

## **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 dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med tanke på tillgängliga data gällande risker från litteraturen och spontana rapporter inklusive vissa fall med nära tidsmässigt samband, anser PRAC att ett orsakssamband är åtminstone rimligt mellan amoxicillin och aseptisk meningit, Kounis syndrom, kristalluri (inklusive akut njurskada), läkemedelsutlöst enterokolit och linjär IgA-sjukdom, såväl som läkemedelsinteraktioner mellan amoxicillin och metotrexat och mellan amoxicillin och probenecid. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för amoxicillininnehållande produkter 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 anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller amoxicillin 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 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~~ ~~icke-allergisk~~ ~~överkänslighet~~ 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 amoxicillinbehandlingen avbrytas och lämplig alternativ behandling sättas in.

En varning ska läggas till enligt följande:

**Läkemedelsutlöst enterokolit har rapporterats främst hos barn som får amoxicillin (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 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### **Metotrexat**

**Penicilliner kan minska utsöndringen av metotrexat och därmed öka risken för toxicitet.**

### **Probenecid**

**Samtidig användning av probenecid rekommenderas ej. Probenecid minskar utsöndringen av amoxicillin i njurtubuli. Samtidig användning av probenecid kan leda till högre serumkoncentrationer av amoxicillin under längre tid.**

- **Avsnitt 4.8 Biverkningar**

Följande biverkningar ska läggas till:

- 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 *Njur- och och urinvägssjukdomar* med frekvens ”ingen känd frekvens”: Kristalluri (inklusive akut njurskada)
- Avsnitt 4.9 Överdoser

Följande information ska läggas till:

- Amoxicillinkristaller i urinen, ibland ledande till njursvikt, har observerats (se avsnitt 4.4).

## Bipacksedel

- Avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du tar Amoxicillin

Metotrexat (används för cancerbehandling och vid svår psoriasis), penicilliner kan minska utsöndringen av metotrexat, vilket kan leda till en ökning av biverkningar.

Probenecid (används för att behandla gikt), samtidig användning av probenecid kan minska utsöndringen av amoxicillin och rekommenderas inte.

- Avsnitt 4 Eventuella biverkningar

Bröstmärta i samband med allergiska reaktioner, vilket kan vara ett symptom på allergiutlöst hjärtinfarkt (Kounis syndrom)

Läkemedelsutlöst tarminflammation (enterokolit):

Läkemedelsutlöst tarminflammation har främst rapporterats hos barn som får amoxicillin. 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.

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 membran 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:                                                                                           | November 2022 CMD(h)-möte |
| Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:                                | 4 januari 2023            |
| Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet<br>(inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning): | 23 februari 2023          |