

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor amoxicilline/clavulanaat, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens uit de literatuur en uit spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw temporeel verband, een positieve dechallenge en/of rechallenge, beschouwt het PRAC een causaal verband tussen amoxicilline/clavulanaat en 'lineaire IgA ziekte', 'aseptische meningitis', 'Kounis-syndroom', 'pancreatitis acut', 'geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom' en 'kristalurie (waaronder acut nierletsel)' als op zijn minst een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die amoxicilline/clavulanaat bevatten dienovereenkomstig moeten worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor amoxicilline/clavulanaat is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die amoxicilline/clavulanaat bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunningen voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dienen te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die amoxicilline/clavulanaat bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van de nationaal geregistreerde geneesmiddelen

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

De handelsvergunninghouders zullen ervoor zorgen dat de bestaande productinformatie wordt gewijzigd (invoezen, vervangen of verwijderen van de tekst naargelang van toepassing) om de overeengekomen bewoordingen weer te geven zoals hieronder vermeld.

Samenvatting van de productkenmerken

- **Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De bestaande waarschuwing moet als volgt herzien worden:

Ernstige en soms fatale overgevoelighedsreacties (waaronder anafylactische reacties en ernstige bijwerkingen van de huid) zijn gemeld bij patiënten die met penicilline werden behandeld.

Overgevoelighedsreacties kunnen zich ook ontwikkelen tot het Kounis-syndroom. Dit is een ernstige allergische reactie die kan resulteren in een myocardinfarct (zie rubriek 4.8). Deze reacties komen vaker voor bij personen met een overgevoeligheid voor penicillines in de anamnese en bij atopische personen. De behandeling met amoxicilline/clavulaanzuur moet onmiddellijk worden gestaakt en worden vervangen door een geschikte andere behandeling indien zich een allergische reactie voordoet.

Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd:

Het geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitisyndroom (*drug-induced enterocolitis syndrome* [DIES]) is voornamelijk gemeld bij kinderen die amoxicilline/clavulanaat kregen (zie rubriek 4.8). DIES is een allergische reactie met als belangrijkste symptoom langdurig braken (1-4 uur na <inname> <toediening> <gebruik> van het geneesmiddel), in afwezigheid van allergische huid- of ademhalingsymptomen. Verdere symptomen kunnen buikpijn, diarree, hypotensie of leukocytose met neutrofilie omvatten. Er zijn ernstige gevallen geweest, waaronder progressie tot shock.

De bestaande waarschuwing moet als volgt worden herzien:

Bij patiënten met een afgenomen urineproductie is in zeldzame gevallen kristalurie (**waaronder acuut nierletsel**) waargenomen, voornamelijk bij parenterale behandeling. Tijdens de toediening van hoge doseringen amoxicilline dient men ervoor te zorgen dat er voldoende vloeistofinname en urineproductie is om het risico op amoxicilline-kristalurie te verminderen. Verblijfskatheters moeten regelmatig worden gecontroleerd op doorgankelijkheid (zie rubrieken **4.8 en 4.9**).

- **Rubriek 4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd/herzien:

- onder de systeem/orgaanklasse *Huid- en onderhuidaandoeningen*, met een frequentie ‘niet bekend’: **Lineaire IgA ziekte**

- onder de systeem/orgaanklasse *Zenuwstelselaandoeningen*, met een frequentie ‘niet bekend’: **Aseptische meningitis**

- onder de systeem/orgaanklasse *Hartaandoeningen*, met een frequentie ‘niet bekend’: **Kounis-syndroom (zie rubriek 4.4)**

- onder de systeem/orgaanklasse *Maagdarmsstelselaandoeningen*, met een frequentie ‘niet bekend’: **Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom**
- onder de systeem/orgaanklasse *Maagdarmsstelselaandoeningen*, met een frequentie ‘niet bekend’: **Pancreatitis acuut**
- onder de systeem/orgaanklasse *Nier- en urinewegaandoeningen* met een frequentie ‘niet bekend’: Kristalurie (**waaronder acuut nierletsel**)

Bijsluiter

- **Rubriek 4 mogelijke bijwerkingen**

Signalen om op te letten zijn onder andere:

Allergische reacties

- huiduitslag
- ontsteking van een bloedvat (*vasculitis*), die zichtbaar kan zijn als rode of paarse verdikte vlekken in de huid, maar die ook op andere delen van het lichaam kan voorkomen
- koorts, gewrichtspijn, gezwollen klieren in de nek, in de oksel of in de lies
- zwelling, soms van het gezicht of de keel (*angio-oedeem*), die ademhalingsmoeilijkheden kan veroorzaken
- flauwvallen
- **pijn op de borst tegen een achtergrond van allergische reacties, wat een klacht kan zijn van een door allergie uitgelokt hartinfarct (Kounis-syndroom)**

→ **Neem onmiddellijk contact op met een arts als u een van deze problemen krijgt. Stop onmiddellijk met <de inname> <het gebruik> van [merknaam].**

Ontsteking van de dikke darm

Ontsteking van de dikke darm, waardoor een waterige diarree wordt veroorzaakt, die vaak gepaard gaat met bloed en slijm, maagpijn en/of koorts.

Acute ontsteking van de alvleesklier (acute pancreatitis)

Als u ernstige en aanhoudende pijn in de maagstreek heeft, kan dit een teken zijn van een acute ontsteking van de alvleesklier.

Geneesmiddelgeïnduceerde enterocolitissyndroom (DIES):

DIES is voornamelijk gemeld bij kinderen die amoxicilline/clavulanaat kregen. Het is een bepaalde vorm van een allergische reactie met als belangrijkste klacht herhaaldelijk braken (1-4 uur na <inname> <toediening> <gebruik> van het geneesmiddel). Verdere klachten kunnen zijn: buikpijn, zich sloom voelen, weinig energie hebben en veel willen slapen (lethargie), diarree en lage bloeddruk.

→ **Neem onmiddellijk contact op met uw arts voor advies als u een van deze symptomen krijgt.**

Frequentie niet bekend (De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

kristallen in de urine, **wat leidt tot acuut nierletsel**

Uitslag met blaren in de vorm van een cirkel met centrale korstvorming of als een parelsnoer (lineaire IgA ziekte)

Ontsteking van de vliezen rond de hersenen en het ruggenmerg (aseptische meningitis).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	10 november 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	04 januari 2023
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	23 februari 2023