



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017  
EMA/PRAC/467498/2017  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Text nou în informațiile referitoare la produs – Extrase din recomandările PRAC privind semnalele

Adoptat la reuniunea PRAC din 3-6 iulie 2017

Textul informațiilor referitoare la medicament din acest document este extras din documentul intitulat „Recomandările PRAC privind semnalele” care conține textul integral al recomandărilor PRAC pentru actualizarea informațiilor referitoare la medicament, precum și câteva indicații generale privind abordarea semnalelor. Se găsește [aici](#) (numai în limba engleză).

Textul nou adăugat la informațiile despre medicament este subliniat. Textul care trebuie eliminat este ~~tăiat~~.

### **1. Amoxicilină; amoxicilină, acid clavulanic – reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) (EPITT nr. 18802)**

#### **Amoxicilină**

##### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

#### 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții tratați cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (incluzând reacții anafilactoide și reacții adverse cutanate severe).

#### 4.8. Reacții adverse

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvența „foarte rare”: Reacții cutanate, cum sunt eritem polimorf, sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, dermatită buloasă și exfoliativă, și-pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA) (vezi punctul 4.4) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS).



## Prospectul

### 4. Reacții adverse posibile

Foarte rare

- alte reacții severe pe piele pot include: modificare a culorii pielii, umflături localizate sub piele, bășici, pustule, descuamare, înroșire, durere, mâncărime, formare de cruste. Acestea pot fi asociate cu febră, durere de cap și dureri în corp
- simptome asemănătoare gripei cu erupție, febră, ganglioni inflamați și rezultate anormale ale analizelor de sânge [inclusiv număr crescut de leucocite (eozinofilie) și valori serice crescute ale enzimelor hepatice] [reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)].

## **Amoxicilină + acid clavulanic**

### Rezumatul caracteristicilor produsului

#### 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții tratați cu penicilină au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave și ocazional letale (incluzând reacții anafilactoide și reacții adverse cutanate severe).

#### 4.8. Reacții adverse

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvență „necunoscută”: reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)

## Prospectul

### 4. Reacții adverse posibile

Cu frecvență necunoscută

- Reacții grave la nivelul pielii:
  - o erupție generalizată cu vezicule și descuamare a pielii, mai ales în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale (*sindrom Stevens-Johnson*) și o formă mai severă, care provoacă o descuamare a pielii pe porțiuni mari (mai mult de 30 % din suprafața corporală – *necroliză epidermică toxică*)
  - erupție generalizată cu înroșire a pielii și mici vezicule care conțin puroi (*dermatită buloasă exfoliativă*)
  - o erupție solzoasă, cu înroșire a pielii, noduli sub piele și vezicule (*pustuloză exantematică*)
  - simptome asemănătoare gripei cu erupție, febră, ganglioni inflamați și rezultate anormale ale analizelor de sânge [inclusiv număr crescut de leucocite (eozinofilie) și valori serice crescute ale enzimelor hepatice] [reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)]

## **2. Ciprofloxacină; meropenem – Incompatibilitate care duce la o posibilă precipitare când sunt administrate intravenos împreună (EPITT nr. 18790)**

### **Pentru soluții perfuzabile de ciprofloxacin**

#### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

##### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

Soluția perfuzabilă trebuie administrată întotdeauna separat, cu excepția situațiilor în care s-a confirmat compatibilitatea cu alte soluții/medicamente. Semnele vizibile de incompatibilitate sunt, de exemplu, precipitarea, aspectul tulbure și modificările de culoare.

Incompatibilitatea apare cu toate soluțiile perfuzabile/medicamentele care sunt instabile fizic sau chimic la pH-ul soluțiilor (de exemplu soluții de penicilină, heparină), în special în combinație cu soluții ajustate la un pH alcalin (pH-ul soluțiilor de ciprofloxacină: 3,9 – 4,5).

### **Pentru soluții perfuzabile care contin meropenem**

#### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

##### **6.2. Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

## **3. Darbepoetină alfa; epoetină alfa; epoetină beta; epoetină teta; epoetină zeta; metoxi polietilen glicol-epoetină beta – Reacții adverse cutanate severe (RACS) incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET) (EPITT nr. 18846)**

### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

#### **Pentru toate epoetinele - 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Reacții adverse cutanate severe (RACS) incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol și pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină. Cazurile mai grave au fost observate în cazul epoetinelor cu acțiune prelungită.

În momentul prescrierii, pacienții trebuie informați în legătură cu semnele și simptomele și trebuie monitorizați cu atenție pentru a se observa reacțiile adverse cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea <denumirea produsului> trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată severă, cum ar fi SSJ sau NET din cauza utilizării <denumirea produsului>, tratamentul cu <denumirea produsului> nu mai trebuie reluat niciodată la acest pacient.

Pentru toate epoetinele, exceptând darbapoetina alfa și metoxi polietilen glicol-epoetină beta:

#### **4.8. Reacții adverse - subpunctul „Descrierea reacțiilor adverse selectate”:**

Reacții adverse cutanate severe (RACS) incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol și pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină (vezi punctul 4.4).

**Pentru darbapoetină alfa:**

#### **4.8. Reacții adverse - tabelul cu reacții adverse la medicament - pentru pacienții cu insuficiență renală cronică și pentru pacienții cu cancer:**

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat – (cu frecvență necunoscută) - SSJ/NET, eritem polimorf, apariție de vezicule, exfoliere a pielii\*

Comentariu sub tabel: \*vezi punctul „Descrierea reacțiilor adverse selectate” de mai jos și punctul 4.4

#### **4.8. Reacții adverse - subpunctul „Descrierea reacțiilor adverse selectate”:**

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS) incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol și pot fi letale (vezi punctul 4.4).

### **Prospect**

**Pentru toate epoetinele**

#### **Secțiunea Atenționări și precauții - Fiți foarte atenți cu <denumirea produsului>:**

Reacții adverse grave la nivelul pielii, incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină.

SSJ/NET pot apărea inițial ca niște pete roșietice sub formă de țintă sau pete circulare, deseori cu bășici centrale, la nivelul trunchiului. De asemenea, pot apărea ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor (ochi înroșiți și umflați). Aceste erupții cutanate grave sunt deseori precedate de febră și/sau simptome asemănătoare gripei. Erupțiile pot progresa spre exfolierea pielii pe porțiuni mari și complicații care pot pune viața în pericol.

Dacă dezvoltăți o erupție gravă la nivelul pielii sau alte asemenea simptome cutanate, întrerupeți administrarea <denumirea produsului> și adresăți-vă imediat medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală.

#### **Punctul Reacții adverse posibile**

Erupții grave la nivelul pielii, incluzând sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină. Acestea se pot manifesta ca niște zone roșiatice sub formă de țintă sau pete circulare, deseori cu bășici centrale pe trunchi, exfoliere a pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor și pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei. Dacă prezentați astfel de simptome, întrerupeți administrarea <denumirea produsului> și adresăți-vă imediat medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală. Vezi și punctul 2.

## 4. Fulvestrant – Reacție anafilactică (EPITT nr 18832)

### Rezumatul caracteristicilor produsului

#### 4.8. Reacții adverse

Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvență „Frecvente”: Reacții de hipersensibilitate

Frecvență „Mai puțin frecvente”: Reacții anafilactice

### Prospectul

#### 4. Reacții adverse posibile

#### **Este nevoie de tratament medical imediat dacă aveți oricare dintre reacțiile adverse:**

- Reacții alergice (hipersensibilitate), inclusiv umflare a feței, buzelor, limbii și/sau a gâtului, care pot reprezenta semne de reacții anafilactice

- ...

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 din 100 de persoane)

- ...
- Reacții anafilactice

## 5. Lichide cu administrare intravenoasă (i.v.) care conțin electroliți și/sau carbohidrați – Hiponatremie (EPITT nr. 18631)

*Textul de mai jos trebuie adaptat în mod individual pentru fiecare medicament și, prin urmare, tipul de modificare care trebuie depus trebuie convenit cu autoritatea națională competentă (ANC) înainte de depunere.*

### Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru soluții care conțin glucoză

Modificările se bazează pe un RCP existent pentru soluția i.v. cu glucoză 5 %. De aceea, pentru alte medicamente din această categorie care conțin glucoză [adică codurile ATC B05BA03 (carbohidrați) și B05BB02 (electroliți cu carbohidrați)], poate fi necesar ca modificările RCP să fie adaptate și combinate în prezentul RCP pentru medicamentul specific - astfel încât să fie păstrată esența modificărilor solicitate.

#### 4.2. Doze și mod de administrare

Poate fi necesar ca echilibrul hidric, glucoza serică, sodiul seric și alți electroliți să fie monitorizați înainte și în timpul administrării, în special la pacienții cu eliberare non-osmotică de vasopresină (sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic, SIADH) și la pacienții tratați simultan cu medicamente antagoniste de vasopresină, din cauza riscului de hiponatremie.

Monitorizarea sodiului seric este importantă în mod special pentru soluțiile fiziologice hipotone. <Denumirea produsului> poate deveni extrem de hipoton după administrare, din cauza metabolizării glucozei în corp (vezi punctele 4.4, 4.5 și 4.8).

#### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Perfuziile intravenoase cu glucoză sunt, de obicei, soluții izotone. Cu toate acestea, în corp, soluțiile care conțin glucoză pot deveni extrem de hipotone din punct de vedere fiziologic, din cauza metabolizării rapide a glucozei (vezi punctul 4.2).

În funcție de tonicitatea soluției, volumul și ritmul de perfuzare și în funcție de starea clinică de bază a pacientului și de capacitatea de metabolizare a glucozei, administrarea intravenoasă a glucozei poate provoca perturbări ale electroliților, cea mai importantă fiind hiponatremia hipo- sau hiperosmotică.

Hiponatremia:

Pacienții cu eliberare non-osmotică a vasopresinei (de exemplu în boli acute, durere, stres postoperatoriu, infecții, arsuri și boli ale SNC), pacienții cu boli cardiace, hepatice și renale și pacienții expuși la antagoniștii de vasopresină (vezi punctul 4.5) prezintă un risc special de hiponatremie acută după perfuzarea soluțiilor hipotone.

Hiponatremia acută poate duce la encefalopatie hiponatremică acută (edem cerebral) caracterizată prin cefalee, greață, convulsii, letargie și vărsături. Pacienții cu edem cerebral prezintă un risc special de leziune cerebrală severă, ireversibilă și care poate pune viața în pericol.

Copiii, femeile aflate la vârstă fertilă și pacienții cu complianță cerebrală redusă (de exemplu meningită, hemoragie intracraniană și contuzii cerebrale) prezintă un risc special de edem cerebral sever și care poate pune viața în pericol, provocat de hiponatremia acută.

#### **4.5. Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Medicamente care cauzează un efect crescut al vasopresinei

Medicamentele enumerate mai jos cresc efectul vasopresinei, ducând la o excreție renală redusă a apei fără electroliți și la o creștere a riscului de hiponatremie dobândită în spital, din cauza tratamentului inadecvat neechilibrat cu soluții i.v. (vezi punctele 4.2, 4.4 și 4.8).

- Medicamente care stimulează eliberarea de vasopresină, de exemplu: clorpropamidă, clofibrat, carbamazepină, vincristină, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, 3,4-metilenedioxi-N-metamfetamină, ifosfamidă, antipsihotice, narcotice
- Medicamente care potențează acțiunea vasopresinei, de exemplu: clorpropamidă, AINS, ciclofosfamidă
- Analogi de vasopresină, de exemplu: desmopresină, oxitocină, vasopresină, terlipresină

Alte medicamente care cresc riscul de hiponatremie includ și diureticele în general și antiepilepticele, cum este oxcarbazepina.

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

<Denumirea produsului> trebuie administrat cu atenție specială la femeile gravide în timpul travaliului, în special dacă este administrat în combinație cu oxitocina, din cauza riscului de hiponatremie (vezi punctele 4.4, 4.5 și 4.8).

#### 4.8. Reacții adverse

Lista tabelară a reacțiilor adverse		
Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă (termen MedDRA)	Frecvență
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiponatremie dobândită în spital**	Necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Encefalopatie hiponatremică**	Necunoscută

\*\* Hiponatremia dobândită în spital poate provoca leziune cerebrală ireversibilă și deces din cauza dezvoltării encefalopatiei hiponatremice acute (vezi punctele 4.2 și 4.4).

#### **RCP pentru soluțiile IV fără glucoză**

Modificările se bazează pe un RCP existent pentru soluția i.v. Ringer lactat. De aceea, pentru alte medicamente din această categorie (adică codul ATC B05BB01 – electroliți; produse hipotone), poate fi necesar ca modificările RCP să fie adaptate și combinate în prezentul RCP pentru produsul specific - astfel încât să fie păstrată esența modificărilor solicitate.

#### 4.2. Doze și mod de administrare

Poate fi necesar ca echilibrul hidric, electroliții serici și echilibrul acido-bazic să fie monitorizate înainte și în timpul administrării, acordându-se o atenție specială sodiului seric la pacienții cu eliberare crescută non-osmotică de vasopresină (sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic, SIADH) și la pacienții tratați simultan cu medicamente antagoniste de vasopresină, din cauza riscului de hiponatremie dobândită în spital (vezi punctele 4.4, 4.5 și 4.8).

Monitorizarea sodiului seric este importantă în mod special pentru soluțiile hipotone.

Tonicitatea <denumirea produsului>: XXX

Ritmul de perfuzare și volumul depind de vârstă, greutate, starea clinică (de exemplu arsuri, intervenție chirurgicală, traumatism cranian, infecții), iar terapia concomitentă trebuie stabilită de medicul curant cu experiență în terapia pediatrică cu soluții intravenoase (vezi punctele 4.4 și 4.8).

#### 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Un volum mare de perfuzare trebuie utilizat în condiții de monitorizare specifică la pacienții cu insuficiență cardiacă sau pulmonară și la pacienții cu eliberare non-osmotică de vasopresină (inclusiv SIADH), din cauza riscului de hiponatremie dobândită în spital (vezi mai jos).

Hiponatremie

Pacienții cu eliberare non-osmotică a vasopresinei (de exemplu în boli acute, durere, stres postoperatoriu, infecții, arsuri și boli ale SNC), pacienții cu boli cardiace, hepatice și renale și pacienții expuși la antagoniștii de vasopresină (vezi punctul 4.5) prezintă un risc special de hiponatremie acută după perfuzarea soluțiilor hipotone.

Hiponatremia acută poate duce la encefalopatie hiponatremică acută (edem cerebral) caracterizată prin cefalee, greață, convulsii, letargie și vărsături. Pacienții cu edem cerebral prezintă un risc special de leziune cerebrală severă, ireversibilă și care poate pune viața în pericol.

Copiii, femeile aflate la vârsta fertilă și pacienții cu complianță cerebrală redusă (de exemplu meningită, hemoragie intracraniană, contuzii cerebrale și edem cerebral) prezintă un risc special de edem cerebral sever și care poate pune viața în pericol, provocat de hiponatremia acută.

#### **4.5. Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Medicamente care cauzează un efect crescut al vasopresinei

Medicamentele enumerate mai jos cresc efectul vasopresinei, ducând la o excreție renală redusă a apei fără electroliți și pot mări riscul de hiponatremie dobândită în spital, ca urmare a tratamentului inadecvat neechilibrat cu soluții i.v. (vezi punctele 4.2, 4.4 și 4.8).

- Medicamentele care stimulează eliberarea de vasopresină includ:  
clorpropamidă, clofibrat, carbamazepină, vincristină, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, 3,4-metilenedioxi-N-metamfetamină, ifosfamidă, antipsihotice, narcotice
- Medicamentele care potențează acțiunea vasopresinei includ:  
clorpropamidă, AINS, ciclofosfamidă
- Analogii de vasopresină includ:  
desmopresină, oxitocină, vasopresină, terlipresină

Alte medicamente care cresc riscul de hiponatremie includ și diureticele în general și antiepilepticele, cum este oxcarbazepina.

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

<Denumirea produsului> trebuie administrat cu atenție specială la femeile gravide în timpul travaliului, mai ales din punct de vedere al sodiului seric, dacă este administrat în combinație cu oxitocina (vezi punctele 4.4, 4.5 și 4.8).

#### **4.8. Reacții adverse**

- Hiponatremie dobândită în spital\*\*
- Encefalopatie hiponatremică acută\*\*

\*Hiponatremia dobândită în spital poate provoca leziune cerebrală ireversibilă și deces din cauza dezvoltării encefalopatiei hiponatremice acute, cu o frecvență necunoscută (vezi punctele 4.2, 4.4, 4.5).

## **6. Prednisolon; prednison - Criza renală sclerodermică indusă (EPITT nr. 18888)**

Medicamentele vizate: medicamente care conțin prednisolon în formele farmaceutice cu administrare sistemică și medicamente care conțin prednison în doze care furnizează o concentrație sistemică echivalentă cu mai mult de 15 mg prednisolon zilnic

Pentru formele farmaceutice cu administrare topică nu este necesară nicio acțiune.

#### **Rezumatul caracteristicilor produsului**

##### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**



### Criză renală sclerodermică

Este necesară atenție la pacienții cu scleroză sistemică, din cauza unei incidențe crescute de criză renală sclerodermică (posibil letală) cu hipertensiune arterială și reducere a eliminării urinare observate în cazul utilizării unei doze zilnice de prednisolon de 15 mg sau peste. Din acest motiv, tensiunea arterială și funcția renală (creatinina serică) trebuie verificate periodic. Dacă se suspectează o criză renală, tensiunea arterială trebuie monitorizată cu atenție.

#### 4.8. Reacții adverse

Cu frecvență necunoscută: Criză renală sclerodermică\*

\*vezi pct. (c)

### Criză renală sclerodermică

În cadrul unor subpopulații diferite, incidența crizei renale sclerodermice variază. Cel mai mare risc a fost raportat la pacienții cu scleroză sistemică difuză. Cel mai mic risc a fost raportat la pacienții cu scleroză sistemică limitată (2 %) și la cei cu scleroză sistemică cu debut în perioada juvenilă (1 %)

## **Prospectul**

2. Ce trebuie să știți înainte să luați <numele produsului>

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați <denumirea produsului>, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți:

Sclerodermie (cunoscută și ca scleroză sistemică, o boală autoimună), pentru că dozele zilnice de 15 mg sau mai mari pot crește riscul unei complicații grave numite criză renală sclerodermică. Semnele de criză renală sclerodermică includ tensiune arterială mare și reducere a producerii de urină. Medicul vă poate sfătui să vă verificați regulat tensiunea arterială și urina.

4. Reacții adverse posibile

Reacții adverse cu frecvență necunoscută

Criză renală sclerodermică la pacienții care au sclerodermie (o boală autoimună). Semnele de criză renală sclerodermică includ tensiune arterială mare și reducere a producerii de urină.