



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017
EMA/PRAC/467501/2017
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Ny lydelse för produktinformation – Utdrag ur PRAC:s rekommendationer om signaler

Antagna vid PRAC:s möte den 3–6 juli 2017

Ordalydelsen för produktinformationen i detta dokument är ett utdrag ur dokumentet med titeln "PRAC:s rekommendationer om signaler", som innehåller hela texten till PRAC:s rekommendationer för uppdatering av produktinformation samt viss allmän vägledning om hantering av signaler. Dokumentet finns [här](#) (endast på engelska).

Ny text som ska läggas till i produktinformationen är understruken. Befintlig text som ska strykas är ~~genomstruken~~.

1. Amoxicillin; amoxicillin, klavulansyra – Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (EPITT nr 18802)

Amoxicillin

Produktresumé

4.4. Varningar och försiktighet

Allvarliga och i några fall dödliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktoida och allvarliga kutana reaktioner) har rapporterats hos patienter som behandlas med penicillin.

4.8. Biverkningar

Hud och subkutan vävnad

Frekvens "mycket sällsynt": Hudreaktioner såsom erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, bullös och exfoliativ dermatit, ~~samt~~ akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS).



Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar

Mycket sällsynta

- andra allvarliga hudreaktioner kan vara ändrad hudfärg, knölar under huden, blåsor, varblåsor, fjällning, rodnad, smärtor, klåda, flagnande hud. Feber, huvudvärk och värk i kroppen kan förekomma samtidigt.
- influensaliknande symtom med utslag, feber, svullna körtlar och onormala resultat från blodprov (inklusive ökat antal vita blodkroppar (eosinofili) och leverenzymmer) (Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)).

Amoxicillin + klavulansyra

Produktresumé

4.4. Varningar och försiktighet

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktoida och allvarliga kutana reaktioner) har rapporterats hos patienter som står på penicillinbehandling.

4.8. Biverkningar

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens

- Allvarliga hudbiverkningar
 - ett utbredd utslag med blåsor och flagande hud, särskilt runt munnen, näsan, ögon och könsorgan (*Steven-Johnsons syndrom*) och en mer allvarlig reaktion som orsakar omfattande flagning av huden (mer än 30 % av kroppsytan - *toxisk epidermal nekrolys*)
 - omfattande röda utslag med små blåsor med var (*bullös och exfoliativ dermatit*)
 - ett rött, fjällande utslag med knölar under huden och blåsor (*exantematisk pustulos*)
 - influensaliknande symtom med utslag, feber, svullna körtlar och onormala resultat från blodprov (inklusive ökat antal vita blodkroppar (eosinofili) och leverenzymmer) (Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS))

2. Ciprofloxacin; meropenem – Inkompatibilitet som leder till möjlig utfällning när det samadministreras intravenöst (EPITT nr 18790)

För ciprofloxacin infusionsvätska, lösning

Produktresumé

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Om inte kompatibilitet med andra lösningar/läkemedel har bekräftats måste infusionen alltid administreras separat. Synliga tecken på inkompatibilitet är t.ex. utfällning, grumling och missfärgning.

Inkompatibilitet uppstår med alla lösningar/läkemedel för infusion som är fysikaliskt eller kemiskt instabila vid lösningarnas pH-värde (t.ex. penicilliner, heparin-lösningar), särskilt i kombination med lösningar som justerats till ett alkaliskt pH-värde (pH-värde för lösningar av ciprofloxacin: 3.9–4.5).

För meropenen infusionsvätska, lösning

Produktresumé

6.2. Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

3. Darbepoetin alfa; epoetin alfa; epoetin beta; epoetin theta; epoetin zeta; metoxipolyetylenglykol epoetin beta – Allvarliga hudbiverkningar inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) (EPITT nr 18846)

Produktresumé

För alla epoetiner – 4.4. Särskilda varningar och försiktighetsåtgärder vid användning

Allvarliga hudbiverkningar såsom Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med epoetinbehandling. De allvarligare fallen har observerats vid behandling med långverkande epoetiner.

I samband med att behandlingen ordinerar ska patienterna informeras om tecken och symtom, samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska <produktnamn> omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas.

Om patienten utvecklat en allvarlig hudreaktion, såsom Steven-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys, på grund av <produktnamn> får behandling med <produktnamn> aldrig återupptas hos denna patient.

För alla epoetiner förutom darbepoetin alfa och metoxipolyetylenglykol epoetin beta:

4.8. Biverkningar – under avsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar":

Allvarliga hudbiverkningar såsom Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med epoetinbehandling (se avsnitt 4.4).

För darbepoetin alfa:

4.8. Biverkningar – tabell över läkemedelsbiverkningar – både för kronisk njursvikt och cancerpatienter:

Hud och subkutan vävnad – (ingen känd frekvens) – Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme, blåsor, hudfjällning*

Kommentar under tabellen: *se avsnittet "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan och avsnitt 4.4

4.8. Biverkningar – underavsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar":

Allvarliga hudbiverkningar såsom Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel

För samtliga epoetiner

Avsnittet Varningar och försiktighet – Var särskilt försiktig med <produktnamn>:

Allvarliga hudreaktioner såsom Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med behandling med epoetin.

Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys kan börja som rödlila måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med blåsor i mitten. Även sår i munnen, halsen, näsan, könsorganen och ögonen (röda och svullna ögon) kan förekomma. Dessa allvarliga hudreaktioner föregås ofta av feber och/eller influensaliknande symtom. Utslagen kan utvecklas till utbredda områden med fjällande hud och livshotande komplikationer.

Om du drabbas av allvarliga utslag eller något annat av dessa hudsymtom ska du sluta ta <produktnamn> och omedelbart kontakta läkare eller sjukhus.

Avsnitt Eventuella biverkningar

Allvarliga hudutslag såsom Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i samband med behandling med epoetin. Dessa tillstånd kan ge symtom som rödlila måltavleliknande eller runda fläckar på bålen, ofta med blåsor i mitten, fjällande hud, sår i munnen, halsen, näsan, könsorganen och ögonen och kan föregås av feber och influensaliknande symtom. Sluta ta <produktnamn> om du drabbas av dessa symtom och kontakta omedelbart läkare eller sjukhus. Se även avsnitt 2.

4. Fulvestrant – Anafylaktisk reaktion (EPITT nr 18832)

Produktresumé

4.8. Biverkningar

Immunsystemet

Frekvens "Vanliga": Överkänslighetsreaktioner

Frekvens "Mindre vanliga": Anafylaktiska reaktioner

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar

Du kan behöva omedelbar läkarbehandling om du får någon av följande biverkningar:

- Allergiska reaktioner (överkänslighetsreaktioner), däribland svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller hals som kan vara tecken på en anafylaktisk reaktion

- ...

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- ...
- Anafylaktiska reaktioner

5. Intravenösa (IV) vätskor som innehåller elektrolyter och/eller kolhydrater – Hyponatremi (EPITT nr 18631)

Texten nedan bör anpassas till varje enskild produkt och lämplig typ av variation bör därför stämmas av med den relevanta nationella behöriga myndigheten före inlämning av variationsansökan.

Produktresumé för vätskor som innehåller glukos

Ändringarna är baserade på en existerande produktresumé för en intravenös vätska med 5 % glukos. Detta innebär att för andra glukosinnehållande produkter i denna kategori (dvs. B05BA03 (kolhydrater) och B05BB02 (elektrolyter och kolhydrater)), kan ändringarna i produktresumén behöva anpassas till och slås ihop med den befintliga texten i produktresumén för den enskilda produkten – på ett sådant sätt att andemeningen av de begärda ändringarna bevaras.

4.2. Dosering och administreringsätt

Vätskebalans, serumglukos, serumnatrium och andra elektrolyter kan behöva kontrolleras före och under administrering, särskilt hos patienter med ökad icke-osmotisk vasopressinfrisättning (inadekvat ADH-sekretion, SIADH) och hos patienter som samtidigt behandlas med vasopressinagonister på grund av risken för hyponatremi.

Kontroll av serumnatrium är särskilt viktigt för fysiologiskt hypotona lösningar. <Produktnamn> kan bli extremt hypotont efter administrering på grund av metabolisering av glukos i kroppen (se avsnitten 4.4, 4.5 och 4.8).

4.4. Varningar och försiktighet

Intravenösa glukosinfusioner är vanligtvis isotona lösningar. I kroppen kan dock glukosinnehållande vätskor bli extremt fysiologiskt hypotona på grund av snabb metabolisering av glukos (se avsnitt 4.2).

Beroende på lösningens tonicitet, infusionens volym och infusionshastighet och patientens underliggande kliniska tillstånd och kapacitet att metabolisera glukos, kan intravenös administrering av glukos orsaka elektrolytstörningar, särskilt hypo- eller hyperosmotisk hyponatremi.

Hyponatremi:

Patienter med icke-osmotisk vasopressinfrisättning (t.ex. vid akut sjukdom, smärta, postoperativ stress, infektioner, brännskador och CNS-sjukdomar), patienter med hjärt-, lever- och njursjukdomar

och patienter exponerade för vasopressinagonister (se avsnitt 4.5) löper särskilt stor risk för akut hyponatremi vid infusion av hypotona vätskor.

Akut hyponatremi kan leda till akut hyponatramisk encefalopati (hjärnödem) som kännetecknas av huvudvärk, illamående, krampanfall, letargi och kräkningar. Patienter med hjärnödem löper särskilt stor risk för allvarlig, irreversibel och livshotande hjärnskada.

Barn, kvinnor i fertil ålder och patienter med reducerad cerebral kontroll (t.ex. hjärnhinneinflammation, intrakraniell blödning och hjärnkontusion) löper särskilt stor risk för allvarlig och livshotande hjärnsvullnad orsakad av akut hyponatremi.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som leder till ökad effekt av vasopressin

De läkemedel som anges nedan ökar effekterna av vasopressin, vilket leder till minskad utsöndring av elektrolytfritt vatten i njuren och ökad risk för sjukhusförvärd hyponatremi efter olämpligt balanserad behandling med intravenösa vätskor (se avsnitten, 4.2, 4.4 och 4.8).

- Läkemedel som stimulerar frisättning av vasopressin, t.ex.:
Klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektiva serotoninåterupptagshämmare, 3,4-metylendioxi-N-metamfetamin, ifosamid, antipsykotika, narkotika
- Läkemedel som förstärker effekten av vasopressin, t.ex.:
Klorpropamid, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), cyklofosamid
- Vasopressinanaloger, t.ex.:
Desmopressin, oxytocin, vasopressin, terlipressin

Andra läkemedel som ökar risken för hyponatremi inkluderar även diuretika i allmänhet och antiepileptika såsom oxkarbazepin.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

<Produktnamn> bör administreras med särskild försiktighet till gravida kvinnor under förlossning, särskilt om det administreras i kombination med oxytocin på grund av risken för hyponatremi (se avsnitten 4.4, 4.5 och 4.8).

4.8. Biverkningar

Tabell över biverkningar		
Organsystemklass	Biverkning (MedDRA-term)	Frekvens
Metabolism och nutrition	Sjukhusförvärd hyponatremi**	Ingen känd
Centrala och perifera nervsystemet	Hyponatremisk encefalopati**	Ingen känd

** Sjukhusförvärd hyponatremi kan orsaka irreversibel hjärnskada och död på grund av utveckling av akut hyponatremisk encefalopati (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Produktresumé för intravenösa vätskor utan glukos

Ändringarna är baserade på en existerande produktresumé för en intravenös Ringer-laktatvätska. Detta innebär att för andra produkter i denna kategori (dvs. B05BB01 – elektrolyter; hypotona produkter) kan ändringarna i produktresumén behöva anpassas till och slås ihop med den befintliga texten i produktresumén för den enskilda produkten – på ett sådant sätt att andemeningen av de begärda ändringarna bevaras.

4.2. Dosering och administreringsätt

Vätskebalans, serumelektrolyter och syra-basbalans kan behöva kontrolleras före och under administrering, med särskild uppmärksamhet på serumnatrium hos patienter med ökad icke-osmotisk vasopressinfrisättning (inadekvat ADH-sekretion, SIADH) och hos patienter som samtidigt behandlas med vasopressinagonister, på grund av risken för sjukhusförvärd hyponatremi (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

Kontroll av serumnatrium är särskilt viktigt för hypotona vätskor.

Tonitacet hos <produktnamn>: XXX

Infusionshastighet och volym beror på ålder, vikt, kliniskt tillstånd (t.ex. brännskador, operation, huvudskada, infektioner). Samtidig behandling bör beslutas av läkare med erfarenhet av pediatrik intravenös vätskebehandling (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.4. Varningar och försiktighet

Infusion av stora volymer måste ges under särskild uppsikt hos patienter med hjärt- eller lungsvikt och hos patienter med icke-osmotisk vasopressinfrisättning (inklusive SIADH) på grund av risken för sjukhusförvärd hyponatremi (se nedan).

Hyponatremi

Patienter med icke-osmotisk vasopressinfrisättning (t.ex. akut sjukdom, smärta, postoperativ stress, infektioner, brännskador och CNS-sjukdomar), patienter med hjärt-, lever- och njursjukdomar och patienter exponerade för vasopressinagonister (se avsnitt 4.5) löper särskilt stor risk för akut hyponatremi vid infusion av hypotona vätskor.

Akut hyponatremi kan leda till akut hyponatremisk encefalopati (hjärnödem) som kännetecknas av huvudvärk, illamående, krampanfall, letargi och kräkningar. Patienter med hjärnödem löper särskilt stor risk för allvarlig, irreversibel och livshotande hjärnskada.

Barn, kvinnor i fertil ålder och patienter med reducerad cerebral kontroll (t.ex. på grund av hjärnhinneinflammation, intrakraniell blödning, hjärnkontusion och hjämödem) löper särskilt stor risk för allvarlig och livshotande hjärnsvullnad orsakad av akut hyponatremi.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som leder till ökad effekt av vasopressin

De läkemedel som anges nedan ökar effekterna av vasopressin, vilket leder till minskad utsöndring av elektrolytfritt vatten i njuren och kan öka risken för sjukhusförvärd hyponatremi efter olämpligt balanserad behandling med intravenösa vätskor (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.8).

- Läkemedel som stimulerar frisättning av vasopressin är bland andra följande:
Klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektiva serotoninåterupptagshämmare, 3,4-metylendioxi-N-metamfetamin, ifosamid, antipsykotika, narkotika

- Läkemedel som förstärker effekten av vasopressin är bland andra följande:
Klorpropamid, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), cyklofosamid
- Vasopressinanaloger, bland andra följande:
Desmopressin, oxytocin, vasopressin, terlipressin

Andra läkemedel som ökar risken för hyponatremi är diuretika i allmänhet och antiepileptika såsom oxkarbazepin.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

<Produktnamn> bör administreras med särskild försiktighet till gravida kvinnor under förlossning, särskilt med avseende på serumnatrium om det administreras i kombination med oxytocin (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

4.8. Biverkningar

- Sjukhusförvärvad hyponatremi*
- Akut hyponatremisk encefalopati*

*Sjukhusförvärvad hyponatremi kan orsaka irreversibel hjärnskada och död på grund av utveckling av akut hyponatremisk encefalopati (ingen känd frekvens) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.5).

6. Prednisolon; prednison – Inducerad akut njurkris (scleroderma renal crisis) (EPI TT nr 18888)

Berörda läkemedel: Systemiska formuleringar av läkemedel som innehåller prednisolon och läkemedel som innehåller prednison i doser som ger en systemisk koncentration motsvarande mer än 15 mg prednisolon per dag.

För topiska formuleringar krävs ingen åtgärd.

Produktresumé

4.4. Varningar och försiktighet

Akut njurkris (scleroderma renal crisis)

Försiktighet krävs hos patienter med systemisk skleros på grund av att en ökad förekomst av (möjligen dödlig) akut njurkris med högt blodtryck och minskad urinproduktion har observerats vid en daglig prednisolondos på 15 mg eller mer. Blodtryck och njurfunktion (s-kreatinin) bör därför kontrolleras rutinmässigt. När njurkris misstänks bör blodtrycket hållas under noggrann kontroll.

4.8. Biverkningar

”Okänd” frekvens: Akut njurkris (scleroderma renal crisis)*

*se avsnitt c)

Akut njurkris (scleroderma renal crisis)

Förekomsten av akut njurkris varierar mellan de olika subpopulationerna. Den största risken har rapporterats hos patienter med diffus systemisk skleros. Den minsta risken har rapporterats hos patienter med begränsad systemisk skleros (2 %) och systemisk skleros med juvenil debut (1 %).

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar <produktnamn>

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar <produktnamn> om du har:

Sklerodermi (även kallat systemisk skleros, en autoimmun sjukdom) eftersom dagliga doser på 15 mg eller mer kan öka risken för en allvarlig komplikation kallad akut njurkris. Tecken på akut njurkris inkluderar högt blodtryck och minskad urinproduktion. Läkaren kan råda dig att regelbundet kontrollera ditt blodtryck och dina urinvärden.

4. Eventuella biverkningar

Biverkningar som förekommer hos ett okänt antal patienter:

Akut njurkris hos patienter som redan lider av sklerodermi (en autoimmun sjukdom). Tecken på akut njurkris inkluderar högt blodtryck och minskad urinproduktion.