

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for amoxicillin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af tilgængelige data fra litteraturen og spontane rapporter, herunder i nogle tilfælde med tæt tidsmæssig sammenhæng, vurderer PRAC, at der i hvert fald er en rimelig mulighed for en årsagssammenhæng mellem amoxicillin og aseptisk meningitis, Kounis-syndrom, krystaluri (herunder akut nyreskade), lægemiddelfremkaldt enterokolitis syndrom (DIES) og lineær IgA-sygdom, såvel som lægemiddelinteraktioner mellem amoxicillin og methotrexat og mellem amoxicillin og probenecid. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder amoxicillin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for amoxicillin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder amoxicillin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende amoxicillin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Indehavere af markedsføringstilladelser skal sikre, at den eksisterende produktinformation ændres (indsætning, erstatning eller sletning af teksten som relevant) for at afspejle den aftalte formulering som angivet nedenfor.

Produktresumé

• Afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Den eksisterende advarsel bør revideres som følger:

Alvorlige og til tider dødelige overfølsomhedsreaktioner (herunder **anafylaktoide-ikke-allergisk overfølsomhed** og svære kutane bivirkninger) er rapporteret hos patienter i penicillinbehandling. **Overfølsomhedsreaktioner kan også udvikle sig til Kounis-syndrom, en alvorlig allergisk reaktion, der kan føre til myokardieinfarkt (se pkt. 4.8).** Disse reaktioner forekommer oftest hos patienter med tidligere overfølsomhed over for penicillin, og hos atopiske personer. Hvis en allergisk reaktion optræder, skal behandling med amoxicillin seponeres og erstattes af anden relevant behandling.

En advarsel bør tilføjes som følger:

Lægemiddelfremkaldt enterokolitis-syndrom (DIES) er primært blevet rapporteret hos børn, der får amoxicillin (se pkt. 4.8). DIES er en allergisk reaktion med det førende symptom langvarig opkastning (1-4 timer efter lægemiddel <indtagelse> <administration> <brug>) i fravær af allergiske hud- eller luftvejssymptomer. Yderligere symptomer kan omfatte mavesmerter, diarré, hypotension eller leukocytose med neutrofili. Der har været alvorlige tilfælde, herunder progression til shock.

Den eksisterende advarsel bør revideres som følger:

Krystaluri (**herunder akut nyreskade**) er set i meget sjældne tilfælde hos patienter med nedsat urinudskillelse, især ved parenteral administration. Ved administration af høje doser amoxicillin anbefales det at opretholde tilstrækkelig væskeindtagelse og urinudskillelse for at nedsætte risikoen for udkrystallisering af amoxicillin. Hos patienter med blærekateter bør kateterets funktion kontrolleres regelmæssigt (se pkt. **4.8 og** 4.9).

• Afsnit 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Methotrexat

Penicilliner kan nedsætte udskillelsen af methotrexat og derved potentielt øge toksiciteten.

Probenecid

Samtidig brug af probenecid anbefales ikke. Probenecid nedsætter den renale tubulære sekretion af amoxicillin. Samtidig brug af probenecid kan føre til forhøjede og længerevarende serumkoncentrationer af amoxicillin.

• Afsnit 4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger skal tilføjes/ændres:

- under SOK *Hud og subkutane væv*, med hyppigheden 'ikke kendt': **Lineær IgA-sygdom**
- under SOK *Nervesystemet*, med hyppigheden 'ikke kendt': **Aseptisk meningitis**
- under SOK *Hjerte*, med hyppigheden 'ikke kendt': **Kounis-syndrom**

- under SOK *Mave-tarmkanalen*, med hyppigheden 'ikke kendt': **Lægemiddelfremkaldt enterokolitis-syndrom**
- under SOK *Nyrer og urinveje*, med hyppigheden 'ikke kendt': Krystaluri (**herunder akut nyreskade**)

- **Afsnit 4.9 Overdosering**

Følgende information skal tilføjes:

- **Der er set amoxicillinfremkaldt krystaluri, i nogle tilfælde førende til nyresvigt (se pkt. 4.4)**

Indlægsseddel

- **Afsnit 2 Det skal du vide før du får Amoxicillin**

Methotrexat (bruges til behandling af cancer og svær psoriasis), penicilliner kan nedsætte udskillelsen af methotrexat og potentielt medføre en forøgelse af bivirkninger.

Probenecid (bruges til behandling af gigt), samtidig brug af probenecid kan nedsætte udskillelsen af amoxicillin og anbefales ikke.

- **Afsnit 4 Bivirkninger**

Brystsmerter i forbindelse med allergiske reaktioner, hvilket kan være et symptom på allergiudløst blodprop i hjertet (Kounis-syndrom)

Lægemiddelfremkaldt enterokolitis syndrom (DIES):

DIES er primært blevet rapporteret hos børn, der fik amoxicillin. Det er en særlig form for allergisk reaktion med det førende symptom, der er langvarig opkastning (1-4 timer efter lægemiddel <indtagelse> <administration> <brug>). Andre symptomer kan omfatte mavesmerter, søvnliggende sløvhedstilstand, diarré og lavt blodtryk.

Krystaller i urinen **førende til akut nyreskade**

Udslæt med blærer arrangeret i en cirkel med central skorpedannelse eller som en perlerække (lineær IgA-sygdom)

Betændelse i den beskyttende hinde, der omgiver hjernen og rygmarven (aseptisk meningitis)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde november 2022
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	04/01/2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	23/02/2023