

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir amoxicillín/clavulanat eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga í birtum gögnum og aukaverkanatilkygningum, þ.m.t. með nánnum tímatengslum í sumum tilvikum, og þess að aukaverkun gengur til baka þegar meðferð er hætt og/eða kemur aftur fram þegar meðferð er hafin á ný, telur PRAC að orsakatengsl milli amoxicillíns/clavulanats og línulegs IgA sjúkdóms, heilahimnubólgu án bakteríusýkingar, Kounis heilkennis, bráðrar brisbólgu, heilkennis garna- og ristilbólgu af völdum lyfja og kristallamigu (þ.m.t. bráður nýrnaskaði) séu í það minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda amoxicillín/clavulanat í samræmi við þetta.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir amoxicillín/clavulanat telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda amoxicillín/clavulanat, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda amoxicillín/clavulanat og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feituletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Markaðsleyfishafi skal tryggja að núverandi lyfjaupplýsingum verði breytt (nýr texti settur inn, texta skipt út eða texta eytt eftir því sem við á) á þann hátt að þær endurspegli eftirfarandi orðalag.

Samantekt á eiginleikum lyfs

- **Kaflí 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Uppfæra skal núverandi varnaðarorð sem hér segir:

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og stundum banvæn ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðafnæmislíkar og svæsnar aukaverkanir í húð) hjá sjúklingum sem fá meðferð með penisillíni. **Ofnæmisviðbrögð geta líka þróast yfir í Kounis heilkenni sem felur í sér alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta valdið hjartadrepí (sjá kafla 4.8).** Líklegra er að þessi viðbrögð komi fram hjá einstaklingum með sögu um ofnæmi fyrir penisillíni og hjá einstaklingum sem hafa hneigð til bráðafnæmis. Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð þarf að hætta meðferð með amoxicillíni/klavúlansýru og hefja aðra viðeigandi meðferð.

Bæta skal við varnaðarorðum sem hér segir:

Aðallega hefur verið tilkynnt um heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs (Drug-induced enterocolitis syndrome) hjá börnum sem fá amoxicillín/klavúlansýru (sjá kafla 4.8). Heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs felur í sér ofnæmisviðbrögð þar sem helstu einkennin eru langvinn uppköst (1-4 klst. eftir <inntöku> <gjöf> <notkun> lyfs) án ofnæmiseinkenna í húð eða öndunarfærum. Frekari einkenni geta verið kviðverkir, niðurgangur, lágþrýstingur eða hvítfrumnafjölgun ásamt daufkyrningafjölgun. Vart hefur orðið við svæsin tilfelli, þ.m.t. sem leitt hafa til losts.

Uppfæra skal núverandi varnaðarorð sem hér segir:

Hjá sjúklingum með minnkuð þvaglát varð örsjaldan vart við kristallamigu (**þ.m.t. bráður nýrnaskaði**) einkum við gjöf með inndælingu. Við gjöf stórra skammta af amoxicillíni er ráðlagt að viðhalda nægri inntöku vökva og þvaglátum til þess að draga úr líkum á myndun amoxicillínkristalla. Hjá sjúklingum með þvaglegg skal ganga reglulega úr skugga um að hann haldist opinn (sjá kafla **4.8 og 4.9**).

- **Kaflí 4.8 Aukaverkanir**

Bæta skal við/uppfæra skal eftirfarandi aukaverkanir:

- Í líffæraflokknum *Húð og undirhúð*, af tíðninni „tíðni ekki þekkt“: **Línulegur IgA sjúkdómur**
- Í líffæraflokknum *Taugakerfi*, af tíðninni „tíðni ekki þekkt“: **Heilahimnubólga án bakteríusýkingar**
- Í líffæraflokknum *Hjarta*, af tíðninni „tíðni ekki þekkt“: **Kounis heilkenni**
- Í líffæraflokknum *Meltingarfæri*, af tíðninni „tíðni ekki þekkt“: **Heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs**
- Í líffæraflokknum *Meltingarfæri*, af tíðninni „tíðni ekki þekkt“: **Bráð brisbólga**

- Í líffæraflokknum *Nýru og þvagfæri*, af tíðninni „tíðni ekki þekkt“: **Kristallamiga (þ.m.t. bráður nýrnaskaði)**

Fylgiseðill

- **Kaflí 4 Hugsanlegar aukaverkanir**

Kvillar sem hafa þarf í huga

Ofnæmisviðbrögð:

- húðútbrot
- bólga í æðum (æðabólga) sem getur komið fram sem upphleyptir rauðir eða fjólubláir blettir á húð, en getur einnig komið fram á öðrum líkamshlutum
- hiti, liðverkir, bólgur eitlar í hálsi, holhönd eða nára
- þroti, stundum í andliti eða hálsi (ofnæmisbjúgur), sem veldur öndunarerfiðleikum
- lost
- **verkur fyrir brjósti í tengslum við ofnæmisviðbrögð, sem getur verið einkenni hjartadreps af völdum ofnæmis (Kounis heilkenni)**

→ Hafið tafarlaust samband við lækni ef vart verður við einhver þessara einkenna. Hættið <töku><notkun> [sérheiti].

Bólga í ristli

Bólga í ristli sem veldur vatnskenndum niðurgangi, venjulega ásamt blóði og slími, magaverkjum og/eða hita.

Bráð brisbólga

Ef þú ert með slæman og langvinnan verk í maga getur það verið einkenni bráðrar brisbólgu.

Heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs:

Einkum hefur verið tilkynnt um heilkenni garna- og ristilbólgu af völdum lyfs hjá börnum sem fá amoxicillín/clavulanat. Þetta er tiltekin tegund ofnæmisviðbragða og helstu einkennin eru endurtekin uppköst (1-4 klst. eftir <inntöku> <gjöf> <notkun> lyfs). Frekari einkenni geta verið kviðverkir, svefnhöfði, niðurgangur og lágur blóðþrýstingur.

→ Leitið ráða hjá læknum eins fljótt og hægt er ef vart verður við þessi einkenni

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Kristallamyndun í þvagi **sem getur orsakað bráðan nýrnaskaða**

Útbrot með blöðrum og hrúðri í miðjunni, sem eru ýmist hringlaga eða líkjast perlufesti (línulegur IgA sjúkdómur)

Bólga í himnum sem umlykja heila og mænu (heilahimnubólga án bakteríusýkingar)

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	10. nóvember 2022 CMDh fundur
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	4. janúar 2023
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	23. febrúar 2023