

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para amoxicilina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre los riesgos procedentes de la bibliografía y las notificaciones espontáneas incluyendo en algunos casos una estrecha relación temporal, el PRAC considera que hay al menos una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre amoxicilina y meningitis aséptica, síndrome de Kounis, cristaluria (incluyendo lesión renal aguda), síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES) y enfermedad por IgA lineal, así como interacciones farmacológicas entre amoxicilina y metotrexato y entre amoxicilina y probenecid. El PRAC concluyó que la información de producto de los medicamentos que contienen amoxicilina debe modificarse en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para amoxicilina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen amoxicilina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen amoxicilina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Los titulares de las autorizaciones de comercialización (TACs) se asegurarán de que se modifique la información de producto existente (inserción, reemplazo o eliminación de texto según corresponda) para reflejar la redacción acordada a continuación:

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- **Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La advertencia existente se debe modificar de la siguiente manera:

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves y, a veces, mortales (incluyendo reacciones **anafilactoides** hipersensibilidad no alérgica y reacciones adversas cutáneas graves), en pacientes tratados con penicilinas. **Las reacciones de hipersensibilidad también pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio (ver sección 4.8).** Estas reacciones suelen ocurrir en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las penicilinas y en pacientes atópicos. Si ocurriera una reacción alérgica, se debe suprimir el tratamiento con amoxicilina y establecer una terapia alternativa adecuada.

Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera:

Se ha notificado síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES) principalmente en niños que reciben amoxicilina (ver sección 4.8). DIES es una reacción alérgica con el síntoma principal de vómitos prolongados (de 1 a 4 horas después de <tomar> <administrar> <usar> el medicamento) en ausencia de síntomas alérgicos en la piel o respiratorios. Otros síntomas pueden incluir dolor abdominal, diarrea, hipotensión o leucocitosis con neutrofilia. Ha habido casos graves que incluyen progresión a shock.

La advertencia existente se debe modificar de la siguiente manera:

En muy raras ocasiones, se ha observado cristaluria (**incluyendo lesión renal aguda**) en pacientes con diuresis reducida, predominantemente con la terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina se aconseja mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, a fin de reducir la posibilidad de aparición de cristaluria a causa de la amoxicilina. En pacientes con catéteres en la vejiga se debe realizar un control periódico para comprobar la permeabilidad del catéter (ver **secciones 4.8 y 4.9**).

- **Sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Metotrexato

Las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato causando un potencial aumento en su toxicidad.

Probenecid

No se recomienda el uso concomitante de probenecid. Probenecid disminuye la secreción tubular renal de amoxicilina. El uso concomitante de probenecid puede producir un aumento y prolongación de los niveles plasmáticos de amoxicilina.

- **Sección 4.8 Reacciones adversas**

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas:

- debajo de la clasificación por órganos y sistemas *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo,*

con frecuencia "no conocida": **enfermedad por IgA lineal**

- debajo de la clasificación por órganos y sistemas *Trastornos del sistema nervioso*, con frecuencia "no conocida": **meningitis aséptica**
 - debajo de la clasificación por órganos y sistemas *Trastornos cardíacos*, con frecuencia "no conocida": **síndrome de Kounis**
 - debajo de la clasificación por órganos y sistemas *Trastornos gastrointestinales*, con frecuencia "no conocida": **síndrome de enterocolitis inducido por fármaco**
 - debajo de la clasificación por órganos y sistemas *Trastornos renales y urinarios* con frecuencia "no conocida": cristaluria (**incluyendo lesión renal aguda**)
- **Sección 4.9 Sobredosis**

Se debe añadir la siguiente información:

Se ha observado cristaluria debido a la amoxicilina que en algunos casos ha provocado fallo renal (ver sección 4.4).

Prospecto

- **Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar amoxicilina**

Metotrexato (medicamento empleado para tratar el cáncer y psoriasis grave), las penicilinas pueden reducir la excreción de metotrexato y causar un aumento potencial de los efectos adversos.

Probenecid (usado para tratar la gota), el uso concomitante de probenecid puede reducir la excreción de amoxicilina y no se recomienda.

- **Sección 4. Posibles efectos adversos**

Dolor en el pecho en el contexto de reacciones alérgicas, que puede ser un síntoma de infarto cardíaco desencadenado por alergia (síndrome de Kounis).

Síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES):

Se ha notificado DIES principalmente en niños que reciben amoxicilina. Es un cierto tipo de reacción alérgica con el síntoma principal de vómitos repetitivos (de 1-4 horas después de <tomar> <administrar> <usar> el medicamento). Otros síntomas pueden incluir dolor abdominal, letargia, diarrea y presión arterial baja.

Cristales en la orina **que provocan una lesión renal aguda.**

Erupción con ampollas dispuestas en círculo con costra central o como un collar de perlas (enfermedad por IgA lineal).

Inflamación de las membranas que envuelven el cerebro y la médula espinal (meningitis aséptica).

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de noviembre 2022
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	04/01/2023
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	23/02/2023