



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017  
EMA/PRAC/467488/2017  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nouveau texte des informations sur le produit – Extraits des recommandations du PRAC sur les signaux

Adopté les 3-6 juillet 2017 par le PRAC

Le texte des informations sur le produit proposé dans ce document est extrait du document intitulé «Recommandations du PRAC sur les signaux», qui contient le texte intégral des recommandations du PRAC concernant la mise à jour des informations sur le produit, ainsi que certains conseils généraux sur la gestion des signaux. Il est disponible [ici](#) (en anglais uniquement).

Le nouveau texte à ajouter aux informations sur le produit est souligné. Le texte actuel, à supprimer, est ~~barré~~.

### 1. Amoxicilline; amoxicilline, acide clavulanique – Syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) (EPITT n° 18802)

#### Amoxicilline

##### Résumé des caractéristiques du produit

##### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d’emploi

Des réactions d’hypersensibilité graves et parfois fatales (dont des réactions anaphylactiques et des réactions indésirables cutanées graves) ont été observées chez des patients traités par pénicillines.

##### 4.8. Effets indésirables

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence «très rare»: réactions cutanées telles qu’érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite bulleuse et exfoliative, ~~et~~ pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.4) et syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse (DRESS).



## Notice

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Très rares

- Autres réactions cutanées sévères, notamment: changement de la couleur de la peau, bosse sous la peau, cloques, pustules, peau qui pèle, rougeurs, douleurs, démangeaisons, desquamation. Ces symptômes peuvent s'accompagner de fièvre, de maux de tête et courbatures
- Symptômes de type grippal accompagnés d'une éruption cutanée, de fièvre, de ganglions enflés, et de résultats anormaux des tests sanguins [dont une augmentation des globules blancs (éosinophilie) et des enzymes hépatiques] [syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)]

## Amoxicilline + acide clavulanique

### Résumé des caractéristiques du produit

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions d'hypersensibilité sévères et parfois fatales (dont des réactions anaphylactiques et des réactions indésirables cutanées graves) ont été observées chez des patients traités par pénicillines.

#### 4.8. Effets indésirables

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence «indéterminée»: syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)

## Notice

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Fréquence indéterminée

- réactions cutanées graves:
  - éruption étendue avec cloques et desquamation de la peau, en particulier autour de la bouche, du nez, des yeux et dans la région génitale (*syndrome de Stevens-Johnson*), et une forme plus grave, responsable d'un décollement cutané important (plus de 30 % de la surface corporelle: *syndrome de Lyell*),
  - éruption cutanée rouge étendue avec petites cloques contenant du pus (*dermatite bulleuse ou exfoliatrice*),
  - éruption squameuse rouge avec masses sous la peau et des cloques (*pustulose exanthématique*),
  - symptômes de type grippal accompagnés d'une éruption cutanée, de fièvre, de ganglions enflés, et de résultats anormaux des tests sanguins [dont une augmentation des globules blancs (éosinophilie) et des enzymes hépatiques] [syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)].

## **2. Ciprofloxacine; méropénème – Incompatibilité pouvant provoquer la précipitation en cas d'administration intraveineuse conjointe (EPITT n° 18790)**

### **Pour les solutions pour perfusion de ciprofloxacine**

#### **Résumé des caractéristiques du produit**

##### 6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

À moins que sa compatibilité avec d'autres solutions/médicaments ait été confirmée, la solution pour perfusion doit toujours être administrée seule. Les signes visuels d'incompatibilité sont, entre autres, la précipitation, l'opacification et la décoloration.

Il existe une incompatibilité avec tous les médicaments/toutes les solutions pour perfusion physiquement ou chimiquement instables au pH des solutions (pénicillines, solutions d'héparine, par exemple), en particulier en combinaison avec des solutions adaptées à un pH alcalin (pH des solutions de ciprofloxacine: 3,9 – 4,5).

### **Pour les solutions pour perfusion de méropémène**

#### **Résumé des caractéristiques du produit**

##### 6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

## **3. Darbépoétine alpha; époétine alpha; époétine bêta; époétine thêta; époétine zêta; méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta – Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell (EPITT n° 18846)**

### **Résumé des caractéristiques du produit**

#### **Pour toutes les époétines – 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ont été signalées dans le cadre de traitements à base d'époétine. Des cas plus graves ont été observés lors de l'utilisation d'époétines à longue durée d'action.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, <nom du produit> doit être arrêté immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé.

Si le patient a développé une réaction cutanée sévère telle que le SSJ ou le syndrome de Lyell en raison de l'utilisation de <nom du produit>, il ne faut jamais réintroduire un traitement à base de <nom du produit> chez ce patient.

**Pour toutes les époétines à l'exception de la darbépoétine alpha et de la méthoxy polyéthylène glycol-époétine bêta:**

**4.8. Effets indésirables – sous-rubrique «Description de réactions indésirables sélectionnées»:**

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ont été rapportées dans le cadre de traitements à base d'époétine (voir rubrique 4.4).

**Pour la darbépoétine alpha:**

**4.8. Effets indésirables – tableau des réactions indésirables aux médicaments, tant pour les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique que pour les patients atteints d'un cancer:**

Affections de la peau et du tissu sous-cutané – (fréquence indéterminée) – SSJ/syndrome de Lyell, érythème polymorphe, cloques, exfoliation cutanée\*

Commentaire sous le tableau: \*voir rubrique «Description de réactions indésirables sélectionnées» ci-dessous et rubrique 4.4.

**4.8. Effets indésirables – sous-rubrique «Description de réactions indésirables sélectionnées»:**

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, pouvant engager le pronostic vital ou être fatales ont été rapportées (voir rubrique 4.4).

## **Notice**

**Pour toutes les époétines**

**Rubrique «Mises en garde et précautions – Faites attention avec <nom du produit>»:**

Des réactions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell, ont été rapportées dans le cadre de traitements à base d'époétine.

Le SSJ/le syndrome de Lyell peuvent se manifester initialement au niveau du tronc, sous forme de taches en forme de « cocardes » ou de plaques circulaires rougeâtres avec souvent des bulles centrales. Des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux (yeux rouges et gonflés) peuvent également apparaître. Ces éruptions cutanées graves sont souvent précédées de fièvre et/ou de symptômes de type grippal. Elles peuvent évoluer en un décollement cutané généralisé et en complications engageant le pronostic vital.

Si vous développez une éruption cutanée grave ou un autre de ces symptômes, arrêtez de prendre <nom du produit> et contactez votre médecin ou demandez immédiatement un avis médical.

#### Rubrique «Quels sont les effets indésirables éventuels?»

Des éruptions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell, ont été rapportées dans le cadre de traitements à base d'époétine. Elles peuvent apparaître au niveau du tronc sous forme de taches en forme de «cocardes» ou de plaques circulaires rougeâtres avec souvent des bulles centrales, être accompagnées d'un décollement cutané, d'ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des parties génitales et des yeux, et peuvent être précédées de fièvre et de symptômes de type grippal. Si vous développez ces symptômes, arrêtez d'utiliser <nom du produit> et contactez votre médecin ou demandez immédiatement un avis médical. Voir également rubrique 2.

## 4. Fluvestrant – Réaction anaphylactique (EPITT n° 18832)

### Résumé des caractéristiques du produit

#### 4.8. Effets indésirables

Affections du système immunitaire

Fréquence «fréquent»: réactions d'hypersensibilité

Fréquence «peu fréquent»: réactions anaphylactiques

### Notice

#### 4. Effets indésirables éventuels

**Vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence si vous présentez l'un des effets indésirables suivants:**

- Réactions allergiques (hypersensibilité) y compris gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge pouvant être des signes de réactions anaphylactiques

- ...

Effets indésirables peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100)

- ...

- Réactions anaphylactiques

## 5. Solutés intraveineux contenant des électrolytes et/ou des hydrates de carbone – Hyponatrémie (EPITT n° 18631)

*Le texte ci-dessous doit être adapté pour chaque produit individuellement, et par conséquent, le type de dossier de variation prévu doit être convenu en accord avec l'autorité nationale compétente avant sa soumission.*

### Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les solutés contenant du glucose

Les modifications sont basées sur le RCP existant d'un soluté intraveineux de glucose à 5 %. Ainsi, pour d'autres produits contenant du glucose compris dans cette catégorie [à savoir B05BA03 (hydrates de carbone) et B05BB02 (électrolytes avec hydrates de carbone)], les modifications à apporter au RCP

peuvent nécessiter une adaptation et être insérées dans le RCP actuel relatif au produit en question, de façon à préserver l'essence des modifications nécessaires.

#### **4.2. Posologie et mode d'administration**

L'équilibre hydrique, le glucose sérique, le sodium sérique et d'autres électrolytes pourront faire l'objet d'une surveillance avant ou pendant l'administration, en particulier chez les patients présentant une libération non-osmotique excessive de la vasopressine (syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, SIADH) et chez les patients traités concomitamment par des médicaments agonistes de la vasopressine, en raison du risque d'hyponatrémie.

La surveillance du sodium sérique est particulièrement importante pour les solutés physiologiquement hypotoniques. <Nom du produit> peut devenir extrêmement hypotonique après administration du fait de la métabolisation du glucose dans l'organisme (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les solutions pour perfusion de glucose intraveineuses sont généralement des solutions isotoniques. Cependant, dans l'organisme, les solutions contenant du glucose peuvent devenir extrêmement hypotoniques sur le plan physiologique en raison de la métabolisation rapide du glucose (voir rubrique 4.2).

En fonction de la tonicité de la solution, du volume et de la vitesse de perfusion, ainsi que de l'état clinique sous-jacent du patient et de sa capacité à métaboliser le glucose, l'administration de glucose par voie intraveineuse peut entraîner des déséquilibres électrolytiques, dont le plus important est une hyponatrémie hypo-osmotique ou hyperosmotique.

Hyponatrémie:

Les patients présentant une libération non-osmotique de la vasopressine (ex. en cas d'affections aiguës, de douleur, de stress postopératoire, d'infections, de brûlures, et de pathologies du système nerveux central), les patients atteints de pathologies cardiaques, hépatiques et rénales ainsi que les patients exposés à des agonistes de la vasopressine (voir rubrique 4.5) encourent un risque particulièrement élevé d'hyponatrémie aiguë lié à la perfusion de solutés hypotoniques.

L'hyponatrémie aiguë peut conduire à une encéphalopathie hyponatrémique aiguë (œdème cérébral) caractérisée par des céphalées, des nausées, des convulsions, une léthargie et des vomissements. Les patients présentant un œdème cérébral encourent un risque particulièrement élevé de lésion cérébrale sévère, irréversible et engageant le pronostic vital.

Les enfants, les femmes en âge de procréer et les patients présentant une compliance cérébrale réduite (ex. à la suite d'une méningite, de saignements intracrâniens ou d'une contusion cérébrale) encourent un risque particulièrement élevé d'œdème cérébral sévère et engageant le pronostic vital, dû à une hyponatrémie aiguë.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Médicaments augmentant l'effet de la vasopressine

Les médicaments cités ci-dessous augmentent l'effet de la vasopressine, ce qui entraîne une diminution de l'excrétion rénale d'eau sans électrolyte et une augmentation du risque d'hyponatrémie nosocomiale à la suite d'un traitement à base de solutés intraveineux incorrectement équilibré (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

- Médicaments stimulant la libération de vasopressine, ex. : chlorpropamide, clofibrate, carbamazépine, vincristine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, 3,4-méthylènedioxy-N-méthamphétamine, ifosfamide, antipsychotiques, narcotiques
- Médicaments potentialisant la libération de vasopressine, ex. : chlorpropamide, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), cyclophosphamide
- Analogues de la vasopressine, ex. : desmopressine, ocytocine, vasopressine, terlipressine

Parmi les autres médicaments qui augmentent le risque d'hyponatrémie figurent également les diurétiques en général et les antiépileptiques tels que l'oxcarbazépine.

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Des précautions particulières s'imposent lors de l'administration de < nom du produit > à des femmes enceintes pendant le travail, en particulier s'il est administré en combinaison avec de l'ocytocine, en raison du risque d'hyponatrémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

#### 4.8. Effets indésirables

| Tableau récapitulatif des effets indésirables |                                  |                        |
|---|----------------------------------|------------------------|
| Classe de systèmes d'organes                  | Effet indésirable (terme MedDRA) | Fréquence              |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition    | Hyponatrémie nosocomiale**       | Fréquence indéterminée |
| Affections du système nerveux                 | Encéphalopathie hyponatrémique** | Fréquence indéterminée |

\*\* L'hyponatrémie nosocomiale peut causer des lésions cérébrales irréversibles et entraîner le décès en raison du développement d'une encéphalopathie hyponatrémique aiguë (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### **Résumé des caractéristiques du produit pour les solutés intraveineux ne contenant pas de glucose**

Les modifications sont basées sur le RCP existant d'un soluté intraveineux de Ringer Lactate. Ainsi, pour d'autres produits compris dans cette catégorie (à savoir B05BB01 – électrolytes; produits hypotoniques), les modifications à apporter au RCP peuvent nécessiter une adaptation et être insérées dans le RCP actuel relatif au produit en question, de façon à préserver l'essence des modifications nécessaires.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

L'équilibre hydrique, les électrolytes sériques et l'équilibre acido-basique pourront faire l'objet d'une surveillance avant ou pendant l'administration, avec une attention particulière portée au sodium sérique chez les patients présentant une libération non-osmotique excessive de la vasopressine (syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique, SIADH) et chez les patients traités concomitamment par des médicaments agonistes de la vasopressine, en raison du risque d'hyponatrémie nosocomiale (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

La surveillance du sodium sérique est particulièrement importante pour les solutés hypotoniques.

Tonicité de <nom du produit>: XXX

Le volume et la vitesse de perfusion dépendent de l'âge, du poids, de l'état clinique (ex. brûlures, chirurgie, lésion de la tête, infections) et le traitement concomitant doit être déterminé par le médecin consultant spécialisé dans le domaine des traitements à base de solutés intraveineux en pédiatrie (voir rubriques 4.4 et 4.8).

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

En cas d'administration de perfusions à des volumes élevés, un suivi spécifique des patients atteints d'insuffisance cardiaque ou pulmonaire ainsi que des patients présentant une libération non-osmotique de la vasopressine (incluant le SIADH) doit être assuré, en raison du risque d'hyponatrémie nosocomiale (voir ci-dessous).

Hyponatrémie:

Les patients présentant une libération non-osmotique de vasopressine (ex. en cas d'affections aiguës, de douleur, de stress postopératoire, d'infections, de brûlures, et de pathologies du système nerveux central), les patients atteints de pathologies cardiaques, hépatiques et rénales ainsi que les patients exposés à des agonistes de la vasopressine (voir rubrique 4.5) encourent un risque particulièrement élevé d'hyponatrémie aiguë lié à la perfusion de solutés hypotoniques.

L'hyponatrémie aiguë peut conduire à une encéphalopathie hyponatrémique aiguë (œdème cérébral) caractérisée par des céphalées, des nausées, des convulsions, une léthargie et des vomissements. Les patients présentant un œdème cérébral encourent un risque particulièrement élevé de lésion cérébrale sévère, irréversible et engageant le pronostic vital.

Les enfants, les femmes en âge de procréer et les patients présentant une compliance cérébrale réduite (ex. à la suite d'une méningite, de saignements intracrâniens, d'une contusion cérébrale ou d'un œdème cérébral) encourent un risque particulièrement élevé d'œdème cérébral sévère et engageant le pronostic vital, dû à une hyponatrémie aiguë.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Médicaments augmentant l'effet de la vasopressine

Les médicaments cités ci-dessous augmentent l'effet de la vasopressine, ce qui entraîne une diminution de l'excrétion rénale d'eau sans électrolyte et peut causer une augmentation du risque d'hyponatrémie nosocomiale à la suite d'un traitement à base de solutés intraveineux incorrectement équilibré (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

- Parmi les médicaments stimulant la libération de vasopressine figurent: chlorpropamide, clofibrate, carbamazépine, vincristine, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, 3,4-méthylènedioxy-N-méthamphétamine, ifosfamide, antipsychotiques, narcotiques
- Parmi les médicaments potentialisant la libération de vasopressine figurent: chlorpropamide, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), cyclophosphamide
- Parmi les analogues de la vasopressine figurent: desmopressine, ocytocine, vasopressine, terlipressine

Parmi les autres médicaments qui augmentent le risque d'hyponatrémie figurent également les diurétiques en général et les antiépiléptiques tels que l'oxcarbazépine.

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Des précautions particulières s'imposent lors de l'administration de <nom du produit> à des femmes enceintes pendant le travail, en particulier en ce qui concerne le sodium sérique s'il est administré en combinaison avec de l'ocytocine (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

#### 4.8. Effets indésirables

- Hyponatrémie nosocomiale\*
- Encéphalopathie hyponatrémique aiguë\*

\*L'hyponatrémie nosocomiale peut causer des lésions cérébrales irréversibles et entraîner le décès en raison du développement d'une encéphalopathie hyponatrémique aiguë; fréquence indéterminée (voir rubriques 4.2 4.4 et 4.5).

## 6. Prednisolone; prednisone — Crise rénale sclérodermique induite (EPITT n° 18888)

Médicaments concernés: formulations systémiques de médicaments contenant de la prednisolone et de médicaments contenant de la prednisone dans lesquelles les doses de ces substances apportent une concentration systémique équivalente à plus de 15 mg de prednisolone par jour.

Pour les formulations topiques, aucune action n'est nécessaire.

### Résumé des caractéristiques du produit

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Crise rénale sclérodermique

Des précautions s'imposent pour les patients souffrant de sclérose systémique, car une incidence accrue de crise rénale sclérodermique (susceptible d'être fatale) accompagnée d'hypertension et d'une diminution du débit urinaire a été signalée en cas d'administration d'une dose journalière de 15 mg ou plus de prednisolone. La pression sanguine et la fonction rénale (créatinine S) doivent dès lors être vérifiées régulièrement. En cas de suspicion de crise rénale, la pression sanguine doit être minutieusement contrôlée.

#### 4.8. Effets indésirables

Fréquence «indéterminée»: crise rénale sclérodermique\*

\*voir rubrique c)

##### Crise rénale sclérodermique

Le nombre d'occurrences d'une crise rénale sclérodermique varie parmi les différentes sous-populations. Le risque le plus élevé a été observé chez les patients souffrant de sclérose systémique diffuse. Le risque le plus faible a été observé chez les patients atteints de sclérose systémique limitée (2 %) et de sclérose systémique juvénile (1 %).

## Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <nom du produit>

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre <nom du produit> si vous souffrez de:

sclérodermie (également connue sous le nom de sclérose systémique, un trouble auto-immun), car des doses journalières de 15 mg ou plus peuvent augmenter le risque de développer une complication grave appelée crise rénale sclérodermique. Les signes d'une crise rénale sclérodermique sont, entre autres, une augmentation de la pression sanguine et une diminution de la production d'urine. Votre médecin peut vous conseiller de faire contrôler régulièrement votre pression sanguine et votre urine.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Effets indésirables dont la fréquence est indéterminée

Crise rénale sclérodermique chez des patients souffrant déjà de sclérodermie (un trouble auto-immun). Les signes d'une crise rénale sclérodermique sont, entre autres, une augmentation de la pression sanguine et une diminution de la production d'urine.