og vedvarende smerter i maveregionen, kan dette være et tegn på akut pankreatitis.

Lægemiddelfremkaldt enterokolitis syndrom (DIES):

DIES er primært blevet rapporteret hos børn, der fik amoxicillin/clavulansyre. Det er en særlig form for allergisk reaktion med det førende symptom, der er langvarig opkastning (1-4 timer efter lægemiddel <indtagelse> <administration> <brug>). Andre symptomer kan omfatte mavesmerter, søvnliggende sløvhedstilstand, diarré og lavt blodtryk.

→ Kontakt din læge så hurtigt som muligt for råd, hvis du får disse symptomer.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Krystaller i urinen **førende til akut nyreskade**

Udslæt med blærer arrangeret i en cirkel med central skorpedannelse eller som en perlerække (lineær IgA-sygdom)

Betændelse i den beskyttende hinde, der omgiver hjernen og rygmarven (aseptisk meningitis)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde 10 november 2022
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	04/01/2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	23/02/2023