

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/clavulanato, as conclusões científicas são as seguintes:

Considerando os dados disponíveis na literatura e notificações espontâneas incluindo, nalguns casos, uma relação temporal próxima, um *de-challenge* e/ou *re-challenge* positivo, o PRAC considera que uma relação causal entre amoxicilina/clavulanato e “doença IgA linear”, “meningite asséptica”, “síndrome de Kounis”, “pancreatite aguda”, “síndrome de enterocolite induzida por fármacos” e “cristalúria (incluindo lesão renal aguda)” é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento para medicamentos que contêm amoxicilina/clavulanato 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/clavulanato, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) amoxicilina/clavulanato 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/clavulanato 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 adversas graves e 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 enfarte do miocárdio (ver secção 4.8).** Estas reações têm maior probabilidade de ocorrerem em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e em indivíduos atópicos. No caso de ocorrer uma reação alérgica, a terapêutica com amoxicilina/ácido clavulânico deve ser suspensa e 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/clavulanato (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 4.8 Efeitos indesejáveis**

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas/revistas:

- 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 gastrointestinais*, com frequência ‘desconhecido’: **Pancreatite aguda**
- Dentro da SOC *Doenças renais e urinárias*, com frequência ‘desconhecido’: **Cristalúria (incluindo lesão renal aguda)**

Folheto Informativo

- **Secção 4 Efeitos indesejáveis possíveis**

Os sinais a que deve estar atento incluem

Reações alérgicas:

- erupção da pele
- inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite) que pode ter sinais visíveis como manchas elevadas vermelhas ou púrpuras na pele, mas que podem afetar outras partes do corpo
- febre, dores articulares, glândulas inflamadas no pescoço, axila ou virilha
- inchaço, por vezes da face ou garganta (angioedema), que provoca dificuldade em respirar
- desmaio
- **Dor no peito no contexto de reações alérgicas que pode ser sintoma de enfarte do miocárdio desencadeado por alergias (síndrome de Kounis)**

→ Contacte um médico imediatamente se tiver algum destes sintomas. Pare de <tomar> <usar> [Invented Name].

Inflamação do intestino grosso

Inflamação do intestino grosso, provocando diarreia líquida normalmente com sangue e muco, dores no estômago e/ou febre.

Inflamação aguda do pâncreas (pancreatite aguda)

Se tiver dor grave e persistente na zona do estômago, pode ser um sinal de pancreatite aguda.

Síndrome de enterocolite induzida por fármacos (DIES):

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

→ Contacte o seu médico o mais rapidamente possível para aconselhamento se tiver estes sintomas

Frequência desconhecida (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

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