

## **Vedlegg I**

### **Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for amoksicillin/klavulansyre er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

I lys av tilgjengelige data, basert på litteratur og spontane rapporter, inkludert i noen tilfeller et nært tidsmessig forhold, en positiv de-challenge og/eller re-challenge, vurderer PRAC at en årsakssammenheng mellom amoksicillin/klavulansyre og “lineær IgA sykdom”, “aseptisk meningitt”, “Kounis syndrom”, “akutt pankreatitt”, “legemiddelindusert enterokolitt syndrom” og “krystalluri (inkludert akutt nyreskade)” i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder amoksicillin/klavulansyre bør endres tilsvarende.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsene**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for amoksicillin/klavulansyre mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder amoksicillin/klavulansyre er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsene for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder amoksicillin/klavulansyre er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

## **Vedlegg II**

### **Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjente legemidler**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene** (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

Innehavere av markedsføringstillatelser skal sikre seg at den gjeldende produktinformasjonen endres (innsetting, erstatning eller fjerning av tekst, som hensiktsmessig) i henhold til ordlyden nedenfor.

## Preparatomtale

- **Punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Gjeldende advarsel skal endres som følgende:

Alvorlige, og i enkelte tilfeller fatale overfølsomhetsreaksjoner (inkludert **anafylaktoide** og alvorlige kutane reaksjoner) er rapportert hos pasienter på penicillinbehandling. **Overfølsomhetsreaksjoner kan også utvikle seg til Kounis syndrom, en alvorlig allergisk reaksjon som kan resultere i hjerteinfarkt (se pkt. 4.8).** Det er større sannsynlighet for at slike reaksjoner forekommer hos personer med tidligere tilfeller av overfølsomhet for penicillin og hos atopikere. Dersom en allergisk reaksjon oppstår, må amoksisillin/klavulansyrebehandlingen seponeres og hensiktsmessig alternativ behandling igangsettes.

En advarsel skal legges inn som følgende:

**Legemiddelindusert enterokolitt syndrom (DIES) er blitt rapportert hovedsakelig hos barn som får amoksisillin/klavulansyre (se pkt. 4.8). DIES er en allergisk reaksjon med langvarig oppkast (1-4 timer etter legemiddel<inntak><administrering><bruk>) som hovedsymptom i fravær av allergiske hud- eller luftveissymptomer. Ytterligere symptomer kan omfatte magesmerter, diaré, hypotensjon eller leukocytose med neutrofil. Alvorlige tilfeller er rapportert, inkludert progresjon til sjokk.**

Gjeldende advarsel skal endres som følgende:

Hos pasienter med nedsatt urinproduksjon, er krystalluri (**inkludert akutt nyreskade**) observert i svært sjeldne tilfeller, hovedsakelig ved parenteral behandling. Ved administrering av høye doser amoksisillin anbefales det å opprettholde adekvat væskeinntak og urinproduksjon for å redusere risikoen for amoksisillin-krystalluri. Hos pasienter med blærekateter bør det sjekkes regelmessig at kateteret er åpent (se pkt. **4.8 og 4.9**).

- **Punkt 4.8 Bivirkninger**

Følgende bivirkninger skal legges til/redigeres:

- under systemorganklasse *Hud- og underhudssykdommer* med en frekvens “ukjent”: **Lineær IgA sykdom**
- under systemorganklasse *Nevrologiske sykdommer* med en frekvens “ukjent”: **Aseptisk meningitt**
- under systemorganklasse *Hjertesykdommer* med en frekvens “ukjent”: **Kounis syndrom**
- under systemorganklasse *Mage-tarmsykdommer* med en frekvens “ukjent”: **Legemiddelindusert enterokolitt syndrom**
- under systemorganklasse *Mage-tarmsykdommer* med en frekvens “ukjent”: **Akutt pankreatitt**
- under systemorganklasse *Nyre- og urinveissykdommer* med en frekvens “ukjent”: Krystalluri (**inkludert akutt nyreskade**)

## Pakningsvedlegg

- **Avsnitt 4. Mulige bivirkninger**

Tilstander du må være oppmerksom på

Allergiske reaksjoner:

- hudutslett
- betennelse i blodårene (vaskulitt) som kan være synlig som røde eller lilla hevede flekker på huden, men kan også påvirke andre deler av kroppen
- feber, leddsmerter, hovne kjertler på halsen, i armhulen eller lysken
- hevelse, noen ganger i ansiktet eller svelg (angioødem), som kan forårsake pustevansker
- kollaps
- **brystsmerter i forbindelse med allergiske reaksjoner som kan være en symptom på allergiutløst hjerteinfarkt (Kounis syndrom)**

→Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene. Slutt å <ta><bruke> [Legemidlets navn].

### **Betennelse i tykktarmen**

Betennelse i tykktarmen som forårsaker vandig diaré, vanligvis med blod og slim, magesmerter og/eller feber.

### **Akutt betennelse av bukspyttkjertelen (akutt pankreatitt)**

**Hvis du har alvorlige og vedvarende smerter i mageområdet, kan dette være et tegn på akutt pankreatitt.**

### **Legemiddelindusert enterokolitt syndrom (DIES):**

**DIES er hovedsakelig rapportert hos barn som får amoksisillin/klavulansyre. Det er en viss type allergisk reaksjon med gjentakende oppkast (1-4 timer etter legemiddel<inntak><administrering><bruk>) som hovedsymptom. Ytterligere symptomer kan omfatte magesmerter, uttalt tretthet, diaré og lavt blodtrykk.**

→Snakk med legen din så snart som mulig hvis du får disse symptomene.

Ukjent frekvens (frekvensen er ukjent ut fra tilgjengelig data).

Krystaller i urinen **som fører til akutt nyreskade**

**Utslett med blemmer formet i en ring med skorpedannelse i midten eller som en tråd av perler (lineær IgA sykdom)**

**Betennelse av hinnene som omgir hjernen og ryggmargen (aseptisk meningitt)**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

### Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	10. november 2022 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	04/01/2023
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaber sender inn endringssøknad):	23/02/2023