

## **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/acid clavulanic, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din literatură și rapoartele spontane care includ, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, un rezultat pozitiv obținut la întreruperea și/sau reluarea administrării medicamentului, PRAC consideră că o relație cauzală între amoxicilină/acid clavulanic și “boala cu IgA liniară”, “meningita aseptică”, “sindromul Kounis”, “pancreatita acută”, “cristalurie (incluzând afecțiuni renale acute)” este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru produsele care conțin amoxicilină/acid clavulanic trebuie actualizate corespunzător.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru amoxicilină/acid clavulanic, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin amoxicilină/acid clavulanic 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/acid clavulanic 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 (prin 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 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/acid clavulanic 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/acid clavulanic (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. 4.8 Reacții adverse**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate/revizuite:

- 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 gastro-intestinale*, cu frecvența ‘necunoscută’: **Pancreatită acută**

- în cadrul ASO *Tulburări renale și ale căilor urinare*, cu frecvența ‘necunoscută’: **Cristalurie (incluzând afecțiuni renale acute)**

## Prospect

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

Afecțiuni la care trebuie să fiți atent

Reacții alergice:

- erupție pe piele
- inflamația vaselor de sânge (vasculită) care poate fi vizibilă ca pete umflate roșii sau violet pe piele, dar care poate afecta și alte părți ale corpului
- febră, durere articulară, umflarea ganglionilor de la nivelul gâtului, axilei (subsuoară) sau zonei inghinale
- umflare, uneori a feței sau gâtului (angioedem), care determină dificultăți de respirație
- colaps
- **durere în piept în contextul reacțiilor alergice, care poate fi un simptom al infarctului cardiac declanșat de alergie (sindrom Kounis)**

→ Contactați un medic imediat dacă prezentați vreunul dintre aceste simptome. Întrerupeți administrarea de [nume inventat].

### **Inflamația intestinului gros**

Inflamația intestinului gros, care provoacă diaree apoasă, de obicei însoțită de sânge și mucus, durere de stomac și/sau febră.

### **Inflamația acută a pancreasului (pancreatită acută)**

**Dacă aveți dureri severe și continue în zona stomacului, acesta ar putea fi un semn de pancreatită acută.**

### **Sindromul de enterocolită indusă de medicamente (SEIM):**

**SEIM a fost raportat în principal la copiii cărora li se administrează amoxicilină/acid clavulanic. 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.**

→ Contactați-l pe medicul dumneavoastră cât mai curând posibil pentru recomandări în cazul în care prezentați aceste simptome.

Cu frecvență necunoscută (Frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

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 10 Noiembrie 2022
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	04 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