



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017
EMA/PRAC/467491/2017
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nuovo testo delle informazioni sul prodotto – estratti dalle raccomandazioni del PRAC in merito ai segnali

Adottato nella riunione del PRAC del 3-6 luglio 2017

Il testo relativo alle informazioni sul prodotto contenuto in questo documento è estratto dal documento intitolato "Raccomandazioni del PRAC in merito a segnali", che contiene l'intero testo delle raccomandazioni del PRAC per l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto, insieme ad alcuni orientamenti generali sulla gestione dei segnali. Il documento è disponibile [qui](#) (soltanto in lingua inglese).

Il nuovo testo da aggiungere alle informazioni sul prodotto è sottolineato. Il testo attuale da cancellare è ~~barrato~~.

1. Amoxicillina; amoxicillina, acido clavulanico – Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (EPITT n. 18802)

Amoxicillina

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (include reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe).

4.8. Effetti indesiderati

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza "molto rara": Reazioni cutanee come eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica, dermatite bollosa ed esfoliativa, ~~e~~ pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedere paragrafo 4.4) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).



Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati

Molto raro

- altre gravi reazioni cutanee possono includere alterazioni del colore della pelle, formazione di rilievi sotto la pelle, formazione di vescicole, pustole, esfoliazione, arrossamento, dolore, prurito e desquamazione. Possono essere associati a febbre, mal di testa e dolori diffusi in tutto il corpo.
- sintomi simil-influenzali con eruzione cutanea, febbre, ghiandole gonfie e risultati anormali degli esami del sangue (inclusi aumento del numero di globuli bianchi (eosinofilia) e innalzamento degli enzimi epatici) (Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici).

Amoxicillina + acido clavulanico

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti in terapia con penicillina sono state segnalate reazioni di ipersensibilità gravi e occasionalmente fatali (incluse reazioni anafilattoidi e reazioni avverse cutanee severe).

4.8. Effetti indesiderati

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza "Non nota": Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati

Frequenza non nota

- Reazioni cutanee gravi:
 - eruzione cutanea diffusa con vescicole ed esfoliazione, in particolare intorno a bocca, naso, occhi e genitali (*sindrome di Stevens-Johnson*), e una forma più grave che determina un'esfoliazione cutanea estesa (più del 30 % della superficie corporea, *necrolisi tossica epidermica*)
 - eruzione cutanea diffusa rossa con piccole vescicole contenenti pus (*dermatite bollosa esfoliativa*)
 - eruzione cutanea rossa e squamosa con formazione di rilievi sotto la pelle e vescicole (*pustolosi esantematica*).
 - sintomi simil-influenzali con eruzione cutanea, febbre, ghiandole gonfie e risultati anormali degli esami del sangue (inclusi aumento del numero di globuli bianchi (eosinofilia) e innalzamento degli enzimi epatici) (Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici)

2. Ciprofloxacina; meropenem – Incompatibilità che può condurre a una possibile precipitazione quando co-somministrati per via endovenosa (EPITT no 18790)

Per soluzioni di ciprofloxacina per infusione

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

La soluzione per infusione deve sempre essere somministrata separatamente, a meno che non sia provata la sua compatibilità con altre soluzioni o altri medicinali. I segni visibili di incompatibilità sono ad es. precipitazione, intorbidimento e alterazione del colore.

L'incompatibilità si verifica con tutte le soluzioni o tutti i medicinali per infusione fisicamente o chimicamente instabili al pH delle soluzioni (ad es. penicilline, soluzioni epariniche), in particolare in associazione con soluzioni portate a un pH alcalino (pH delle soluzioni di ciprofloxacina: 3,9 – 4,5).

Per soluzioni di meropenem per infusione

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

3. Darbepoetina alfa; epoetina alfa; epoetina beta; epoetina teta; epoetina zeta; metossipolietilenglicole-epoetina beta – Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi tossica epidermica (TEN) (EPITT n. 18846)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Per tutte le epoetine - 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In associazione al trattamento con epoetina, sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi tossica epidermica (TEN), che possono essere fatali o rappresentare un rischio per la vita. Sono stati osservati casi più severi con epoetine a lunga durata d'azione.

Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati in merito ai segni e ai sintomi e si deve attuare un attento monitoraggio al fine di verificare potenziali reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, la somministrazione di <denominazione del prodotto> deve essere immediatamente sospesa e si dovrà prendere in considerazione un trattamento alternativo.

Se il paziente ha sviluppato una reazione cutanea severa come SJS o TEN a causa dell'uso di <denominazione del prodotto>, il trattamento con <denominazione del prodotto> non dovrà mai essere ripreso per quel paziente.

Per tutte le epoetine ad eccezione di darbepoetina alfa e metossipolietilenglicole-epoetina beta:

4.8. Effetti indesiderati – sottoparagrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate”:

In associazione al trattamento con epoetina, sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi tossica epidermica (TEN), che possono essere fatali o rappresentare un rischio per la vita (vedere paragrafo 4.4).

Per darbepoetina alfa:

4.8. Effetti indesiderati – tabella delle reazioni avverse – per pazienti con insufficienza renale cronica e pazienti oncologici:

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo – (frequenza non nota) - sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/ necrolisi tossica epidermica (TEN), eritema multiforme, formazione di vescicole, esfoliazione cutanea*

Commento sotto la tabella: *vedere il paragrafo seguente “Descrizione di reazioni avverse selezionate” e il paragrafo 4.4

4.8. Effetti indesiderati – sottoparagrafo “Descrizione di reazioni avverse selezionate”:

Sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi tossica epidermica (TEN), che possono essere fatali o rappresentare un rischio per la vita (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

Per tutte le epoetine

Paragrafo Avvertenze e precauzioni - Faccia particolare attenzione con <denominazione del prodotto>:

In associazione al trattamento con epoetina sono state segnalate reazioni cutanee gravi, incluse la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica.

Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica possono comparire inizialmente come macchie rosse a bersaglio o chiazze circolari spesso con vescicole centrali sul tronco. Possono verificarsi anche ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi (occhi rossi e gonfi). Queste eruzioni cutanee gravi sono spesso precedute da febbre e/o sintomi simil-influenzali. Le eruzioni possono progredire in esfoliazione cutanea della pelle e complicanze pericolose per la vita.

Se sviluppa un'eruzione grave o un altro di questi sintomi cutanei, smetta di prendere <denominazione del prodotto> e contatti immediatamente il medico.

Paragrafo Possibili effetti indesiderati

In associazione al trattamento con epoetina, sono state segnalate reazioni cutanee gravi, incluse la sindrome di Stevens-Johnson e la necrolisi tossica epidermica. Queste possono comparire come macchie rosse a bersaglio o chiazze circolari spesso con vescicole centrali sul tronco, esfoliazione cutanea, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi e possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali. Smetta di usare <denominazione del prodotto> se sviluppa uno di questi sintomi e contatti immediatamente il medico. Vedere anche il paragrafo 2.

4. Fulvestrant – Reazione anafilattica (EPITT n. 18832)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.8. Effetti indesiderati

Disturbi del sistema immunitario

Frequenza "Comune": Reazioni di ipersensibilità

Frequenza "Non comune": Reazioni anafilattiche

Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati

Potrebbe aver bisogno di immediato trattamento medico se nota la comparsa di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- Reazioni allergiche (ipersensibilità), incluso gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e/o della gola che possono essere i segni di reazioni anafilattiche

- ...

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- ...
- Reazioni anafilattiche

5. Soluzioni per via endovenosa (EV) contenenti elettroliti e/o carboidrati – Iponatremia (EPITT n. 18631)

Il testo seguente deve essere adattato a seconda del singolo prodotto e, pertanto, il tipo di variazione da presentare deve essere precedentemente concordato con l'Autorità Nazionale Competente (NCA).

Riassunto delle caratteristiche del prodotto per le soluzioni contenenti glucosio

Le modifiche si basano sul riassunto delle caratteristiche del prodotto esistente per una soluzione EV contenente glucosio al 5%. Di conseguenza, per altri prodotti contenenti glucosio in questa categoria (ad es. B05BA03 (carboidrati) e B05BB02 (elettroliti con carboidrati)), potrebbe essere necessario

adattare il testo del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e integrarlo nel RCP effettivo per il prodotto specifico, in modo da mantenere il senso delle modifiche.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Potrebbe essere necessario monitorare il bilancio elettrolitico, il glucosio sierico, il sodio sierico e altri elettroliti prima e durante la somministrazione, in particolare nei pazienti con aumento del rilascio non osmotico di vasopressina (sindrome della secrezione inappropriata di ormone antidiuretico, SIADH) e nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con agonisti della vasopressina, per il rischio di iponatremia.

Il monitoraggio del sodio sierico è particolarmente importante per le soluzioni fisiologicamente ipotoniche. <Denominazione del prodotto> può diventare estremamente ipotonico dopo la somministrazione, a causa della metabolizzazione del glucosio nell'organismo (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Le infusioni endovenose di glucosio sono in genere soluzioni isotoniche. Tuttavia, nell'organismo le soluzioni contenenti glucosio possono diventare estremamente ipotoniche a livello fisiologico a causa della rapida metabolizzazione del glucosio (vedere paragrafo 4.2).

A seconda della tonicità della soluzione, del volume e della frequenza di infusione e delle sottostanti condizioni cliniche del paziente, nonché della capacità di metabolizzazione del glucosio, la somministrazione per via endovenosa di glucosio può causare alterazioni elettrolitiche e soprattutto iponatremia ipo o iperosmotica.

Iponatremia:

Pazienti con rilascio non osmotico di vasopressina (ad es. nella fase acuta della malattia, dolori, stress post-operatorio, infezioni, ustioni e malattie del sistema nervoso centrale), pazienti con cardiopatie, epatopatie e nefropatie e pazienti trattati con agonisti della vasopressina (vedere paragrafo 4.5) sono particolarmente a rischio di iponatremia acuta in seguito a infusione di soluzioni ipotoniche.

L'iponatremia acuta può causare encefalopatia iponatremica acuta (edema cerebrale) caratterizzata da cefalea, nausea, crisi convulsive, letargia e vomito. I pazienti con edema cerebrale sono particolarmente a rischio di lesioni cerebrali severe, irreversibili e pericolose per la vita.

Bambini, donne in età fertile e pazienti con ridotta compliance cerebrale (ad es. meningite, sanguinamento intracranico e contusione cerebrale) sono particolarmente a rischio di edema cerebrale severo e pericoloso per la vita causato da iponatremia acuta.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che causano un aumento dell'effetto della vasopressina

Nel seguente elenco sono indicati i medicinali che aumentano l'effetto della vasopressina, causando una riduzione dell'escrezione dell'acqua libera da elettroliti renali e un aumento del rischio di iponatraemia acquisita in ospedale in seguito a un trattamento non adeguatamente bilanciato con soluzioni per via endovenosa (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

- Medicinali stimolanti il rilascio di vasopressina, ad es.:
Clorpropamide, clofibrato, carbamazepina, vincristina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, 3,4-metilenediossi-N-metamfetamina, ifosfamida, antipsicotici, narcotici

- Medicinali che potenziano l'azione della vasopressina, ad es.:
Clorpropamide, FANS, ciclofosfamide
- Analoghi della vasopressina, ad es.:
Desmopressina, ossitocina, vasopressina, terlipressina

Altri medicinali che aumentano il rischio di iponatremia includono anche diuretici in generale e antiepilettici come oxcarbazepina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

<Denominazione del prodotto> deve essere somministrato con particolare cautela nelle donne in gravidanza durante il travaglio, in particolare se somministrato in associazione con ossitocina, a causa del rischio di iponatremia (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

4.8. Effetti indesiderati

Tabella delle reazioni avverse		
Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa (termine MedDRA)	Frequenza
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iponatremia acquisita in ospedale**	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Encefalopatia iponatremica**	Non nota

** L'iponatremia acquisita in ospedale può causare lesioni cerebrali irreversibili e morte, a causa dello sviluppo di encefalopatia iponatremica acuta (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Riassunto delle caratteristiche del prodotto per soluzioni EV senza glucosio

Le modifiche si basano sul riassunto delle caratteristiche del prodotto esistenti per una soluzione EV di Ringer lattato. Di conseguenza, per gli altri prodotti di questa categoria (ad es. B05BB01 – elettroliti; prodotti ipotonici), potrebbe essere necessario adattare il testo del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e integrarlo nel RCP effettivo, in modo da mantenere il senso delle modifiche.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Potrebbe essere necessario monitorare il bilancio elettrolitico, gli elettroliti sierici e l'equilibrio acido-base prima e durante la somministrazione, con particolare attenzione al sodio sierico nei pazienti con aumento del rilascio non osmotico di vasopressina (sindrome della secrezione inappropriata di ormone antidiuretico, SIADH) e nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con agonisti della vasopressina, per il rischio di iponatremia acquisita in ospedale (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

Il monitoraggio del sodio sierico è particolarmente importante per le soluzioni ipotoniche.

Tonicità di <denominazione del prodotto>: XXX

La frequenza di infusione e il volume dipendono dall'età, dal peso, dalle condizioni cliniche (ad es. ustioni, interventi chirurgici, lesioni del capo, infezioni) e la terapia concomitante deve essere

determinata da un medico con esperienza nella terapia pediatrica con soluzioni per via endovenosa (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'infusione di volumi elevati deve essere utilizzata in condizioni di monitoraggio specifico nei pazienti con insufficienza cardiaca o polmonare e in pazienti con rilascio non osmotico di vasopressina (inclusa SIADH), per il rischio di iponatremia acquisita in ospedale (vedere sotto).

Iponatremia

Pazienti con rilascio non osmotico della vasopressina (ad es. nella fase acuta della malattia, dolori, stress post-operatorio, infezioni, ustioni e malattie del sistema nervoso centrale), pazienti con cardiopatie, epatopatie e nefropatie e pazienti trattati con agonisti della vasopressina (vedere paragrafo 4.5) sono particolarmente a rischio di iponatremia acuta in seguito a infusione di soluzioni ipotoniche.

L'iponatremia acuta può causare encefalopatia iponatremica acuta (edema cerebrale) caratterizzata da cefalea, nausea, crisi convulsive, letargia e vomito. I pazienti con edema cerebrale sono particolarmente a rischio di lesioni cerebrali severe, irreversibili e pericolose per la vita.

Bambini, donne in età fertile e pazienti con ridotta compliance cerebrale (ad es. meningite, sanguinamento intracranico, contusione ed edema cerebrale) sono particolarmente a rischio di edema cerebrale severo e pericoloso per la vita causato da iponatremia acuta.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che causano un aumento dell'effetto della vasopressina

Nel seguente elenco sono indicati medicinali che aumentano l'effetto della vasopressina, causando una riduzione dell'escrezione dell'acqua libera da elettroliti renali e possono aumentare il rischio di iponatremia acquisita in ospedale dopo un trattamento non adeguatamente bilanciato con soluzioni per via endovenosa (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

- I medicinali che stimolano il rilascio di vasopressina includono:
Clorpropamide, clofibrato, carbamazepina, vincristina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, 3,4-metilenediossi-N-metamfetamina, ifosfamide, antipsicotici, narcotici
- I medicinali medicinali che potenziano l'azione della vasopressina includono:
Clorpropamide, FANS, ciclofosfamide
- Gli analoghi alla vasopressina includono:
Desmopressina, ossitocina, vasopressina, terlipressina

Altri medicinali che aumentano il rischio di iponatremia includono anche diuretici in generale e antiepilettici come oxcarbazepina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

<Denominazione del prodotto> deve essere somministrato con particolare cautela nelle donne in gravidanza durante il travaglio, in particolare per il sodio sierico, se somministrato in associazione con ossitocina (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

4.8. Effetti indesiderati

- Iponatremia acquisita in ospedale*
- Encefalopatia iponatremica acuta*

*L'iponatremia acquisita in ospedale può causare lesioni cerebrali irreversibili e morte, a causa dello sviluppo di encefalopatia iponatremica acuta, con frequenza non nota (vedere paragrafi 4.2 4.4, 4.5).

6. Prednisolone; prednisone – Crisi renale sclerodermica indotta (EPITT n. 18888)

Medicinali interessati: formulazioni sistemiche di medicinali contenenti prednisolone e di medicinali contenenti prednisone in dosi che forniscono una concentrazione sistemica equivalente a più di 15 mg giornalieri di prednisolone

Per formulazioni topiche, non è richiesta alcuna azione.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Crisi renale sclerodermica

Si richiede cautela in pazienti con sclerosi sistemica a causa di un aumento dell'incidenza di crisi renale sclerodermica (possibilmente fatale) con ipertensione e diuresi diminuita osservate in seguito all'assunzione di una dose giornaliera pari o superiore a 15 mg di prednisolone. La pressione arteriosa e la funzione renale (creatinina s), pertanto, devono essere sottoposte a controlli regolari. In caso di sospetta crisi renale, la pressione arteriosa deve essere sottoposta a controlli accurati.

4.8. Effetti indesiderati

Frequenza "non nota": Crisi renale sclerodermica*

*vedere paragrafo c)

Crisi renale sclerodermica

Tra le diverse sottopopolazioni, l'insorgenza di crisi renali sclerodermiche varia. Il rischio più elevato è stato segnalato in pazienti con sclerosi sistemica diffusa; il rischio più basso è stato segnalato in pazienti con sclerosi sistemica limitata (2 %) e sclerosi sistemica ad esordio giovanile (1 %).

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere <denominazione del prodotto>

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere <denominazione del prodotto>, se presenta:

Sclerodermia (nota anche come sclerosi sistemica, una malattia autoimmune) poiché dosi giornaliere pari o superiori a 15 mg possono aumentare il rischio di una grave complicanza chiamata crisi renale sclerodermica. Segni di crisi renale sclerodermica includono un aumento della pressione arteriosa e una

riduzione della produzione di urina. Il medico può consigliarle di sottoporre a controlli regolari pressione arteriosa e urina.

4. Possibili effetti indesiderati

Effetti indesiderati laddove la frequenza non è nota

Crisi renale sclerodermica in pazienti già affetti da sclerodermia (una malattia autoimmune). Segni di crisi renale sclerodermica includono un aumento della pressione arteriosa e una riduzione della produzione di urina.