

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för amoxicillin/klavulansyra dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med tanke på tillgängliga data från litteraturen och spontana rapporter inklusive i vissa fall med nära tidsmässigt samband, en positiv dechallenge och/eller rechallenge, anser PRAC att ett orsakssamband är åtminstone rimligt mellan amoxicillin/klavulansyra och ”linjär IgA-sjukdom”, ”aseptisk meningit”, ”Kounis syndrom”, ”akut pankreatit”, ”läkemedelsutlöst enterokolit” och ”kristalluri (inklusive akut njurskada)”. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller amoxicillin/klavulansyra bör ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för amoxicillin/klavulansyra anser CMD(h) att nyttariskförhållandet för läkemedlen som innehåller amoxicillin/klavulansyra är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller amoxicillin/klavulansyra för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till de nationellt godkända läkemedlen

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Innehavare av godkännande för försäljning ska säkerställa att den befintliga produktinformationen ändras (införande, ersättning eller radering av text vid behov) för att återspegla den överenskomna formuleringen enligt nedan.

Produktresumé

- **Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet**

Den befintliga varningen ska ändras enligt följande:

Allvarliga och i några fall dödliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktoida och allvarliga kutana reaktioner) har rapporterats hos patienter som behandlas med penicillin.

Överkänslighetsreaktioner kan även utvecklas till Kounis syndrom, en allvarlig allergisk reaktion som kan leda till hjärtinfarkt (se avsnitt 4.8). Sannolikheten för sådana reaktioner är högre hos individer med tidigare känd överkänslighet mot penicillin och hos atopiska individer. Om en allergisk reaktion inträffar måste behandlingen med amoxicillin/klavulanat avbrytas och lämplig alternativ behandling sättas in.

En varning ska läggas till enligt följande:

Läkemedelsutlöst enterokolit har rapporterats främst hos barn som får amoxicillin/klavulansyra (se avsnitt 4.8). Läkemedelsutlöst enterokolit är en allergisk reaktion med långdragna kräkningar som främsta symtom (1-4 timmar efter <intag> <administrering> <användning>) i frånvaro av allergiska hud- eller luftvägssymtom. Ytterligare symtom kan vara buksmärter, diarré, hypotoni eller leukocytos med neutrofil. Det har förekommit allvarliga fall inklusive progression till chock.

Den befintliga varningen ska ändras enligt följande:

Kristalluri (**inklusive akut njurskada**) har i mycket sällsynta fall observerats hos patienter med minskad urinutsöndring, främst vid parenteral behandling. Under administrering av höga doser amoxicillin rekommenderas att adekvat vätskeintag och urinutsöndring upprätthålls för att minska risken för kristalluri. Kontrollera med jämna mellanrum att katetern inte blockeras hos patienter med urinkateter (se avsnitt **4.8** och 4.9).

- **Avsnitt 4.8 Biverkningar**

Följande biverkningar ska läggas till/ändras:

- Under organsystemet *Sjukdomar i hud och subkutan vävnad*, med frekvens ”ingen känd frekvens”: **Linjär IgA-sjukdom**
- Under organsystemet *Centrala och perifera nervsystemet* med frekvens ”ingen känd frekvens”: **Aseptisk meningit**
- Under organsystemet *Hjärtsjukdomar* med frekvens ”ingen känd frekvens”: **Kounis syndrom**
- Under organsystemet *Magtarmkanalen* med frekvens ”ingen känd frekvens”: **Läkemedelsutlöst enterokolit**
- Under organsystemet *Magtarmkanalen* med frekvens ”ingen känd frekvens”: **Akut pankreatit**

- Under organsystemet *Njur- och och urinvägssjukdomar* med frekvens ”ingen känd frekvens”:
Kristalluri (**inklusive akut njurskada**)

Bipacksedel

Avsnitt 4 Eventuella biverkningar

Tillstånd du måste vara observant på:

Allergiska reaktioner:

- hudutslag
- inflammation i blodkärl (vaskulit) som kan ses som röda eller lila upphöjda prickar på huden, men kan påverka andra delar av kroppen
- feber, ledvärk, svullna körtlar på hals, i armhålor eller i ljumskar
- svullnad, ibland av ansikte eller svalg (angioödem), som leder till andningsbesvär
- kollaps
- **Bröstmärta i samband med allergiska reaktioner, vilket kan vara ett symptom på allergiutlöst hjärtinfarkt (Kounis syndrom)**

→ Kontakta omedelbart läkare om du får något av dessa symptom. Sluta <ta><använd> [läkemedlets namn].

Inflammation i tjocktarmen

Inflammation i tjocktarmen som orsakar vattnig diarré vanligtvis med blod och slem, magont och/eller feber.

Akut inflammation i bukspottkörteln (akut pankreatit)

Om du har svår och pågående smärta i magområdet kan detta vara ett tecken på akut inflammation i bukspottkörteln.

Läkemedelsutlöst tarminflammation (enterokolit):

Läkemedelsutlöst tarminflammation har främst rapporterats hos barn som får amoxicillin/klavulansyra. Det är en särskild typ av allergisk reaktion med upprepade kräkningar som främsta symptom (1-4 timmar efter <intag> <administrering> <användning> av läkemedlet). Ytterligare symptom kan vara magont, håglöshet, diarré och lågt blodtryck.

→ Kontakta läkare så snart som möjligt för råd om du får dessa symptom

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

Kristaller i urinen **som orsakar akut njurskada**

Utslag med blåsor i form av en cirkel med en skorpa i mitten eller som ett pärlband (linjär IgA-sjukdom)

Inflammation i membranerna som omger hjärnan och ryggmärgen (aseptisk hjärnhinneinflammation)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	10 November 2022 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	04 januari 2023
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	23 februari 2023