

Annexe I

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

Conclusions scientifiques

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

Au vu des données disponibles issues de la littérature et des notifications spontanées incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un déchallenge et/ou un rechallenge positif, le PRAC considère qu'il existe au moins une possibilité raisonnable qu'il y ait un lien de causalité entre l'amoxicilline/acide clavulanique et la « dermatose à IgA linéaire », la « méningite aseptique », le « syndrome de Kounis », la « pancréatite aiguë », le « syndrome d'entérocolite induite par les médicaments » et la « cristallurie (incluant des lésions rénales aiguës) ». Le PRAC a conclu que l'information produit des spécialités contenant de l'amoxicilline/acide clavulanique doit être modifiée en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'amoxicilline/acide clavulanique, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de l'amoxicilline/acide clavulanique demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'amoxicilline/acide clavulanique sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

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

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché doivent s'assurer que les informations existantes sur le produit seront modifiées (insertion, remplacement ou suppression du texte selon le cas) afin de refléter les libellés approuvés, comme indiqué ci-dessous.

Résumé des caractéristiques du produit

- **Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

La mise en garde actuelle doit être modifiée comme suit :

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (dont des réactions anaphylactoïdes et des réactions indésirables cutanées sévères) ont été observées chez des patients traités par pénicillines. **Les réactions d'hypersensibilité peuvent également évoluer vers un syndrome de Kounis, une réaction allergique grave pouvant entraîner un infarctus du myocarde (voir rubrique 4.8).** La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atteintes d'atopie. En cas de réaction allergique, le traitement par amoxicilline/acide clavulanique doit être arrêté et un autre traitement approprié doit être instauré.

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit :

Le syndrome d'entérocolite induite par les médicaments (SEIM) a été rapporté principalement chez des enfants recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique (voir rubrique 4.8). Le SEIM est une réaction allergique dont le principal symptôme est un vomissement prolongé (1 à 4 heures après la <prise> <administration> <utilisation> du médicament) en l'absence de symptômes allergiques cutanés ou respiratoires. Les autres symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, des diarrhées, une hypotension ou une leucocytose avec neutrophilie. Des cas sévères ont été rapportés incluant une évolution vers un choc.

La mise en garde actuelle doit être modifiée comme suit :

De très rares cas de cristallurie (**incluant des lésions rénales aiguës**) ont été observés chez des patients ayant un faible débit urinaire, principalement lors d'une administration parentérale. En cas d'administration de doses élevées d'amoxicilline, il est conseillé de maintenir un apport hydrique et une émission d'urine adéquats pour réduire le risque de cristallurie. Chez les patients porteurs de sondes vésicales, il convient de contrôler régulièrement la perméabilité de la sonde (voir rubriques **4.8 et 4.9**).

- **Rubrique 4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés/modifiés :

- dans la SOC *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*, avec une fréquence « indéterminée » : **Dermatose à IgA linéaire**
- dans la SOC *Affections du système nerveux*, avec une fréquence « indéterminée » : **Méningite aseptique**

- dans la SOC *Affections cardiaques*, avec une fréquence « indéterminée » : **Syndrome de Kounis**
- dans la SOC *Affections gastro-intestinales*, avec une fréquence « indéterminée » : **Syndrome d'entérocolite induite par les médicaments**
- dans la SOC *Affections gastro-intestinales*, avec une fréquence « indéterminée » : **Pancréatite aiguë**
- dans la SOC *Affections du rein et des voies urinaires* avec une fréquence « indéterminée » :
Cristallurie (**incluant des lésions rénales aiguës**)

Notice

- **Rubrique 4 Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Réactions nécessitant une attention particulière

Réactions allergiques :

- éruption cutanée,
- inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite) pouvant apparaître sous la forme de taches rouges ou violettes sur la peau, mais pouvant également toucher d'autres parties du corps,
- fièvre, douleurs articulaires, ganglions dans le cou, l'aisselle et l'aîne,
- gonflement, parfois du visage ou au niveau de la gorge (angio-œdème), entraînant des difficultés respiratoires,
- malaise brutal avec chute de la pression artérielle
- **douleurs thoraciques dans un contexte de réactions allergiques, qui peuvent être le symptôme d'un infarctus du myocarde déclenché par une allergie (syndrome de Kounis)**

➔ Si vous présentez un de ces symptômes, contactez un médecin immédiatement. Arrêtez <de prendre><d'utiliser> [Nom de fantaisie].

Inflammation du gros intestin

Inflammation du gros intestin, entraînant une diarrhée aqueuse généralement avec du sang et du mucus, des douleurs gastriques et/ou une fièvre.

Inflammation aiguë du pancréas (pancréatite aiguë)

Si vous ressentez une douleur intense et continue au niveau de l'estomac, cela peut être un signe de pancréatite aiguë.

Syndrome d'entérocolite induite par les médicaments (SEIM) :

Le SEIM a été rapporté principalement chez des enfants recevant de l'amoxicilline/acide clavulanique. Il s'agit d'un certain type de réaction allergique avec comme principal symptôme des vomissements répétés (1 à 4 heures après la <prise> <administration> <utilisation> du médicament). Les autres symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, une léthargie, des diarrhées et une tension artérielle basse.

➔ Si vous présentez ces symptômes, demandez conseil le plus tôt possible à votre médecin.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Cristaux dans les urines **entraînant des lésions rénales aiguës**

Éruption cutanée avec des cloques disposées en cercle et des croûtes au niveau du centre ou ayant un aspect de collier de perles (dermatose à IgA linéaire)

Inflammation des membranes enveloppant le cerveau et la moelle épinière (méningite aseptique)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh du 10 Novembre 2022
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	04 Janvier 2023
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	23 Février 2023