



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017
EMA/PRAC/467482/2017
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Ny ordlyd af produktinformation – uddrag af PRAC's anbefalinger vedrørende signaler

Vedtaget på PRAC's møde 3.-6. juli 2017

Ordlyden til opdatering af produktinformationen i dette dokument er et uddrag af dokumentet "PRAC's anbefalinger om signaler", der indeholder den fulde tekst til PRAC's anbefalinger for ajourføring af produktinformationen og visse generelle retningslinjer for håndtering af signaler. Den kan ses [her](#) (kun på engelsk).

Ny tekst, der skal tilføjes i produktinformationen, er understreget. Nuværende tekst, der skal slettes, er gennemstreget.

1. Amoxicillin; amoxicillin, clavulansyre – lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (EPITT nr. 18802)

Amoxicillin

Produktresumé

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Alvorlige, til tider dødelige, overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktoide reaktioner og svære kutane bivirkninger) er rapporteret hos patienter i penicillinbehandling.

4.8. Bivirkninger

Hud og subkutant væv

Hyppighed "meget sjældne": Hudreaktioner som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, bulløs og eksfoliativ dermatitis, ~~og~~ akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.4) og lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).



Indlægsseddel

4. Bivirkninger

Meget sjældne

- andre alvorlige hudreaktioner kan omfatte ændringer i hudfarven, buler under huden, blærer, pusfyldte blærer, hudafskalning, rødme, smerter og kløe. Disse kan være forbundet med feber, hovedpine og smerter i kroppen
- influenzalignende symptomer med udslæt, feber, hævede kirtler og unormale resultater af blodprøver (herunder øget antal hvide blodlegemer (eosinofili) og leverenzymmer) (lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)).

Amoxicillin + clavulansyre

Produktresumé

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Alvorlige, til tider dødelige, overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaktoide reaktioner og svære kutane bivirkninger) er rapporteret hos patienter i penicillinbehandling.

4.8. Bivirkninger

Hud og subkutant væv

Hyppighed "ikke kendt": Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Indlægsseddel

4. Bivirkninger

Hyppighed ikke kendt

- Alvorlige hudreaktioner:
 - omfattende udslæt med blærer og afskallende hud, hovedsageligt omkring mund, næse, øjne og kønsdele (*Stevens-Johnsons syndrom*), og en mere alvorlig form, der forårsager omfattende afskalning af hud (mere end 30 % af kroppens overflade – *toksisk epidermal nekrolyse*)
 - omfattende rødt udslæt med små pusholdige blærer (*bulløs exfoliativ dermatitis*)
 - rødt, skælagtigt udslæt med hævelser under huden og blærer (*eksantematøs pustulose*)
 - influenzalignende symptomer med udslæt, feber, hævede kirtler og unormale resultater af blodprøver (herunder øget antal hvide blodlegemer (eosinofili) og leverenzymmer) (lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))

2. Ciprofloxacin; meropenem – uforlidelighed, der fører til mulig udfældning ved samtidig intravenøs indgivelse (EPI TT nr. 18790)

For ciprofloxacin infusionsvæske, opløsninger

Produktresumé

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Medmindre forlideligheden med andre opløsninger/lægemidler er bekræftet, skal infusionsvæske, opløsningen altid indgives separat. De visuelle tegn på uforlidelighed er f.eks. udfældning, uklarheder og misfarvning.

Der er uforlidelighed med alle infusionsvæske, opløsninger/lægemidler, som er fysisk eller kemisk ustabile ved opløsningernes pH (f.eks. penicilliner og heparinopløsninger), specielt i kombination med opløsninger, som er justeret til en basisk pH (ciprofloxacin-opløsningernes pH: 3,9-4,5).

For meropenem infusionsvæske, opløsninger

Produktresumé

6.2. Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

3. Darbepoetin alfa; epoetin alfa; epoetin beta; epoetin theta; epoetin zeta; methoxypolyethylenglycol-epoetin beta – svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (EPITT nr. 18846)

Produktresumé

For alle epoetiner – 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller fatale, er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling. Der er observeret flere svære tilfælde med langtidsvirkende epoetiner.

Ved ordineringen bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på sådanne reaktioner, skal <lægemidlets navn> straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes.

Hvis patienten har udviklet en svær kutan bivirkning såsom SJS eller TEN på grund af brugen af <lægemidlets navn>, må behandling med <lægemidlets navn> ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

For alle epoetiner undtagen darbepoetin alfa og methoxypolyethylenglycol-epoetin beta:

4.8. Bivirkninger – underpunktet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger":

Svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller fatale, er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling (se pkt. 4.4).

For darbepoetin alfa:

4.8. Bivirkninger – tabel over bivirkninger – både for patienter med kronisk nyresvigt og for kræftpatienter:

Hud og subkutant væv – (hyppighed ikke kendt) – SJS/TEN, erythema multiforme, blærer, hudeksfoliering*

Bemærkning under tabellen: *Se punktet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor og pkt. 4.4

4.8. Bivirkninger – underpunktet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger":

Svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelige, er blevet rapporteret (se pkt. 4.4).

Indlægsseddel

For alle epoetiner

Punktet "Advarsler og forsigtighedsregler" – Vær særligt forsigtig med <lægemidlets navn>:

Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling.

SJS/TEN kan i begyndelsen vise sig som rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder, ofte med blærer centralt på kroppen. Der kan også opstå sår i mund, hals, næse, kønsorganer og øjne (røde og hævede øjne). Disse alvorlige hududslæt kommer ofte efter feber og/eller influenzalignende symptomer. Udslættet kan udvikle sig til udbredt afskalning af huden og livstruende komplikationer.

Hvis du udvikler et alvorligt udslæt eller får andre af disse hudsymptomer, skal du stoppe med at tage <lægemidlets navn> og straks kontakte din læge eller søge lægehjælp.

Punktet "Bivirkninger"

Alvorligt hududslæt, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling. Det kan vise sig som rødlige, målskivelignende pletter eller runde områder, ofte med blærer centralt på kroppen, hudafskalning samt sår i mund, hals, næse og på kønsorganer og øjne, og det kan komme efter feber og influenzalignende symptomer. Stop med at bruge <lægemidlets navn>, hvis du udvikler disse symptomer, og kontakt straks din læge eller søg lægehjælp. Se også pkt. 2.

4. Fulvestrant – anafylaktisk reaktion (EPITT nr. 18832)

Produktresumé

4.8. Bivirkninger

Immunsystemet

Hyppighed "almindelige": Overfølsomhedsreaktioner

Hyppighed "ikke almindelige": Anafylaktiske reaktioner

Indlægsseddel

4. Bivirkninger

Du kan have behov for omgående lægebehandling, hvis du får en af følgende bivirkninger:

- Allergiske reaktioner (overfølsomhed), der kan omfatte hævelser i ansigt, læber, tunge og/eller svælg, og som kan være tegn på anafylaktiske reaktioner
- ...

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- ...
- Anafylaktiske reaktioner

5. Intravenøse (IV) væsker, som indeholder elektrolytter og/eller kulhydrater – hyponatræmi (EPITT nr. 18631)

Ordlyden nedenfor skal tilpasses for de enkelte lægemidler, og derfor skal den type ændring, der skal indsendes, aftales med den relevante nationale kompetente myndighed (NCA) inden indsendelsen.

Produktresumé (SmPC) for væsker, der indeholder glukose

Justeringerne er baseret på det eksisterende produktresumé for en IV-væske med 5 % glukose. Derfor kan det for andre glukoseholdige lægemidler i denne kategori (dvs. B05BA03 (kulhydrater) og B05BB02 (elektrolytter med kulhydrater)) være nødvendigt at tilpasse justeringerne af produktresuméet og medtage dem i det aktuelle produktresumé for det pågældende lægemiddel – på en sådan måde, at essensen af de påkrævede justeringer bevares.

4.2. Dosering og administration

Det kan være nødvendigt at monitorere væskebalance, serumglukose, serumnatrium og andre elektrolytter før og efter administration, navnlig hos patienter med forhøjet ikke-osmotisk vasopressinfrigivelse (syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon, SIADH) og hos patienter, som samtidig får vasopressinagonister på grund af risikoen for hyponatræmi. Monitorering af serumnatrium er særlig vigtigt for fysiologisk hypotone væsker. <Lægemidlets navn> kan blive ekstremt hypotont efter administration på grund af glukosemetabolismen i kroppen (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Intravenøse glukoseinfusioner er normalt isotoniske opløsninger. Glukoseholdige væsker kan dog blive ekstremt fysiologisk hypotone i kroppen som følge af en hurtig glukosemetabolisme (se pkt. 4.2).

Alt afhængigt af opløsningens tonicitet, infusionsmængden og -hastigheden samt patientens underliggende kliniske tilstand og evne til at metabolisere glukose kan intravenøs administration af glukose medføre elektrolytforstyrrelser, hyppigst hypo- eller hyperosmotisk hyponatræmi.

Hyponatræmi:

Patienter med ikke-osmotisk vasopressinfrigivelse (f.eks. ved akut sygdom, smerter, postoperativ stress, infektioner, forbrændinger og sygdomme i centralnervesystemet), patienter med hjerte-, lever- og nyresygdomme og patienter, som eksponeres for vasopressinagonister (se pkt. 4.5), har særlig risiko for akut hyponatræmi ved infusion af hypotone væsker.

Akut hyponatræmi kan føre til akut hyponatræmisk encephalopati (hjerneødem), som er karakteriseret ved hovedpine, kvalme, krampeanfald, letargi og opkastning. Patienter med hjerneødem har særlig risiko for svær, irreversibel og livstruende hjerneskade.

Børn, kvinder i den fødedygtige alder og patienter med nedsat hjernecompliance (f.eks. meningitis, intrakraniell blødning og cerebral kontusion) har særlig risiko for den svære og livstruende hævelse i hjernen, som akut hyponatræmi medfører.

4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, der medfører en øget vasopressineffekt

Nedenstående lægemidler øger vasopressineffekten, hvilket fører til nedsat elektrolytfri vandafgivelse fra nyrerne og øger risikoen for hospitalserhvervet hyponatræmi efter en uhensigtsmæssigt balanceret behandling med intravenøse væsker (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

- Lægemidler, der stimulerer frigivelsen af vasopressin, f.eks.:
Chlorpropamid, clofibrat, carbamazepin, vincristin, selektive serotoningenoptagelseshæmmere, 3,4-methylendioxy-N-metamfetamin, ifosamid, antipsychotics, narkotika
- Lægemidler, der forstærker virkningen af vasopressin, f.eks.:
Chlorpropamid, NSAID, cyclophosphamid
- Vasopressinanaloger, f.eks.:
Desmopressin, oxytocin, vasopressin, terlipressin

Andre lægemidler, der øger risikoen for hyponatræmi, omfatter også vanddrivende midler generelt og antiepileptika såsom oxcarbazepin.

4.6. Fertilitet, graviditet og amning

På grund af risikoen for hyponatræmi skal <lægemidlets navn> administreres med særlig forsigtighed til gravide kvinder med fødselsveer, navnlig hvis det administreres i kombination med oxytocin (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

4.8. Bivirkninger

Tabel over bivirkninger		
Systemorganklasse	Bivirkning (MedDRA-term)	Hyppighed
Metabolisme og ernæring	Hospitalserhvervet hyponatræmi**	Ikke kendt
Nervesystemet	Hyponatræmisk encephalopati**	Ikke kendt

** Hospitalserhvervet hyponatræmi kan medføre irreversibel hjerneskade og død som følge af udviklingen af akut hyponatræmisk encephalopati (se pkt. 4.2 og 4.4).

Produktresumé for IV-væsker uden glukose

Justeringerne er baseret på et eksisterende produktresumé for en IV-væske med Ringer-lactat. Derfor kan det for andre lægemidler i denne kategori (dvs. B05BB01 – elektrolytter; hypotone lægemidler) være nødvendigt at tilpasse justeringerne af produktresuméet og medtage dem i det aktuelle produktresumé for det pågældende lægemiddel – på en sådan måde, at essensen af de påkrævede justeringer bevares.

4.2. Dosering og administration

Det kan være nødvendigt at monitorere væskebalancen, serumelektrolytter og syre-base-balancen før og efter administration, navnlig hvad angår serumnatrium hos patienter med forhøjet ikke-osmotisk vasopressinfrigivelse (syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon, SIADH) og hos patienter, som samtidig får vasopressinagonister på grund af risikoen for hospitalserhvervet hyponatræmi (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

Monitorering af serumnatrium er særlig vigtigt for hypotone væsker.

<Lægemidlets navns> tonicitet: XXX

Infusionshastigheden og -mængden afhænger af alder, vægt og klinisk tilstand (f.eks. forbrændinger, kirurgi, hovedskade eller infektioner), og samtidig behandling bør bestemmes af en læge med erfaring i pædiatrisk intravenøs væskebehandling (se pkt. 4.4. og 4.8).

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Infusion af store mængder skal ske med specifik monitorering af patienter med hjerte- eller lungesvigt og af patienter med ikke-osmotisk vasopressinfrigivelse (herunder SIADH) som følge af risikoen for hospitalserhvervet hyponatræmi (se nedenfor).

Hyponatræmi

Patienter med ikke-osmotisk vasopressinfrigivelse (f.eks. ved akut sygdom, smerter, postoperativ stress, infektioner, forbrændinger og sygdomme i centralnervesystemet), patienter med hjerte-, lever- og nyresygdomme og patienter, som eksponeres for vasopressinagonister (se pkt. 4.5), har særlig risiko for akut hyponatræmi ved infusion af hypotone væsker.

Akut hyponatræmi kan føre til akut hyponatræmisk encephalopati (hjerneødem), som er karakteriseret ved hovedpine, kvalme, krampeanfald, letargi og opkastning. Patienter med hjerneødem har særlig risiko for svær, irreversibel og livstruende hjerneskade.

Børn, kvinder i den fødedygtige alder og patienter med nedsat hjernecompliance (f.eks. meningitis, intrakraniell blødning, cerebral kontusion og hjerneødem) har særlig risiko for den svære og livstruende hævelse i hjernen, som akut hyponatræmi medfører.

4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, der medfører en øget vasopressineffekt

Nedenstående lægemidler øger vasopressineffekten, hvilket fører til nedsat elektrolytfri vandafgivelse fra nyrerne og kan øge risikoen for hospitalserhvervet hyponatræmi efter en uhensigtsmæssigt balanceret behandling med intravenøse væsker (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

- Lægemidler, der stimulerer frigivelsen af vasopressin, omfatter:
Chlorpropamid, clofibrat, carbamazepin, vincristin, selektive serotoninoptagelseshæmmere, 3,4-methylendioxy-N-metamfetamin, ifosfamid, antipsychotics, narkotika

- Lægemidler, der forstærker virkningen af vasopressin, omfatter:
Chlorpropamid, NSAID, cyclophosphamid
- Vasopressinanaloger omfatter:
Desmopressin, oxytocin, vasopressin, terlipressin

Andre lægemidler, der øger risikoen for hyponatræmi, omfatter også vanddrivende midler generelt og antiepileptika såsom oxcarbazepin.

4.6. Fertilitet, graviditet og amning

På grund af risikoen for hyponatræmi skal <lægemidlets navn> administreres med særlig forsigtighed til gravide kvinder med fødselsveer, navnlig når det gælder serumnatrium, og hvis det administreres i kombination med oxytocin (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

4.8. Bivirkninger

- Hospitalserhvervet hyponatræmi*
- Akut hyponatræmisk encephalopati*

*Hospitalserhvervet hyponatræmi kan medføre irreversibel hjerneskade og død som følge af udviklingen af akut hyponatræmisk encephalopati, hvis hyppighed ikke er kendt (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

6. Prednisolon; prednison – induceret sklerodermisk nyrekrise (EPITT nr. 18888)

Berørte lægemidler: systemiske formuleringer af lægemidler, der indeholder prednisolon, og lægemidler, der indeholder prednison, i doser, som giver en systemisk koncentration svarende til over 15 mg prednisolon dagligt.

Ingen handling er påkrævet for topiske formuleringer.

Produktresumé

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sklerodermisk nyrekrise

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med systemisk sklerose, da der er observeret en øget forekomst af (muligvis fatal) sklerodermisk nyrekrise med hypertension og nedsat urinudskillelse ved en daglig dosis prednisolon på 15 mg eller derover. Blodtrykket og nyrefunktionen (S-kreatinin) bør således kontrolleres regelmæssigt. Hvis der er formodning om en nyrekrise, skal blodtrykket kontrolleres nøje.

4.8. Bivirkninger

Hyppighed ikke kendt: Sklerodermisk nyrekrise*

*Se punkt c)

Sklerodermisk nyrekrise

Forekomsten af sklerodermisk nyrekrise varierer blandt de forskellige underpopulationer. Den højeste risiko er rapporteret hos patienter med diffus systemisk sklerose. Den laveste risiko er rapporteret hos patienter med begrænset systemisk sklerose (2 %) og juvenil systemisk sklerose (1 %).

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage <lægemidlets navn>

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager <lægemidlets navn>, hvis du har:

Sklerodermi (også kendt som systemisk sklerose, en autoimmun sygdom), da daglige doser på 15 mg eller derover kan øge risikoen for en alvorlig komplikation kaldet sklerodermisk nyrekrise. Tegn på sklerodermisk nyrekrise omfatter forhøjet blodtryk og nedsat urinproduktion. Lægen kan råde dig til at få dit blodtryk og din urin kontrolleret regelmæssigt.

4. Bivirkninger

Bivirkninger, hvor hyppigheden ikke er kendt

Sklerodermisk nyrekrise hos patienter, som allerede lider af sklerodermi (en autoimmun sygdom). Tegn på sklerodermisk nyrekrise omfatter forhøjet blodtryk og nedsat urinproduktion.