

Amsterdam, 10 November 2022
EMA/CMDh/834429/2022
Co-ordination group for Human Use (CMDh)
PSUSA/00000187/202203

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance: amoxicillin

Nationally authorised Medicinal products: See PRAC PSUR Assessment Report

Basis for recommendation

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holders for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR Assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above-referred active substance.

The evaluation procedure started on 30 June 2022.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisations for the medicinal products containing the above-referred active substance, concerning the following changes:
 - Update of sections 4.4 and 4.8 of the SmPC to add the adverse reaction “Kounis syndrome” with a frequency “not known” and a warning/precaution regarding the associated symptoms and potential seriousness of the reaction. The Package leaflet is updated accordingly.
 - Update of sections 4.4 and 4.8 of the SmPC to add the adverse reaction “drug-induced enterocolitis syndrome” with a frequency “not known” and a warning/precaution regarding the associated symptoms and potential seriousness of the reaction. The Package leaflet is updated accordingly.
 - Update of sections 4.4, 4.8 and 4.9 of the SmPC to amend the currently included adverse reaction term “crystalluria” to add “acute renal injury”. The Package leaflet is updated accordingly.
 - Update of section 4.5 to add the drug-drug interactions between amoxicillin and methotrexate and between amoxicillin and probenecid. The Package leaflet is updated



accordingly.

- Update of section 4.8 of the SmPC to add the adverse reactions “linear IgA disease” and “aseptic meningitis” with a frequency “not known”. The Package leaflet is updated accordingly.

The Icelandic, of Liechtenstein and the Norwegian CMDh members agree with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.
3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above-referred active substance are set out in Annex II.
4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing amoxicillin not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to the European Commission, to Member States, to Iceland, Liechtenstein and Norway, and to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Amoxicillin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf Grundlage der verfügbaren Daten zu Risiken aus der Literatur sowie aus Spontanberichten einschließlich einiger Fälle, die in einem engen zeitlichen Zusammenhang stehen, ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Amoxicillin und aseptischer Meningitis, Kounis-Syndrom, Kristallurie (einschließlich akuter Nierenschädigung), arzneimittelbedingtem Enterokolitissyndrom (DIES) und linearer IgA-Erkrankung, sowie bezüglich Arzneimittel-Wechselwirkungen zwischen Amoxicillin und Methotrexat und zwischen Amoxicillin und Probenecid zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen der Arzneimittel, die Amoxicillin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Amoxicillin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Amoxicillin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Amoxicillin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Die Zulassungsinhaber stellen sicher, dass die bestehenden Produktinformationen so geändert werden (Einfügen, Ersetzen oder Streichung des Textes), dass sie den vereinbarten Wortlaut wie unten angegeben widerspiegeln.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- **Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Der bestehende Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

Bei Patienten, die mit Penicillinen behandelt wurden, wurden schwerwiegende und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich **anaphylaktoider nicht allergischer Überempfindlichkeit** und schwerer kutaner Reaktionen) beschrieben.

Überempfindlichkeitsreaktionen können auch zum Kounis-Syndrom führen, einer schweren allergischen Reaktion, die einen Myokardinfarkt zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.8).

Personen mit einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Penicilline in der Vorgeschichte und atopische Personen tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen. Sollte es zu einer allergischen Reaktion kommen, muss die Therapie mit Amoxicillin beendet und eine geeignete Alternativ-Therapie begonnen werden.

Ein Warnhinweis sollte wie folgt ergänzt werden:

Das arzneimittelbedingte Enterokolitisyndrom (DIES) wurde hauptsächlich bei Kindern berichtet, die Amoxicillin erhalten haben (siehe Abschnitt 4.8). DIES ist eine allergische Reaktion mit dem Leitsymptom anhaltenden Erbrechens (1-4 Stunden nach der <Einnahme> <Verabreichung> <Anwendung> des Arzneimittels) bei einem Fehlen von allergischen Haut- oder Atemwegssymptomen. Weitere Symptome können Bauchschmerzen, Diarrhö, Hypotonie oder Leukozytose mit Neutrophilie sein. Es sind schwere Fälle inklusive einer Progression bis hin zum Schock aufgetreten.

Der bestehende Warnhinweis sollte wie folgt überarbeitet werden:

Bei Patienten mit verminderter Harnausscheidung wurde in sehr seltenen Fällen eine Kristallurie (**einschließlich akuter Nierenschädigung**) beobachtet, und zwar vorwiegend unter einer parenteralen Therapie. Während der Anwendung hoher Amoxicillin-Dosen ist auf eine adäquate Flüssigkeitszufuhr und Harnausscheidung zu achten, um das Risiko für eine Amoxicillin-Kristallurie zu verringern. Bei Patienten mit Blasenkatheter ist die Durchgängigkeit des Katheters regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt **4.8 und** 4.9).

- **Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Methotrexat

Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat vermindern, was zu einer potenziellen Erhöhung der Toxizität führen kann.

Probenecid

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid wird nicht empfohlen. Probenecid vermindert die renale tubuläre Sekretion von Amoxicillin. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid kann zu erhöhten und verlängerten Blutspiegeln von Amoxicillin führen.

- **Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen**

Die folgenden Nebenwirkungen sollten hinzugefügt werden:

- unter der Systemorganklasse *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*, mit der Häufigkeit "nicht bekannt": **lineare IgA-Erkrankung**
- unter der Systemorganklasse *Erkrankungen des Nervensystems*, mit der Häufigkeit "nicht bekannt": **aseptische Meningitis**
- unter der Systemorganklasse *Herzerkrankungen*, mit der Häufigkeit "nicht bekannt": **Kounis-Syndrom**
- unter der Systemorganklasse *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*, mit der Häufigkeit "nicht bekannt": **arzneimittelbedingtes Enterokolitissyndrom**
- unter der Systemorganklasse *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*, mit der Häufigkeit "nicht bekannt": Kristallurie (**einschließlich akuter Nierenschädigung**)
- **Abschnitt 4.9 Überdosierung**

Die folgende Information sollte hinzugefügt werden:

- **Amoxicillin-Kristallurie, die in einigen Fällen zu Nierenversagen führte, wurde beobachtet (siehe Abschnitt 4.4)**

Packungsbeilage

- **Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] beachten?**

Unterabschnitt „<Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] zusammen mit anderen Arzneimitteln“

Penicilline können die Ausscheidung von Methotrexat (angewendet zur Behandlung von Krebs und schwerer Schuppenflechte) verringern, was zu einer möglichen Zunahme der Nebenwirkungen führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid (angewendet zur Behandlung von Gicht) kann die Ausscheidung von Amoxicillin verringern und wird nicht empfohlen.

- **Abschnitt 4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Brustschmerzen im Zusammenhang mit allergischen Reaktionen, die ein Symptom eines allergisch bedingten Herzinfarktes sein können (Kounis-Syndrom)

Arzneimittelbedingtes Enterokolitissyndrom (DIES):

DIES wurde hauptsächlich bei Kindern berichtet, die Amoxicillin erhalten haben. Es handelt sich um eine bestimmte Art von allergischer Reaktion mit dem Leitsymptom anhaltenden Erbrechens (1-4 Stunden nach der <Einnahme> <Verabreichung> <Anwendung> des Arzneimittels). Weitere Symptome können Bauchschmerzen, Lethargie, Durchfall und niedriger Blutdruck sein.

Kristalle im Urin, die zu einer akuten Nierenschädigung führen

Ausschlag mit kreisförmig angeordneten Bläschen mit zentraler Verkrustung oder ähnlich einer Perlenkette (lineare IgA-Krankheit)

Entzündung der Häute, die das Gehirn und das Rückenmark umgeben (aseptische Meningitis)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2022
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	04.01.2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	23.02.2023