

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt amoksisilliini/klavulaanihappoa koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista saatavilla oleva tieto mukaan lukien tapaukset, joissa osoitettiin läheinen ajallinen yhteys, haitan häviäminen altistuksen loputtua ja/tai uusiutuminen altistuksen alettua uudelleen, PRAC katsoo, että syy-yhteyden mahdollisuus amoksisilliini/klavulaanihappoa sisältävien valmisteiden ja lineaarisen IgA -sairauden, aseptisen aivokalvontulehduksen, Kounisin oireyhtymän, akuutin haimatulehduksen, lääkkeen aiheuttaman enterokoliittisen oireyhtymän ja kidevirtsaisuuden (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio) on vähintään kohtalainen. PRAC:n johtopäätös on, että amoksisilliini/klavulaanihappoa sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Amoksisilliini/klavulaanihappoa koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että amoksisilliini/klavulaanihappoa sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, 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 amoksisilliini/klavulaanihappoa sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Myyntiluvan haltijan on varmistettava että valmistetietoja muutetaan (tekstiä lisätään, korvataan tai poistetaan) vastaamaan alla olevaa sovittua mallitekstiä.

Valmisteyhteenvedo

- **Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Nykyinen varoitus on muutettava seuraavasti:

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysoireita (kuten anafylaktoidisia reaktioita ja vakavia ihoon liittyviä haittavaikutuksia). **Yliherkkyysoire voi kehittyä Kounisin oireyhtymäksi, vakavaksi allergiseksi reaktioksi, joka voi johtaa sydäninfarktiin (ks. kohta 4.8).** Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aiemmin todettu penisilliiniyliherkkyys sekä atooppisilla henkilöillä. Jos potilas saa allergisen reaktion, amoksisilliini-klavulaanihappohoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

Seuraava varoitus on lisättävä:

Lääkkeen aiheuttamaa enterokoliittista oireyhtymää (drug-induced enterocolitis syndrome, DIES) on raportoitu pääasiassa amoksisilliini-klavulaanihappoa saavilla lapsilla (ks. kohta 4.8). Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä on allerginen reaktio, jonka pääoire on pitkittynyt oksentaminen (1-4 tuntia lääkkeen <otosta> <annostelusta> <käytöstä>) ilman allergisia iho- tai hengitystieoireita. Muita oireita voivat olla vatsakipu, ripuli, hypotensio tai leukosytoosi, johon liittyy neutrofilia. Vaikeita tapauksia on havaittu, mukaan lukien tapaukset, joissa oireyhtymä on johtanut sokkiin.

Nykyinen varoitus on muutettava seuraavasti:

Potilailla, joilla on pienentynyt virtsaneritys, on todettu hyvin harvoin kidevirtsaaisuutta (**mukaan lukien akuutti munuaisvaurio**), pääasiassa parenteraalisen hoidon yhteydessä. Annettaessa suuria amoksisilliiniannoksia on syytä huolehtia riittävästä nesteestä ja virtsanerityksestä, jotta amoksisilliiniin aiheuttamaa kidevirtsaisuuden todennäköisyyttä voidaan pienentää. Potilailla, joilla on virtsakatetri, on säännöllisesti tarkistettava, ettei katetri ole tukkeutunut (ks. kohdat **4.8 ja 4.9**).

- **Kohta 4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä/muutettava:

- Elinjärjestelmä Iho ja ihonalainen kudos, esiintymistiheys ”tuntematon”: **Lineaarinen IgA -sairaus**
- Elinjärjestelmä Hermosto, esiintymistiheys ”tuntematon”: **Aseptinen aivokalvontulehdus**
- Elinjärjestelmä Sydän, esiintymistiheys ”tuntematon”: **Kounisin oireyhtymä**
- Elinjärjestelmä Ruoansulatuselimistö, esiintymistiheys ”tuntematon”: **Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä**
- Elinjärjestelmä Ruoansulatuselimistö, esiintymistiheys ”tuntematon”: **Akuutti haimatulehdus**
- Elinjärjestelmä Munuaiset ja virtsatiet, esiintymistiheys ”tuntematon”:- Kidevirtsaisuus (**mukaan lukien akuutti munuaisvaurio**),

Pakkausseloste

- **Kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset**

Kiinnitä erityistä huomiota

Allergiset reaktiot:

- ihottuma
- verisuonitulehdus (vaskuliitti), joka voi näkyä punaisina tai purppuran värisinä kohonneina näppyinä iholla, mutta voi vaikuttaa myös elimistön muihin osiin
- kuume, nivelkipu, turvonneet imusolmukkeet kaulalla, kainaloissa tai nivustaipeissa
- turvotus, joskus kasvoilla tai nielussa (angioedeema), aiheuttaen hengitysvaikeuksia
- pyörtyminen
- **rintakipu allergisen reaktion yhteydessä, mikä voi olla oire allergian aiheuttamasta sydäninfarktista (Kounisin oireyhtymä)**

→ Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla esiintyy edellä mainittuja oireita. Lopeta [valmisteen nimi] <käyttö> <otto>.

Paksusuolitulehdus

Paksusuolitulehdus, joka aiheuttaa usein veristä ja limaista vesiripulia, mahakipua ja/tai kuumetta.

Akuutti haimatulehdus

Jos sinulla on vaikeaa ja jatkuvaa kipua vatsan alueella, se voi olla merkki akuutista haimatulehduksesta.

Lääkkeen aiheuttama enterokoliittinen oireyhtymä (DIES)

Lääkkeen aiheuttamaa enterokoliittista oireyhtymää on raportoitu pääasiassa amoksisilliini-klavulaanihappoa saavilla lapsilla. Se on tietynlainen allerginen reaktio, jonka pääoire on toistuva oksentaminen (1-4 tuntia lääkkeen <otosta> <annostelusta> <käytöstä>). Muita oireita voivat olla vatsakipu, voimakas väsymys (letargia), ripuli ja matala verenpaine.

→ Jos saat näitä oireita, ota yhteys lääkäriin niin pian kuin mahdollista saadaksesi neuvoa.

Esiintymistiheys tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella).

Kidevirtsaus, joka johtaa akuuttiin munuaisvaurioon

Rakkulainen ihottuma, joka muodostaa ympyrän, jonka keskusta karstoittuu tai on helminauhmainen (lineaarinen IgA -sairaus)

Aivoja ympäröivien kalvojen ja selkäytimen tulehdus (aseptinen aivokalvontulehdus)

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous 10.11.2022
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	4.1.2023
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	23.2.2023