

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru amoxicilină, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din literatură privind riscurile, rapoartele spontane care includ, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, PRAC consideră că o relație cauzală între amoxicilină și meningita aseptică, sindromul Kounis, cristalurie (inclusiv afecțiuni renale acute), sindromul de enterocolită indusă de medicamente (SEIM) și boala cu IgA liniară, precum și interacțiunile medicament-medicament dintre amoxicilină și metotrexat, și dintre amoxicilină și probenecid, este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru produsele care conțin amoxicilină trebuie actualizate corespunzător.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru amoxicilină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin amoxicilină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin amoxicilină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicantii/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)

DAPP se asigură că informațiile existente despre produs sunt modificate (adăugarea, înlocuirea sau ștergerea textului, după caz) pentru a reflecta formularea convenită, după cum este prevăzut mai jos.

Rezumatul caracteristicilor produsului

- **Pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Trebuie revizuită o atenționare după cum urmează:

La pacienții în tratament cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate (incluzând **reacții anafilactice** ~~hipersensibilitate non-alergică~~ și reacții adverse cutanate severe) grave și ocazional letale. **De asemenea, reacțiile de hipersensibilitate pot evolua în sindromul Kounis, o reacție alergică gravă care poate determina apariția infarctului miocardic (vezi pct. 4.8).** Este mai probabil ca aceste reacții să apară la persoanele cu antecedente de hipersensibilitate la penicilină și la persoanele cu teren atopic. Dacă apare o reacție alergică, tratamentul cu amoxicilină trebuie întrerupt și trebuie instituit un tratament alternativ corespunzător.

O atenționare trebuie adăugată după cum urmează:

Sindromul de enterocolită indusă de medicamente (SEIM) a fost raportat în principal la copiii cărora li s-a administrat amoxicilină (vezi pct. 4.8). SEIM este o reacție alergică care are ca simptom principal vărsăturile prelungite (1-4 ore după <ingestie> <administrare> <utilizare>) în absența simptomelor alergice cutanate sau respiratorii. Alte simptome pot include dureri abdominale, diaree, hipotensiune arterială sau leucocitoză cu neutrofilie. Au existat cazuri grave, inclusiv progresia spre șoc.

Trebuie revizuită o atenționare după cum urmează:

La pacienții cu debit urinar scăzut, s-a observat foarte rar cristalurie (**incluzând afecțiuni renale acute**), mai ales în cazul tratamentului parenteral. În timpul administrării de doze mari de amoxicilină, este recomandabil să se păstreze un aport corespunzător de lichide și un debit urinar adecvat pentru a scădea posibilitatea cristaluriei cu amoxicilină. La pacienții cu sonde urinare, trebuie verificată regulat permeabilitatea sondei (vezi pct. **4.8 și** 4.9).

- **Pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Metotrexat

Penicilinele pot reduce excreția de metotrexat determinând o potențială creștere a toxicității.

Probenecid

Utilizarea concomitentă de probenecid nu este recomandată. Probenecidul scade secreția tubulară renală a amoxicilinei. Utilizarea concomitentă de probenecid poate duce la concentrații sanguine crescute și prelungite de amoxicilină.

- **Pct. 4.8 Reacții adverse**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate:

- în cadrul ASO *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*, cu frecvența ‘necunoscută’:
Boala cu IgA liniară

- în cadrul ASO *Tulburări ale sistemului nervos*, cu frecvența ‘necunoscută’: **Meningita aseptică**
- în cadrul ASO *Tulburări cardiace*, cu frecvența ‘necunoscută’: **sindromul Kounis**
- în cadrul ASO *Tulburări gastro-intestinale*, cu frecvența ‘necunoscută’: **Sindromul de enterocolită indusă de medicamente**
- în cadrul ASO *Tulburări renale și ale căilor urinare*, cu frecvența ‘necunoscută’: **Cristalurie (incluzând afecțiuni renale acute)**
- **Pct. 4.9 Supradozaj**

Următoarea informație trebuie adăugată:

- **În cazul utilizării de amoxicilină, a fost observată cristalurie, în unele cazuri ducând la insuficiență renală (vezi pct. 4.4).**

Prospect

- **Pct. 2 Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Amoxicilină**

Metotrexat (utilizat pentru a trata cancerul și psoriazisul sever), penicilinele pot reduce excreția metotrexatului, determinând o potențială creștere a reacțiilor adverse.

Probenecid (utilizat pentru tratarea gutei), utilizarea concomitentă de probenecid poate reduce excreția amoxicilinei și nu este recomandată.

- **Pct. 4 4. Reacții adverse posibile**

Durere în piept în contextul reacțiilor alergice, care poate fi un simptom al infarctului miocardic declanșat de alergie (sindrom Kounis).

Sindromul de enterocolită indusă de medicamente (SEIM):

SEIM a fost raportat în principal la copiii cărora li se administrează amoxicilină. Este un anumit tip de reacție alergică care are ca simptom principal vărsăturile repetitive (1-4 ore după <ingerare> <administrare> <utilizare>). Alte simptome pot include dureri abdominale, letargie (stare de inactivitate totală), diaree și tensiune arterială mică.

Cristale în urină **care duc la afecțiuni renale acute.**

Erupție cutanată cu vezicule dispuse în cerc, cu crustă centrală sau ca un șir de perle (boala cu IgA liniară).

Inflamația membranelor care înconjoară creierul și măduva spinării (meningită aseptică).

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Noiembrie 2022
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	4 Ianuarie 2023
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	23 Februarie 2023