

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per amoxicillina/clavulanato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili dalla letteratura e delle segnalazioni spontanee che includono in alcuni casi una stretta relazione temporale, un dechallenge e/o un rechallenge positivo, il PRAC considera che una relazione causale tra amoxicillina/clavulanato e “malattia da IgA lineari”, “meningite asettica”, "Sindrome di Kounis", "pancreatite acuta", "sindrome enterocolitica indotta da farmaco " e "cristalluria (compreso danno renale acuto)" sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni dei prodotti contenenti amoxicillina/clavulanato dovrebbero essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su amoxicillina/clavulanato il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti amoxicillina/clavulanato sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti amoxicillina/clavulanato come riportato nell'elenco EURD fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Marketing authorisation holders, MAHs) garantiscono che le informazioni sul prodotto esistenti siano modificate (inserimento, sostituzione o eliminazione del testo a seconda dei casi) per riflettere la dicitura concordata come indicato di seguito.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- **Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'avvertenza attuale deve essere modificata come segue:

Reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (incluse reazioni avverse anafilattoidi e cutanee severe) sono state riportate in pazienti in terapia con penicillina. **Le reazioni di ipersensibilità possono anche evolvere nella sindrome di Kounis, una grave reazione allergica che può provocare infarto del miocardio (vedere paragrafo 4.8).** È più probabile che queste reazioni si verifichino in individui con una storia di ipersensibilità alla penicillina e in individui atopici. Se si verifica una reazione allergica, la terapia con amoxicillina/acido clavulanico deve essere interrotta e deve essere istituita un'appropriata terapia alternativa.

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

La sindrome enterocolitica indotta da farmaco (DIES) è stata segnalata principalmente in bambini che assumevano amoxicillina/clavulanato (vedere paragrafo 4.8). La DIES è una reazione allergica con il sintomo principale di vomito prolungato (1-4 ore dopo <assunzione> <somministrazione> <uso>) in assenza di sintomi allergici cutanei o respiratori. Ulteriori sintomi potrebbero comprendere dolore addominale, diarrea, ipotensione o leucocitosi con neutrofilia. Si sono verificati casi severi, inclusa la progressione allo shock.

L'avvertenza attuale deve essere modificata come segue:

Nei pazienti con ridotta produzione di urina, è stata osservata molto raramente cristalluria (**incluso danno renale acuto**), principalmente con la terapia parenterale. Durante la somministrazione di dosi elevate di amoxicillina, è consigliabile mantenere un'adeguata assunzione di liquidi e diuresi al fine di ridurre la possibilità di cristalluria da amoxicillina. Nei pazienti con cateteri vescicali, deve essere mantenuto un controllo regolare della pervietà (vedere paragrafi **4.8 e 4.9**).

- **Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati devono essere aggiunti/rivisti:

- sotto la *Classificazione Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*, con frequenza “non nota”: **Malattia da IgA lineari**
- sotto la *Classificazione Patologie del sistema nervoso*, con frequenza “non nota”: **Meningite asettica**
- sotto la *Classificazione Patologie cardiache*, con frequenza “non nota”: **Sindrome di Kounis (vedere paragrafo 4.4)**
- sotto la *Classificazione Patologie gastrointestinali*, con frequenza “non nota”: **Sindrome enterocolitica indotta da farmaco**

- sotto la *Classificazione Patologie gastrointestinali*, con frequenza “non nota”: **Pancreatite acuta**
- sotto la *Classificazione Patologie renali e urinarie* con frequenza “non nota”: **Cristalluria (compreso danno renale acuto)**

Foglio illustrativo

- **Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati**

Condizioni a cui prestare attenzione

Reazioni allergiche:

- eruzione cutanea
- infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite) che può essere visibile come macchie in rilievo rosse o viola sulla pelle, ma può interessare altre parti del corpo
- febbre, dolore articolare, gonfiore delle ghiandole del collo, dell'ascella o dell'inguine
- gonfiore, a volte del viso o della gola (angioedema), che causa difficoltà di respirazione
- collasso
- **dolore toracico nel contesto di reazioni allergiche, che può essere un sintomo di infarto cardiaco scatenato da allergia (sindrome di Kounis)**

→ Contatti immediatamente il medico se si manifesta uno qualsiasi di questi sintomi. Smetta di <prendere><usando> [Nome di fantasia].

Infiammazione dell'intestino crasso

Infiammazione dell'intestino crasso, che causa diarrea acquosa solitamente accompagnata da sangue e muco, mal di stomaco e/o febbre.

Infiammazione acuta del pancreas (pancreatite acuta)

Se lei ha un dolore intenso e persistente nella zona dello stomaco, questo potrebbe essere un segno di pancreatite acuta.

Sindrome enterocolitica indotta da farmaco (DIES):

La DIES è stata segnalata principalmente nei bambini trattati con amoxicillina/clavulanato. È un certo tipo di reazione allergica con il sintomo principale di vomito ripetitivo (1-4 ore dopo l'<assunzione> <somministrazione> <uso> del farmaco). Ulteriori sintomi potrebbero comprendere dolore addominale, letargia, diarrea e bassa pressione sanguigna.

→ Contatti il suo medico il prima possibile per un consiglio, se si manifestano questi sintomi

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Cristalli nelle urine **che portano a danno renale acuto**

Eruzione cutanea con vescicole disposte a cerchio con crosta centrale o come un filo di perle (malattia da IgA lineari)

Infiammazione delle membrane che circondano il cervello e il midollo spinale (meningite asettica)

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh del 10 Novembre 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	4 Gennaio 2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	23 Febbraio 2023