

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Amoxicillin/Clavulansäure wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf Grundlage der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten einschließlich einiger Fälle, die in einem engen zeitlichen Zusammenhang stehen und ein positives Dechallenge und/oder Rechallenge aufweisen, ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Amoxicillin/Clavulansäure und "linearer IgA-Erkrankung", "aseptischer Meningitis", "Kounis-Syndrom", "akuter Pankreatitis", "arzneimittelbedingtem Enterokolitisyndrom" und "Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung)" zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Amoxicillin/Clavulansäure enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Amoxicillin/Clavulansäure der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Amoxicillin/Clavulansäure enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert 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 Amoxicillin/Clavulansäure 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 Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Die Zulassungsinhaber stellen sicher, dass die bestehenden Produktinformationen so geändert werden (Einfügen, Ersetzen oder Streichung des Textes), dass sie den vereinbarten Wortlaut wie unten angegeben widerspiegeln.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- **Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Der bestehende Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktoider und schwerer kutaner Reaktionen) beschrieben. **Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom führen, einer schweren allergischen Reaktion, die einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.8).** Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und atopische Personen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Sollte es zu einer allergischen Reaktion kommen, muss die Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure beendet und eine geeignete Alternativ-Therapie begonnen werden.

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Das arzneimittelbedingte Enterokolitissyndrom (DIES) wurde hauptsächlich bei Kindern berichtet, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8). DIES ist eine allergische Reaktion mit dem Leitsymptom anhaltenden Erbrechens (1-4 Stunden nach der <Einnahme> <Verabreichung> <Anwendung> des Arzneimittels) bei einem Fehlen von allergischen Haut- oder Atemwegssymptomen. Weitere Symptome können Bauchschmerzen, Diarrhö, Hypotonie oder Leukozytose mit Neutrophilie sein. Es sind schwere Fälle inklusive einer Progression bis hin zum Schock aufgetreten.

Der bestehende Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie (**einschließlich akuter Nierenschädigung**) beobachtet, und zwar vorwiegend unter einer parenteralen Therapie. Während der Anwendung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung zu achten, um das Risiko für eine Amoxicillin-Kristallurie zu verringern. Bei Patienten mit Blasenkatheter ist die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt **4.8 und 4.9**).

- **Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen**

Die folgenden Nebenwirkungen sollten hinzugefügt/überarbeitet werden:

- unter der Systemorganklasse *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, mit der Häufigkeit "nicht bekannt": **lineare IgA-Erkrankung**
- unter der Systemorganklasse *Erkrankungen des Nervensystems*, mit der Häufigkeit "nicht bekannt": **aseptische Meningitis**
- unter der Systemorganklasse *Herzkrankungen*, mit der Häufigkeit "nicht bekannt": **Kounis-Syndrom**
- unter der Systemorganklasse *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, mit der Häufigkeit "nicht bekannt": **arzneimittelbedingtes Enterokolitissyndrom**
- unter der Systemorganklasse *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, mit der Häufigkeit "nicht bekannt": **akute Pankreatitis**
- unter der Systemorganklasse *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, mit der Häufigkeit "nicht bekannt": Kristallurie (**einschließlich akuter Nierenschädigung**)

Packungsbeilage

- **Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Nebenwirkungen, auf die Sie achten müssen

Allergische Reaktionen:

- Hautausschlag
- Entzündung von Blutgefäßen (Vaskulitis), die sich in roten oder violetten erhabenen Flecken auf der Haut äußern kann, aber auch andere Körperbereiche betreffen kann
- Fieber, Gelenkschmerzen, vergrößerte Lymphknoten im Bereich von Hals, Achselhöhle oder Leistengegend
- Schwellungen, manchmal im Gesicht oder Rachen (Angioödem), die Atemprobleme verursachen
- Kollaps
- **Brustschmerzen im Zusammenhang mit allergischen Reaktionen, die ein Symptom eines allergisch bedingten Herzinfarktes sein können (Kounis-Syndrom)**

➔ Kontaktieren Sie unverzüglich einen Arzt, wenn eines dieser Anzeichen bei Ihnen auftritt.
<Nehmen Sie> <Wenden Sie> [Arzneimittelname] nicht mehr <ein> <an>.

Entzündung des Dickdarms

Eine Entzündung des Dickdarms, die wässrigen Durchfall in der Regel mit Blut und Schleim verursacht, Magenschmerzen und/oder Fieber.

Akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis)

Wenn Sie starke und anhaltende Schmerzen im Bauchraum haben, könnten diese ein Anzeichen für eine akute Pankreatitis sein.

Arzneimittelbedingtes Enterokolitissyndrom (DIES):

DIES wurde hauptsächlich bei Kindern berichtet, die Amoxicillin/Clavulansäure erhalten haben. Es handelt sich um eine bestimmte Art von allergischer Reaktion mit dem Leitsymptom anhaltenden Erbrechen (1-4 Stunden nach der <Einnahme> <Verabreichung> <Anwendung> des Arzneimittels). Weitere Symptome können Bauchschmerzen, Lethargie, Durchfall und niedriger Blutdruck sein.

➔ Fragen Sie Ihren Arzt so schnell wie möglich um Rat, wenn diese Beschwerden bei Ihnen auftreten.

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- **Kristalle im Urin, die zu einer akuten Nierenschädigung führen**
- **Ausschlag mit kreisförmig angeordneten Bläschen mit zentraler Verkrustung oder ähnlich einer Perlenkette (lineare IgA-Krankheit)**
- **Entzündung der Häute, die das Gehirn und das Rückenmark umgeben (aseptische Meningitis)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	04.01.2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	23.02.2023