

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para amoxicilina, as conclusões científicas são as seguintes:

Considerando os dados de risco disponíveis na literatura, notificações espontâneas incluindo alguns casos de relação temporal próxima, o PRAC considera que uma relação causal entre amoxicilina e meningite asséptica, síndrome de Kounis, cristalúria (incluindo lesão renal aguda), síndrome de enterocolite induzida por fármacos (DIES) e doença IgA linear, bem como as interações fármaco-fármaco entre amoxicilina e metotrexato e entre amoxicilina e probenecida são, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento para medicamentos que contêm amoxicilina deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a amoxicilina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) amoxicilina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm amoxicilina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

## **Anexo II**

### **Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

**Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo** (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Os TAIM devem garantir que a informação do medicamento atual está alterada (inserções, reposições ou deleções de texto como apropriado) de forma a refletir o texto abaixo acordado.

#### **Resumo das Características do Medicamento**

- **Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A advertência em vigor deve ser revista da seguinte forma:

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (incluindo reações cutâneas graves e ~~hipersensibilidade não alérgica~~ **anafilactoides**) em doentes em terapêutica com penicilina. **Reações de hipersensibilidade podem também progredir para síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode resultar em infarto do miocárdio (ver secção 4.8).** Estas reações têm maior probabilidade de ocorrência em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e em indivíduos atópicos. Se ocorrer uma reação alérgica, a terapêutica com amoxicilina deve ser suspensa e deve ser instituída terapêutica alternativa apropriada.

Uma advertência deve ser adicionada da seguinte forma:

**Foi notificada síndrome de enterecolite induzida por fármacos (DIES) maioritariamente em crianças em tratamento com amoxicilina (ver secção 4.8). A DIES é uma reação alérgica cujo principal sintoma é o vômito prolongado (1-4 horas após <toma> <administração> <uso> do fármaco) na ausência de sintomas de alergia na pele ou respiratórios. Outros sintomas podem incluir dor abdominal, diarreia, hipotensão ou leucocitose com neutrofilia. Têm existido casos graves incluindo progressão para choque.**

A advertência em vigor deve ser revista da seguinte forma:

Em doentes com baixo débito urinário, observou-se muito raramente cristalúria (**incluindo lesão renal aguda**), predominantemente com a terapêutica parentérica. Durante a administração de doses elevadas de amoxicilina é aconselhável a manutenção de um aporte hídrico e um débito urinário adequados, de forma a reduzir a probabilidade de cristalúria devido à amoxicilina. Em doentes algaliados, o estado do cateter deve ser verificado regularmente (ver secções **4.8 e 4.9**).

- **Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### **Metotrexato**

**As penicilinas podem reduzir a excreção de metotrexato provocando um potencial aumento da toxicidade.**

#### **Probenecida**

**Não se recomenda a administração concomitante de probenecida. A probenecida diminui a secreção tubular renal de amoxicilina. O uso concomitante de probenecida pode resultar no aumento e prolongamento dos níveis sanguíneos de amoxicilina.**

- **Secção 4.8 Efeitos indesejáveis**

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas:

- Dentro da SOC *Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos*, com frequência ‘desconhecido’: **Doença IgA linear**
- Dentro da SOC *Doenças do sistema nervoso*, com frequência ‘desconhecido’: **Meningite asséptica**

- Dentro da SOC *Cardiopatias*, com frequência ‘desconhecido’: **Síndrome de Kounis**
- Dentro da SOC *Doenças gastrointestinais*, com frequência ‘desconhecido’: **Síndrome de enterecolite induzida por fármacos**
- Dentro da SOC *Doenças renais e urinárias*, com frequência ‘desconhecido’: **Cristalúria (incluindo lesão renal aguda)**
- **Secção 4.9 Sobredosagem**

A seguinte informação deve ser adicionada:

- **Tem sido observada cristalúria devido à amoxicilina, nalguns casos levando a insuficiência renal (ver secção 4.4).**

#### Folheto Informativo

- **Secção 2 O que precisa de saber antes de tomar Amoxicilina**

**Metotrexato (usado para o tratamento do cancro e de psoríase grave): as penicilinas podem reduzir a excreção de metotrexato causando um potencial aumento nos efeitos indesejáveis.**

**Probenecida (usada para tratamento da gota): o uso concomitante de probenecida pode reduzir a excreção de amoxicilina e não é recomendado.**

- **Secção 4 Efeitos indesejáveis possíveis**

**Dor no peito no contexto de reações alérgicas, que pode ser sintoma de enfarte do miocárdio desencadeado por alergias (síndrome de Kounis)**

**Síndrome de enterecolite induzida por fármacos (DIES):**

**A DIES tem sido notificada maioritariamente em crianças em tratamento com amoxicilina. É um certo tipo de reação alérgica cujo principal sintoma é o vómito repetitivo (1-4 horas após <toma> <administração> <uso> do fármaco). Outros sintomas podem incluir dor abdominal, letargia, diarreia e baixa pressão sanguínea.**

Cristais na urina **que podem levar a lesão renal aguda.**

**Erupção cutânea com bolhas dispostas em círculo com crosta central ou como uma cadeia de pérolas (doença IgA linear)**

- **Inflamação das membranas que envolvem o cérebro e a espinhal medula (meningite asséptica)**

**Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de novembro/2022
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	04/01/2023
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	23/02/2023