



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017
EMA/PRAC/487700/2017
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Anbefaling fra PRAC etter signalutredning – oppdatering av produktinformasjon

Vedtatt 3.-6. juli 2017 PRAC

Ny tekst som skal inn i produktinformasjonen er understreket. Nåværende tekst som skal slettes er gjennomstreket.

1. Amoksicillin, amoksicillin + klavulansyre – legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (EPITT nr. 18802)

Amoksicillin

Preparatomtale

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige, og i noen tilfeller fatale overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaktoide og alvorlige kutane bivirkninger) har vært rapportert hos pasienter på penicillinbehandling.

4.8. Bivirkninger

Hud- og underhudssykdommer

Frekvens 'svært sjeldne': Hudreaksjoner slik som erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, bulløs og eksfoliativ dermatitt, ~~og~~ akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.4) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

Svært sjeldne

- andre alvorlige hudreaksjoner kan være: forandringer i hudfarge, ujevnheter under huden, blemmer, puss, avskalling, rødhet, smerte, kløe og flassing. Dette kan ha sammenheng med feber, hodepine og smerter i kroppen.



- influenzalignende symptomer med utslett, feber, hovne lymfeknuter, og unormale blodprøver (inkludert økning i antall hvite blodceller (eosinofili) og leverenzymmer) (legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)).

Amoksisillin + klavulansyre

Preparatomtale

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige, og i noen tilfeller fatale overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaktoide og alvorlige kutane bivirkninger) har vært rapportert hos pasienter på penicillinbehandling.

4.8. Bivirkninger

Hud- og underhudssykdommer

Frekvens 'Ikke kjent': legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

Frekvens ikke kjent

- Alvorlige hudreaksjoner:
 - et utbredt utslett med blemmer og flassende hud, spesielt rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer (Stevens-Johnson syndrom), og en mer alvorlig form som forårsaker omfattende avskalling av huden (mer enn 30 % av kroppsoverflaten - toksisk epidermal nekrolyse)
 - utbredt rødt hudutslett med små pussholdige blemmer (bulløs eksfoliativ dermatitt)
 - et rødt, skjellet utslett med ujevnheter under huden og blemmer (eksantematøs pustulose).
 - influenzalignende symptomer med utslett, feber, hovne lymfeknuter, og unormale blodprøver (inkludert økning i antall hvite blodceller (eosinofili) og leverenzymmer) (legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)).

2. Ciprofloksacin; meropenem – Uforlikelighet som fører til mulig utfelling ved samtidig intravenøs administrering (EPITT nr. 18790)

For ciprofloksacin infusjonsvæsker

Preparatomtale

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under punkt 6.6. Med mindre kompatibilitet med andre løsninger er vist, skal infusjonsvæsken alltid administreres separat. Visuelle tegn på uforlikelighet er f.eks. utfelling, uklarhet og misfarging.

Uforlikelighet oppstår med alle infusjonsvæsker som er fysisk eller kjemisk ustabile ved løsningens pH (f.eks. penicilliner, heparinløsninger), særlig i kombinasjon med løsninger som er justert til alkalisk pH (pH for ciprofloksacinløsninger: 3,9 - 4,5).

For meropenem infusjonsvæsker

Preparatomtale

6.2. Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under punkt 6.6.

3. Darbepoetin alfa; epoetin alfa; epoetin beta; epoetin theta; epoetin zeta; metoksypolyetylenglykol-epoetin beta – Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (EPITT nr. 18846)

Preparatomtale

For alle epoetiner - 4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling. Mer alvorlige tilfeller har blitt observert med langtidsvirkende epoetiner.

Ved forskrivning bør pasientene bli informert om tegn og symptomer og behandlingen bør følges opp nøye med tanke på slike reaksjoner. Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, bør <Preparatnavn> seponeres umiddelbart og en alternativ behandling vurderes.

Hvis pasienten har utviklet en alvorlig hudreaksjon, som SJS eller TEN etter bruk av <Preparatnavn>, så må ikke behandling med <Preparatnavn> på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

For alle epoetiner unntatt darbepoetin alfa og metoksypolyetylenglykol-epoetin beta:

4.8. Bivirkninger - underavsnitt 'Beskrivelse av utvalgte bivirkninger':

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling (se pkt. 4.4).

For darbepoetin alfa:

4.8. Bivirkninger – tabell over bivirkninger – gjelder både for pasienter med kronisk nyresvikt og kreftpasienter:

Hud- og underhudssykdommer – (frekvens ikke kjent) - SJS/TEN, erythema multiforme, blemmer, hudavskalling*

Kommentar under tabellen: *se avsnitt "Beskrivelse av utvalgte bivirkninger" nedenfor og pkt. 4.4

4.8. Bivirkninger - underavsnitt 'Beskrivelse av utvalgte bivirkninger':

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert (se pkt. 4.4).

Pakningsvedlegg

For alle epoetiner

Avsnittet Advarsler og forsiktighetsregler – Utvis forsiktighet med <Preparatnavn>:

Alvorlige hudreaksjoner inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling.

Tidlige tegn på SJS/TEN er rødlige prikker eller sirkelformede flekker på overkroppen, ofte med blemmer. Sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne (røde og hovne øyne) kan også oppstå. Slike alvorlige hudutslett innledes gjerne med feber og/eller influensalignende symptomer. Utslettene kan utvikle seg til avskalling av huden over store områder og gi livstruende komplikasjoner.

Hvis du får utslett eller noen andre av disse hudsymptomene, må du slutte å ta <Preparatnavn> og kontakte legen din eller oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart.

Avsnittet Mulige bivirkninger

Alvorlige hudreaksjoner inkludert Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling. Tidlige tegn er rødlige prikker eller sirkelformede flekker på overkroppen, ofte med blemmer og avskalling av hud, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne og kan innledes med feber og influensalignende symptomer. Slutt å ta <Preparatnavn> hvis du får disse symptomene, og kontakt legen din eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart. Se også avsnitt 2.

4. Fulvestrant – Anafylaktisk reaksjon (EPITT nr. 18832)

Preparatomtale

4.8. Bivirkninger

Forstyrrelser i immunsystemet

Frekvens 'Vanlige': Hypersensitivitetsreaksjoner

Frekvens 'Mindre vanlige': Anafylaktiske reaksjoner

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

Du kan trenge medisinsk behandling straks dersom du får noen av de følgende symptomene:

- Allergiske reaksjoner (overfølsomhetsreaksjoner), inkludert hevelser i ansikt, lepper, tunge og/eller svelg som kan være tegn på alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)
- ...

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- ...
- Alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon)

5. Intravenøse (i.v.) væsker som inneholder elektrolytter og/eller karbohydrater – Hyponatremi (EPITT nr. 18631)

Ordlyden under bør tilpasses hvert enkelt produkt. Derfor bør typen endring som sendes inn avtales på forhånd med hver enkelt myndighet.

Preparatomtale (SmPC) for væsker som inneholder glukose

Endringene er basert på eksisterende SmPC for glukose 5 % i.v. væske. For andre glukoseholdige produkter i denne kategorien (dvs. B05BA03 (karbohydrater) og B05BB02 (elektrolytter)), kan det hende justeringene i SmPC må tilpasses og slås sammen i selve SmPC for det aktuelle produktet. Dette gjøres for at essensen av de nødvendige endringene blir bevart.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Det kan være nødvendig å kontrollere væskebalanse, serumglukose og –natrium, og andre elektrolytter før og under behandlingen. Dette gjelder særlig pasienter med risiko for hyponatremi, som pasienter med uhensiktsmessig høy sekresjon av antidiuretisk hormon (ADH) også kalt SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) og pasienter som samtidig behandles med vasopressin eller vasopressinanaloger.

Overvåking av serumnatrium er særlig viktig ved administrering av fysiologisk hypotone væsker. <Preparatnavn> kan etter administrering bli ekstremt hypoton på grunn av kroppens glukosemetabolisme (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Intravenøse glukoseinfusjoner er vanligvis isotoniske løsninger. I kroppen kan imidlertid glukoseholdige væsker bli ekstremt fysiologisk hypotone, på grunn av rask glukosemetabolisme (se pkt. 4.2).

Intravenøst administrert glukose kan forårsake elektrolyttforstyrrelser, og da særlig hypo- eller hyperosmotisk hyponatremi. Dette avhenger av løsningens tonisitet, infusjonsvolum og –hastighet, og pasientens underliggende kliniske tilstand og muligheten til å metabolisere glukose.

Hyponatremi:

Pasienter med økt utskillelse av vasopressin (f.eks. ved akutt sykdom, smerte, post-operativt stress, infeksjoner, brannskader, og CNS-sykdommer), pasienter med hjerte-, lever, og nyresykdommer og pasienter som får vasopressin eller vasopressinanaloger (se pkt. 4.5), er spesielt utsatt for akutt hyponatremi etter infusjon med hypoton væske.

Akutt hyponatremi kan føre til akutt hyponatremisk encefalopati (hjerneødem), med symptomer som hodepine, kvalme, anfall, letargi og oppkast. Pasienter med hjerneødem er spesielt utsatt for alvorlig, irreversibel og livstruende hjerneskade.

Barn, kvinner i fertil alder og pasienter med intrakranielle patologiske prosesser som forstyrrer autoregulering av hjeretrykket (f.eks. meningitt, intrakraniell blødning og hjernekontusjon) er spesielt utsatt for alvorlig og livstruende hjerneødem forårsaket av akutt hyponatremi.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som øker vasopressineffekten.

Pasienter som bruker noen av legemidlene listet opp nedenfor, har en økt risiko for sykehuservrevet hyponatremi ved behandling med i.v. væske. Disse legemidlene gir en økt vasopressineffekt og forårsaker dermed en redusert utskillelse av elektrolyttfritt vann via nyrene (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

- Legemidler som stimulerer utskillelse av vasopressin, f.eks.:
Klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektive serotonin reopptakshemmere, 3.4-metylenedioksy-N-metamfetamin, ifosfamid, antipsykotika, narkotika
- Legemidler som forsterker vasopressineffekten, f.eks.:
Klorpropamid, NSAIDs, cyklofosfamid
- Vasopressinanaloger, f.eks.:
Desmopressin, oksytocin, vasopressin, terlipressin

Diuretika og antiepileptika slik som okskarbazepin øker også risikoen for hyponatremi.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

<Preparatnavn> skal administreres med særlig forsiktighet til gravide kvinner under fødsel. Dette gjelder spesielt dersom det gis i kombinasjon med oksytocin, på grunn av risikoen for hyponatremi (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

4.8. Bivirkninger

Liste over bivirkninger i tabellform		
Organklassesystem	Bivirkning (MedDRA klassifisering)	Frekvens
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sykehuservrevet hyponatremi**	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hyponatremisk encefalopati**	Ikke kjent

** Sykehuservrevet hyponatremi kan forårsake irreversibel hjerneskade og død, på grunn av utvikling av akutt hyponatremisk encefalopati (se pkt. 4.2 og 4.4).

SmPC for i.v. væsker uten glukose

Endringene er basert på eksisterende SmPC for Ringer-laktat i.v. væske. For andre produkter i denne kategorien (dvs. B05BB01 – elektrolytter med karbohydrater), kan det hende justeringene i SmPC må tilpasses og slås sammen i selve SmPC for det aktuelle produktet. Dette gjøres for at essensen av de nødvendige endringene blir bevart.

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Det kan være nødvendig å kontrollere væskebalanse, serumglukose og –natrium, og andre elektrolytter før og under behandlingen. Dette gjelder særlig pasienter med risiko for sykehuservrevet hyponatremi, som pasienter med uhensiktsmessig høy sekresjon av antidiuretisk hormon (ADH) også

kalt SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) og pasienter som samtidig behandles med vasopressin eller vasopressinanaloger.

Overvåking av serumnatrium er særlig viktig ved administrering av fysiologisk hypotone væsker.

<Preparatnavn> tonisitet: XXX

Infusjonshastighet og –volum avhenger av alder, vekt, klinisk tilstand (f.eks. brannskader, operasjon, hodeskade, infeksjoner) og andre legemidler som gis samtidig. Hos barn bør behandling startes opp av en lege med erfaring fra bruk av pediatrik intravenøs væskebehandling (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Hos pasienter med hjerte- eller lungesvikt, og hos pasienter med økt utskillelse av vasopressin (inkludert SIADH) må infusjoner med stort volum bare gis når pasienten følges opp nøye pga. risikoen for sykehuservervet hyponatremi.

Hyponatremi

Pasienter med økt utskillelse av vasopressin (f.eks. ved akutt sykdom, smerte, post-operativt stress, infeksjoner, brannskader og CNS-sykdommer), pasienter med hjerte-, lever- og nyresykdommer og pasienter som får vasopressin eller vasopressinanaloger (se pkt. 4.5), er spesielt utsatt for akutt hyponatremi etter infusjon med hypoton væske.

Akutt hyponatremi kan føre til akutt hyponatremisk encefalopati (hjerneødem), med symptomer som hodepine, kvalme, anfall, letargi og oppkast. Pasienter med hjerneødem, er spesielt utsatt for alvorlig, irreversibel og livstruende hjerneskade.

Barn, kvinner i fertil alder og pasienter med intrakranielle patologiske prosesser som forstyrrer autoregulering av hjernetrykket (f.eks. meningitt, intrakraniell blødning, kortikal kontusjon og hjerneødem) er spesielt utsatt for alvorlig og livstruende hjerneødem forårsaket av akutt hyponatremi.

4.5. Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som øker vasopressineffekten.

Pasienter som bruker noen av legemidlene listet opp nedenfor har en økt risiko for sykehuservervet hyponatremi ved behandling med i.v. væske. Disse legemidlene gir en økt vasopressineffekt og forårsaker dermed en redusert utskillelse av elektrolyttfritt vann via nyrene (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

- Legemidler som stimulerer utskillelse vasopressin, f.eks.:
Klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektive serotonin reopptakshemmere, 3,4-metylenedioxy-N-metamfetamin, ifosamid, antipsykotika, narkotika
- Legemidler som forsterker vasopressineffekten, f.eks.:
Klorpropamid, NSAIDs, cyklofosamid
- Vasopressinanaloger, f.eks.:
Desmopressin, oksytocin, vasopressin, terlipressin

Diuretika og antiepileptika slik som okskarbazepin øker også risikoen for hyponatremi.

4.6. Fertilitet, graviditet og amming

<Preparatnavn> skal administreres med særlig forsiktighet til gravide kvinner under fødsel. Dette gjelder spesielt dersom det gis i kombinasjon med oksytocin, på grunn av risikoen for hyponatremi (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

4.8. Bivirkninger

- Sykehuservvert hyponatremi*
- Akutt hyponatremisk encefalopati*

*Sykehuservvert hyponatremia kan forårsake irreversible hjerneskade og død, på grunn av utvikling av akutt hyponatremisk encefalopati, frekvens ikke kjent (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.5).

6. Prednisolon; prednison – Risiko for induisert nyrekrise hos pasienter med sklerodermi (systemisk sklerose) (EPITT nr. 18888)

Oppdateringen gjelder følgende legemidler: systemiske formuleringer av legemidler som inneholder prednisolon eller prednison i doser som fører til en systemisk konsentrasjon tilsvarende mer enn 15 mg prednisolon daglig.

For topikale legemiddelformer er ingen tiltak nødvendig.

Preparatomtale

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Nyrekrise ved sklerodermi

Hos pasienter med systemisk sklerose (sklerodermi) må det utvises forsiktighet når prednisolon gis i daglige doser på 15 mg eller mer. Det er observert en økt forekomst av nyrekrise med hypertensjon og redusert vannlating, som kan være fatal. Blodtrykk og nyrefunksjon (s-kreatinin) må derfor kontrolleres rutinemessig. Om nyrekrise mistenkes må blodtrykket følges opp nøye.

4.8. Bivirkninger

Frekvens 'ikke kjent': nyrekrise ved sklerodermi *

*se avsnitt c)

Nyrekrise ved sklerodermi

Forekomsten av nyrekrise hos pasienter med sklerodermi varierer mellom de forskjellige subpopulasjonene. Den høyeste risikoen har blitt rapportert hos pasienter med diffus systemisk sklerose. Den laveste risikoen har blitt rapportert hos pasienter med begrenset systemisk sklerose (2 %) og juvenil systemisk sklerose (1 %).

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker <Preparatnavn>

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen din før du tar <Preparatnavn>, hvis du har:

Sklerodermi (også kjent som systemisk sklerose, en autoimmun sykdom), fordi daglige doser på 15 mg eller mer kan øke risikoen for en alvorlig komplikasjon kalt nyrekrise. Symptomer omfatter økt blodtrykk og redusert urinproduksjon. Legen kan råde deg til å få blodtrykket og urinen kontrollert regelmessig.

4. Mulige bivirkninger

Bivirkninger med ukjent frekvens

Nyrekrise hos pasienter som har sklerodermi (en autoimmun sykdom). Symptomer på nyrekrise omfatter økt blodtrykk og redusert urinproduksjon.