

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/clavulánico, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles procedentes de la bibliografía y las notificaciones espontáneas incluyendo en algunos casos una estrecha relación temporal, una retirada y/o una reexposición positiva, el PRAC considera que hay al menos una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre amoxicilina/clavulánico y “enfermedad por IgA lineal”, “meningitis aséptica”, “síndrome de Kounis”, “pancreatitis aguda”, “síndrome de enterocolitis inducido por fármaco” y “cristaluria (incluyendo lesión renal aguda)”. El PRAC concluyó que la información de producto de los medicamentos que contienen amoxicilina/clavulánico debe modificarse en consecuencia.

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

Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para amoxicilina/clavulánico, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen amoxicilina/clavulánico 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/clavulánico 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 (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas graves) y a veces mortales, 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/ácido clavulánico y utilizar una terapia alternativa.

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/clavulánico (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 4.8 Reacciones adversas**

Se deben añadir/modificar 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 gastrointestinales*, con frecuencia "no conocida": **pancreatitis aguda**
- debajo de la clasificación por órganos y sistemas *Trastornos renales y urinarios* con frecuencia "no conocida": **Cristaluria (incluyendo lesión renal aguda)**

Prospecto

• Sección 4. Posibles efectos adversos

Síntomas a los que debe estar atento

Reacciones alérgicas:

- erupción cutánea
- inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede aparecer como puntos rojos o morados en la piel, pero que puede afectar a otras partes del cuerpo
- fiebre, dolor de articulaciones, glándulas inflamadas en el cuello, axilas o ingles
- hinchazón, a veces de la cara o garganta (angioedema), que causa dificultad para respirar
- colapso
- **dolor en el pecho en el contexto de reacciones alérgicas, que puede ser un síntoma de infarto cardíaco desencadenado por alergia (síndrome de Kounis).**

→ Contacte con su médico inmediatamente si sufre cualquiera de estos síntomas. Deje de tomar [Nombre del producto].

Inflamación del intestino grueso

Inflamación del intestino grueso, que causa diarrea acuosa, generalmente con sangre y moco, dolor de estómago y/o fiebre.

Inflamación aguda del páncreas (pancreatitis aguda)

Si tiene dolor intenso y continuo en el área del estómago, esto podría ser un signo de pancreatitis aguda.

Síndrome de enterocolitis inducido por fármaco (DIES):

Se ha notificado DIES principalmente en niños que reciben amoxicilina/clavulánico. 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.

→ Contacte con su médico inmediatamente, si sufre cualquiera de estos síntomas.

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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 10 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