

Vaikuttava aine	Signaali	PRAC Recommendation	Suomenkieliset käännökset	PRAC Minutes / Recommendations on signals
Amiodarone	Carcinogenicity	<p>Based on the data provided by the MAH, <u>no causal association between the use of amiodarone and the occurrence of malignant disease (especially thyroid, lung and skin cancer) can be established.</u> However, the available pre-clinical data and their low relevance for man should be reflected in section 5.3 of the Summaries of Product Characteristics (SmPCs) of amiodarone containing products as follows:</p> <p>In a 2-years carcinogenicity study in rats, amiodarone caused an increase in thyroid follicular tumours (adenomas and/or carcinomas) in both sexes at clinical relevant exposures. Since mutagenicity findings were negative, an epigenic rather than genotoxic mechanism is proposed for this type of tumour induction. In the mouse, carcinomas were not observed, but a dose-dependent thyroid follicular hyperplasia was seen. These effects on the thyroid in rats and mice are most likely due to effects of amiodarone on the synthesis and/or release of thyroid gland hormones. The relevance of these findings to man is low.</p> <p>The MAHs of amiodarone containing products should submit a variation to the NCAs within two months.</p>	<p>SPC 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta "Rotilla tehdyssä 2 vuotta kestäneessä karsinogeenisyystutkimuksessa amiodaroni lisäsi kilpirauhasen follikulaarisia kasvaimia (adenoomat ja/tai karsinoomat) molemmilla sukupuolilla kliinisesti relevanteilla altistuksilla. Koska tutkimuksessa mutageenisuustulokset olivat negatiivisia, tämän tyyppisten kasvainten syntymismekanismiksi oletetaan ennemminkin epigeneettistä kuin genotoksista mekanismia. Hiirissä karsinomia ei havaittu, mutta annoksesta riippuvaista kilpirauhasen follikulaarista liikakasvua havaittiin. Nämä rotissa ja hiirissä havaitut vaikutukset ovat todennäköisimmin seurausta amiodaronin vaikutuksista kilpirauhashormonien synteesiin ja/tai vapautumiseen. Näiden havaintojen merkitys ihmisille on vähäinen."</p>	<p>meeting 3-6 February 2014 published 25/02/2014</p>
<p>Androgen deprivation therapy</p> <p>Products with the ATC codes L02AE Gonadotropin releasing hormone analogues, L02BX Other hormone antagonists and related agents and L02BB Anti-androgens, namely: Buserelin; Leuprorelin; Goserelin; Triptorelin; Histrelin; Abarelix; Degarelix; Abiraterone; Flutamide; Nilutamide; Bicalutamide. Products which are not yet listed in the WHO ATC DDD codes: Enzalutamide</p>	<p>QT interval prolongation due to long-term use</p>	<p>Having considered the available evidence, including the case reports from EudraVigilance and the literature papers, suggesting a potential association between the use of medicinal products used for androgen deprivation therapy and QT interval prolongation, as a consequence of low testosterone levels, the PRAC agreed that the MAHs of androgen deprivation therapy (see list below) should submit a variation within 2 months to the EMA and NCA(s) to amend the Product Information (PI) as described below (new text underlined).</p> <p>Summary of Product Characteristics Section 4.4: <u>Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval.</u> <u>In patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see section 4.5) physicians should assess the benefit risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating [PRODUCT NAME].</u></p> <p>Section 4.5: <u>Since androgen deprivation treatment may prolong the QT interval, the concomitant use of [PRODUCT NAME] with medicinal products known to prolong the QT interval or medicinal products able to induce Torsade de pointes such as class IA (e.g. quinidine, disopyramide) or class III (e.g. amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide) antiarrhythmic medicinal products, methadone, moxifloxacin, antipsychotics, etc. should be carefully evaluated (see section 4.4).</u></p> <p>Section 4.8: Frequency unknown/rare/uncommon*: <u>QT prolongation (see sections 4.4 and 4.5)</u> *frequency as derived from clinical trials/safety studies, if no data is available frequency should be labelled as "unknown".</p> <p>Package leaflet Section 2. What you need to know before you use [PRODUCT NAME] Warnings and precautions Please tell your doctor if you have any of the following: <u>Any heart or blood vessel conditions, including heart rhythm problems (arrhythmia), or are being treated with medicines for these conditions. The risk of heart rhythm problems may be increased when using [PRODUCT NAME].</u></p> <p>Other medicines and [PRODUCT NAME] <u>[PRODUCT NAME] might interfere with some medicines used to treat heart rhythm problems (e.g. quinidine, procainamide, amiodarone and sotalol) or might increase the risk of heart rhythm problems when used with some other drugs (e.g. methadone (used for pain relief and part of drug addiction detoxification), moxifloxacin (an antibiotic), antipsychotics used for serious mental illnesses).</u></p> <p>Section 4. Possible side effects Uncommon/rare/not known*: <u>changes in ECG (QT prolongation)</u></p>	<p>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet "Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa Potilailla, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, sekä potilailla jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (katso kohta 4.5), lääkäreiden pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkeiden takykardian mahdollisuus ennen kuin [Valmisteen nimi] aloitetaan." SPC 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset "Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, [Valmisteen nimi] samanaikaista käyttöä lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai voivat aiheuttaa kääntyvien kärkeiden takykardiaa, kuten luokan IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, metadoni, moksifloksasiini, antipsykootit, jne., pitäisi tarkoin arvioida (katso kohta 4.4)." SPC 4.8 Haittavaikutukset "QT-ajan pidentyminen (katso kohdat 4.4 ja 4.5)"</p> <p>PIL 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [Valmisteen nimi] Varoitukset ja varoimet Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on: "Jokin sydän- tai verisuonisairaus, kuten sydämen rytmihäiriö (arytmia), tai sinua hoidetaan lääkkeillä sen takia. Sydämen rytmihäiriön riski voi kasvaa kun käytetään [Valmisteen nimi]." Muut lääkevalmisteet ja [Valmisteen nimi] "[Valmisteen nimi] voi olla yhteisvaikutuksia joidenkin sydämen rytmihäiriön hoitoon käytettyjen lääkkeiden kanssa (esim. kinidiini, prokaiiniamiidi, amiodaroni ja sotaloli) tai lisätä riskiä sydämen rytmihäiriöön kun sitä käytetään joidenkin muiden lääkkeiden kanssa (esim. metadoni (käytetään kivun lievitykseen ja huumeriippuvuuden katkaisuhoidon), moksifloksasiini (antibiootti), psyykkisten sairauksien hoitoon käytettävät psykoosilääkkeet)." PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset "Muutokset EKG:ssä (QT-ajan pidentyminen)"</p>	<p>meeting 8-11 September 2014 published 30/09/2014</p>

Bupropion	Pancytopenia	<p>Having assessed the data provided by the MAH, the PRAC considered the cases reported with positive de-challenge and re-challenge to be relevant as a clear indicator of causality. The PRAC recommended that the MAH(s) of bupropion containing products should submit a variation within 2 months to the NCAs, to amend the Product Information (PI) as described below (new text underlined):</p> <p>Summary of Product Characteristics: Section 4.8 – Undesirable effects: <u>Blood and lymphatic system disorders: anaemia, leukopenia and thrombocytopenia</u> <u>Frequency: Unknown</u></p> <p>Package Leaflet: Section 4 – Possible side effects Other side effects Other side effects have occurred in a small number of people but their exact frequency is unknown: • <u>reduced numbers of red blood cells (anaemia), reduced numbers of white blood cells (leucopenia) and reduced numbers of platelets (thrombocytopenia).</u></p> <p>NB: This proposal is based on current approved EU text for the package leaflet of Wellbutrin XR/Zyban.</p>	<p>SPC 4.8 Haittavaikutukset "Veri ja imukudos: anemia, leukopenia ja trombosytopenia Yleisyys: tuntematon"</p> <p>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset Muut haittavaikutukset Muita haittavaikutuksia on ollut pienellä määrällä ihmisiä, mutta haittojen tarkkaa yleisyyttä ei tunneta: "Punasolujen määrän väheneminen (anemia), valkosolujen määrän väheneminen (leukopenia) ja verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia)."</p>	<p>meeting 7-10 July 2014 published 29/07/2014</p>
Chlorhexidine cutaneous solutions	Chemical injury including burns when used in skin disinfection in premature infants	<p>The PRAC reviewed the data submitted by the MAHs (Ecolab Ltd, Mölnlycke Health Care and CareFusion UK), and the advice provided by the Paediatric Committee (PDCO). Having considered the evidence from spontaneous reporting, published literature, as well as the potential seriousness of the chemical injuries associated with the use of chlorhexidine solutions for skin disinfection in premature infants, the PRAC recommended that the MAHs for all chlorhexidine containing cutaneous solutions should submit to the NCAs a variation within 2 months to amend the Summary of Product Characteristics (SmPC), Package Leaflet (PL) and the product labelling as described below (new text underlined):</p> <p>1. Changes to the SmPC: 4.4 Special warnings and precautions for use <u>The use of chlorhexidine solutions, both alcohol based and aqueous, for skin antisepsis prior to invasive procedures has been associated with chemical burns in neonates. Based on available case reports and the published literature, this risk appears to be higher in preterm infants, especially those born before 32 weeks of gestation and within the first 2 weeks of life.</u> <u>Remove any soaked materials, drapes or gowns before proceeding with the intervention. Do not use excessive quantities and do not allow the solution to pool in skin folds or under the patient or drip on sheets or other material in direct contact with the patient. Where occlusive dressings are to be applied to areas previously exposed to [insert product name], care must be taken to ensure no excess product is present prior to application of the dressing.</u> Section 4.8 (undesirable effects): <u>Chemical burns in neonates (frequency unknown)</u></p> <p>2. Changes to the PL (to be included in the section providing information necessary before using the chlorhexidine product): <u>Use with care in newborn babies, especially those born prematurely. <Product name> may cause chemical skin burns.</u> Where tear-off portion exist in leaflets, this information should include the following wording: <u>Use with care in neonates, especially those born before 32 weeks of gestation and within the first 2 weeks of life.</u> <u><Product name> may cause chemical skin burns.</u> <u>Do not use excessive quantities and do not allow the solution to pool in skin folds or under the patient or drip on sheets or other material in direct contact with the patient.</u></p> <p>3. Wording proposed for product labelling of all chlorhexidine products, including those not regulated as medicines: <u>Use with care in newborn babies, especially those born prematurely. <Product name> may cause chemical skin burns.</u></p> <p>....(See complete PRAC recommendation on PRAC recommendations on safety signals webpage.)</p>	<p>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet "Sekä alkoholi- että vesipohjaisten klooriheksidiini-liuosten käyttö ihon antiseptina ennen invasiivisia toimenpiteitä on yhdistetty kemiallisiin palovammoihin vastasyntyneillä. Haittavaikutusilmoitusten ja kirjallisuuden perusteella riski näyttäisi olevan korkeampi ennenaikaisesti syntyneillä, erityisesti ennen 32. raskausviikkoa syntyneillä ja kahden ensimmäisen elinviikon aikana. Poista kaikki läpimärät materiaalit, leikkausliinat tai paidat ennen intervention aloittamista. Älä käytä liiallisia määriä, äläkä anna liuoksen kerääntyä ihon poimuihin tai potilaan alle, tai tippua lakanoille tai muuhun materiaaliin, joka on suorassa kosketuksessa potilaan kanssa. Jos okklusiositeitä käytetään alueilla, jotka ovat aiemmin altistuneet [Valmisteen nimi], tulee huolellisesti varmistaa, ettei valmistetta ole liiallista määrää ennen kuin side asetetaan." SPC 4.8 Haittavaikutukset "Kemialliset palovammat vastasyntyneillä (yleisyys tuntematon)"</p> <p>PIL 2. Mitä tulee ottaa huomioon ennen <Valmisteen nimi> käyttöä "Käytä varoen vastasyntyneillä vauvoilla, erityisesti ennenaikaisesti syntyneillä. <Valmisteen nimi> voi aiheuttaa kemiallisia ihon palovammoja." <u>Where tear-off portion exist in leaflets, this information should include the following wording:</u> "Käytä varoen vastasyntyneillä, erityisesti ennen 32. raskausviikkoa syntyneillä ja kahden ensimmäisen elinviikon aikana. <Valmisteen nimi> voi aiheuttaa kemiallisia ihon palovammoja. Älä käytä liiallisia määriä, äläkä anna liuoksen kerääntyä ihon poimuihin tai potilaan alle, tai tippua lakanoille tai muuhun materiaaliin, joka on suorassa kosketuksessa potilaan kanssa." Valmisteen etiketti "Käytä varoen vastasyntyneillä vauvoilla, erityisesti ennenaikaisesti syntyneillä. <Valmisteen nimi> voi aiheuttaa kemiallisia ihon palovammoja."</p>	<p>meeting 8-11 September 2014 published 30/09/2014</p>

Clindamycin	Drug interaction with warfarin leading to international normalised ratio (INR) increased	<p>Following the assessment of the cumulative review submitted by the MAH, the PRAC agreed that the presented information is suggestive of a causal relationship between the administration of clindamycin and an increase in INR in patients maintained on vitamin K antagonists such as warfarin, acenocoumarol and fluindione. This includes three published literature reports in addition to spontaneous data. Two potential mechanisms have been proposed, with an effect on gut flora synthesis and absorption of vitamin K likely to have a greater impact than any pharmacokinetic interaction with metabolism of R-warfarin. Therefore, the PRAC recommended that the MAHs of the products containing clindamycin should submit a variation within 2 months to the NCA to update the Product Information (PI) and include the following information below (new wording <u>underlined</u>):</p> <p>Changes to the Product Information Summary of Product Characteristics: Section 4.5 - Interaction with other medicinal products and other forms of interaction: <u>Vitamin K antagonists</u> <u>Increased coagulation tests (PT/INR) and/or bleeding, have been reported in patients treated with clindamycin in combination with a vitamin K antagonist (e.g. warfarin, acenocoumarol and fluindione). Coagulation tests, therefore, should be frequently monitored in patients treated with vitamin K antagonists.</u></p> <p>Package Leaflet: Section 2: Before you take Clindamycin – Taking other medicines. <u>Warfarin or similar medicines – used to thin the blood. You may be more likely to have a bleed. Your doctor may need to take regular blood tests to check how well your blood can clot.</u></p>	<p><u>SPC 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset</u> "K-vitamiiniantagonistit Kohonneita arvoja koagulaatiotesteissä (PT/INR) ja/tai verenvuotoa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu samanaikaisesti klindamysiinillä ja K-vitamiiniantagonistilla (esim. varfariini, asenokumaroli ja fluindioni). Koagulaatiotestien arvoja pitäisi tämän vuoksi seurata säännöllisesti potilailla, joita hoidetaan K-vitamiiniantagonisteilla."</p> <p><u>PIL 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <Kauppanimeä></u> <u>Muiden lääkevalmisteiden käyttö</u> "Verenhennuslääke varfariini tai samankaltainen lääke. Sinulla saattaa olla suurempi riski verenvuodolle. Lääkäri voi määrätä säännöllisesti verikokeita tarkistaakseen veresi hyytymisen."</p>	<p>meeting 7-10 April 2014 published 29/04/2014</p>
Clopidogrel	Signal of eosinophilic pneumonia	<p>The MAHs for the reference, centrally authorized clopidogrel-containing medicines should be requested to submit to the EMA within 60 days a variation to update the product information to include "eosinophilic pneumonia - very rare"⁴ as an undesirable effect.</p> <p>The MAHs of generics products should then be requested to submit to the EMA or to the national competent authorities of the MSs, as applicable, a variation to align their product information to that of the originator.</p> <p>4 Section 4.8 of the Summary of Product Characteristics</p>	<p><u>SPC 4.8 Haittavaikutukset</u> <u>Elinluokka: Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina; Hyvin harvinainen, tuntematon:</u> "eosinofiilinen pneumonia"</p>	<p>meeting 7-10 January 2013 published 26/02/2013</p>
Clopidogrel	Signal of cross-reactivity between clopidogrel and ticlopidine among patients with previous allergic and/or haematological reactions to one of these products.	<p>The MAHs for Plavix/Iscover (clopidogrel) should be requested to submit to the EMA within 30 days a variation to update the product information to include the information on cross-reactivity between thienopyridines</p> <p>Section 4.4 of the Summary of Product Characteristics (SmPC): "Thienopyridines (clopidogrel, prasugrel and ticlopidine) may cause mild to severe allergic reactions such as: rash, angioedema, thrombocytopenia and neutropenia. Observational studies and post-marketing surveillance data highlighted the possibility of occurrence of a cross reactivity between thienopyridines. Patients who develop an allergic reaction (e.g. haematological or cutaneous reaction) to clopidogrel may have an increased risk of developing the same or another allergic reaction to another drug of the same pharmacological class, ticlopidine or prasugrel. Monitoring for signs of hypersensitivity in patients with a known allergy to thienopyridines is advised (see section 4.8)."</p>	<p><u>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</u> "Allerginen ristireaktiivisuus Potilaiden sairaushistoriasta on selvitettävä mahdollinen aiempi yliherkkyys jollekin toiselle tienopyridiinille (kuten tiklopidiinille, prasugreelille), koska tienopyridiiniyryhmässä on ilmoitettu allergista ristireaktiivisuutta (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla on ollut aiempi yliherkkyys muille tienopyridiineille, merkkejä potilaan herkistymisestä klopidogreelille on seurattava tarkkaan hoidon aikana."</p> <p><u>SPC 4.8 Haittavaikutukset</u> <u>Elinluokka: Immuunijärjestelmä; Yleisyys: Hyvin harvinainen, tuntematon:</u> "ristireaktiivinen lääkeaineyliherkkyys tienopyridiiniyryhmässä (kuten tiklopidiini, prasugreeli) (ks. kohta 4.4)"</p>	<p>meeting 4-7 March 2013 published 26/04/2013</p>

Docetaxel	Signal of serious and fatal drug interactions involving CYP3A4 inhibitors (grapefruit juice and dronedarone)	<p>The MAHs for the reference, centrally authorised docetaxel containing medicines (Taxotere and Docetaxel Winthrop) should be requested to submit to the EMA within 60 days a variation to update the product information with regard to this signal⁹.</p> <p>The MAHs of generics products should subsequently align their product information to that of the originator in accordance with current procedures.</p> <p>No mention of dronedarone needs to be specifically reported in the product information since general advice to avoid concomitant use with substances that inhibit or are metabolised by cytochrome P450-3A4 is already provided.</p> <p>9 Summary of product characteristics (SmPC) - section 4.4 should be updated to contain a warning: 'Grapefruit (fruit or juice) consumption should be avoided (see section 4.5)'. Section 4.5, two warnings should be added as follows: 'In case of grapefruit consumption as fruit or juice, the occurrence of docetaxel side-effects may increase, as a result of increased intestinal bioavailability. Therefore, as long as docetaxel is given, grapefruit should be avoided (see section 4.4)'. 'In case of combination with dronedarone or with CYP3A4 inhibitors (boosted PIs with ritonavir, azole antifungals and some macrolides) the occurrence of docetaxel side-effects may increase, as a result of reduced metabolism. A close clinical surveillance is warranted and a dose-adjustment of docetaxel may be suitable during the treatment with dronedarone or the CYP3A4 inhibitor'. The package leaflet should be updated accordingly in section 2 - What you need to know before you take Taxotere/Docetaxel Winthrop - Taxotere/Docetaxel Winthrop with food and drink: 'Grapefruit (fruit or juice) consumption should be avoided while taking Taxotere/Docetaxel Winthrop. It can interfere with the usual effect of your medicine'.</p>	<p>Huom! Alla suomenkieliset tuotetietojen tekstipäivitykset lääkevalmistekomitea CHMP:n hyväksymästä Taxoteren muutoshakemuksesta liittyen tuotetietojen päivitykseen PRAC:n suosituksen perusteella.</p> <p><u>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</u> "Doksetselin ja voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, klaritromysiinin, indinaviirin, nefatsodonin, nefinaviirin, ritonaviirin, sakinaviirin, telitromysiinin ja vorikonatsolin) samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5)."</p> <p><u>SPC 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset</u> "Annettaessa yhdistelmänä CYP3A4-inhibiittorin kanssa dosetaxelin haittavaikutukset voivat lisääntyä vähentyneen metabolian vuoksi. Jos voimakkaan CYP3A4-inhibiittorin (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, klaritromysiinin, indinaviirin, nefatsodonin, nefinaviirin, ritonaviirin, sakinaviirin, telitromysiinin ja vorikonatsolin) samanaikaista käyttöä ei voida välttää, edellytetään tarkkaa kliinistä seurantaa, ja dosetaxelin annosmuutokset voivat olla tarpeen voimakkaan CYP3A4-inhibiittorihoidon aikana (ks. kohta 4.4)."</p>	<p>meeting 8-11 April 2013 published 05/06/2013</p>
Doxycycline	Photo-onycholysis	<p>The PRAC considered the information already available in the product information of some doxycycline-containing products in the EU and the information from the case reports and recommended that for products where photo-onycholysis is not already included in section 4.8: MAHs should submit within 2 months a variation to the NCAs concerned to add photo-onycholysis as an adverse reaction to section 4.8. of the SmPC, in the System Organ Class "Skin and subcutaneous tissue disorders", and accordingly to section 4 of the package leaflet.</p>	<p><u>SPC 4.8 Haittavaikutukset</u> <u>Elinluokka: Iho ja ihonalainen</u> <u>kudos:</u> "foto-onykolyysi"</p> <p><u>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset</u> "auringonvalon aiheuttama kynsien irtoaminen"</p>	<p>meeting 7-10 October 2013 published 18/11/2013</p>

Fentanyl	Fentanyl patches – Accidental exposure	<p>....(See complete PRAC recommendation on PRAC recommendations on safety signals webpage)...</p> <p>The PRAC agreed on the multifaceted nature of the risk and on the need to have a stepwise approach. The MAH should assess in the PSUR the effectiveness of the above risk minimisation measures evaluating spontaneous cases and the reporting rate. Based on the outcome of the evaluation, further measures might be warranted.</p> <p>The PRAC recommended that Johnson and Johnson Pharmaceutical should submit within 1 month to the NCAs a variation or article 61.3 notification - as appropriate - to implement the strengthened wording in their Product Information (PI) as described below. The MAHs of generic products containing fentanyl TTS should update their PI in line with that of the reference product.</p> <p>Summary of Product Characteristics (SmPC) Section 4.4: Special warnings and precautions for use:</p> <p>Accidental Exposure by Patch Transfer Accidental transfer of a fentanyl patch to the skin of a non-patch wearer (particularly a child), while sharing a bed or being in close physical contact with a patch wearer, may result in an opioid overdose for the non-patch wearer. Patients should be advised that if accidental patch transfer occurs, the transferred patch must be removed immediately from the skin of the non-patch wearer. (see section 4.9 Overdose)</p> <p>Use in Children [...] To guard against accidental ingestion by children, use caution when choosing the application site for [invented name] (see Section 6.6, Instructions for use/handling) and monitor adhesion of the patch closely.”</p> <p>Section 6.6: Instructions for use/handling [...] Used patches should be folded so that the adhesive side of the patch adheres to itself and then they should be safely discarded. Unused patches should be returned to the (hospital) pharmacy.</p> <p>In line with the SmPC the wording in the PL should be, as follows</p> <p>Package Leaflet (PL) Section 2: Warning and precaution [Product name] is a medicinal product that could be life threatening to children. This is also the case with used transdermal patches. Bear in mind that the design of this medicinal product could be tempting to a child which in some cases may lead to a fatal outcome. [Product name] can have life-threatening side effects in persons that are not using prescribed opioid medicines on a regular basis.</p> <p>Patch sticking to another person The patch should be used only on the skin of the person for whom it was ordered by the doctor. Cases have been reported where a patch was accidentally stuck to a family member while in close physical contact or sharing the same bed as the patch wearer. A patch sticking to another person (particularly a child) may result in an overdose. In case the patch sticks to the skin of another person, take the patch off immediately and seek medical attention.</p> <p>Section 5: How to store Keep unused and used [product name] patches out of children’s reach.</p> <p>Handling the patch Used patches should be folded so that the adhesive side of the patch adheres to itself and then they should be safely discarded. Accidental exposure to used and unused patches particularly in children may lead to a fatal outcome. Unused patches should be returned to the (hospital) pharmacy.</p>	<p>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet "Tahaton altistus laastarin tarttuessa toiseen henkilöön Fentanyyli-laastarin tahaton siirtyminen laastareita käyttämättömän henkilön (etenkin lapsen) iholle samassa sängyssä nukuttaessa tai läheisessä fyysisessä kosketuksessa laastaria käyttävän henkilön kanssa saattaa aiheuttaa laastareita käyttämättömälle henkilölle opioidiyliannostuksen. Potilaalle on kerrottava, että jos laastari tarttuu vahingossa laastaria käyttämättömän henkilön iholle, siirtynyt laastari on poistettava viipymättä (ks. kohta 4.9 Yliannostus)."</p> <p>Pediatriset potilaat ... "Jotta lasta voitaisiin estää vahingossa nielemästä laastaria, <Kauppanimi>-laastarin kiinnityskohta on valittava harkiten (ks. kohta 4.2 ja 6.6) ja laastarin pysymistä iholla on seurattava tarkoin."</p> <p>SPC 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet ... "Käytetyt depotlaastarit taitetaan liimapinnat vastakkain ja hävitetään turvallisesti. Käyttämättömät pakkaukset palautetaan apteekkiin."</p> <p>PIL 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <Kauppanimi>-depotlaastareita "<Kauppanimi> on lääkevalmiste, joka voi olla hengenvaarallinen lapsille. Myös käytetyt depotlaastarit voivat olla hengenvaarallisia. Ota huomioon, että tämän lääkevalmisteen ulkonäkö voi olla lapselle houkutteleva, mikä voi joissakin tapauksissa johtaa lapsen kuolemaan johtaviin tilanteisiin. <Kauppanimi> voi vaikuttaa hengenvaarallisesti henkilöihin, jotka eivät säännöllisesti käytä lääkärin määräämiä opioidilääkkeitä."</p> <p>"Depotlaastarin tarttuminen toiseen henkilöön Laastarin saa kiinnittää vain sen henkilön ihoon, jolle depotlaastarit on määrätty. Muutamissa tapauksissa laastarin tiedetään takertuneen toisen perheenjäsenen iholle läheisessä fyysisessä kosketuksessa, esim. samassa sängyssä nukuttaessa. Laastarin takertuminen toisen henkilön (etenkin lapsen) iholle voi aiheuttaa yliannoksen. Jos laastari on tarttunut toisen henkilön iholle, laastari on heti poistettava ja on otettava yhteys lääkäriin."</p> <p>PIL 5. Depotlaastareiden säilyttäminen "Säilytä käyttämättömät ja käytetyt <Kauppanimi>-laastarit poissa lasten ulottuvilta. Käytetyt depotlaastarit taitetaan kaksinkerroin liimapinnat vastakkain ja hävitetään turvallisesti. Tahaton, etenkin lapsen, altistuminen käytetyille tai käyttämättömille laastareille voi johtaa kuolemaan. Käyttämättömät laastarit pitää palauttaa apteekkiin."</p>	<p>meeting 7-10 April 2014</p> <p>published 29/04/2014</p>
Filgrastim	Signal of (systemic) capillary leak syndrome (CLS) and cytokine release syndrome (CRS)	<p>The MAH for the reference filgrastim and pegfilgrastim-containing medicines Neupogen (filgrastim) and Neulasta (pegfilgrastim) should submit within 30 days (to the NCAs and to the EMA as appropriate), a proposal for amending the product information⁸, including a DHPC and a communication plan.</p> <p>The same MAH is also requested to submit an updated Risk Management Plan within 90 days to include the important identified risk of “capillary leak syndrome” and the potential risk of “cytokine release syndrome” and proposed pharmacovigilance activities, as appropriate.</p> <p>Follow-up to the remaining biosimilar products will be in accordance to current procedures.</p> <p>⁸ Section 4.8 of the SmPC (Undesirable effects) as a post-marketing life-threatening ADR in cancer patients and healthy donors. Section 4.4 of the SmPC (Special warnings and precautions for use) ‘Capillary leak syndrome is characterised by hypotension, hypoalbuminaemia, oedema and hemoconcentration. Patients who develop symptoms of capillary leak syndrome should be closely monitored and receive standard symptomatic treatment, which may include a need for intensive care’. Additionally, the section 4 of the PIL (Possible side effects) should be updated to contain an appropriate description of symptoms indicative of CLS which may need medical attention.</p>	<p>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet "Kapillaarivuoto-oireyhtymää on raportoitu granulosityttikasvutekijöiden (G-CSF) antamisen jälkeen. Sen tyypillisiä oireita ovat hypotensio, hypoalbuminemia, turvotus ja hemokonsentraatio. Jos potilaalle kehittyy kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita, hänen tilaansa on seurattava tarkoin ja annettava oireenmukaista hoitoa, tarvittaessa myös tehohoitoa (ks. kohta 4.8)."</p> <p>SPC 4.8 Haittavaikutukset a. Tiivistelmä turvallisuustiedoista "Solunsalpaajahoidossa olevilla syöpäpotilailla ja terveillä luovuttajilla, joille tehdään perifeerisen veren kantasolujen mobilisaatio, on raportoitu granulosityttikasvutekijöiden antamisen jälkeen melko harvoin (≥ 1/1000, < 1/100) kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla hengenvaarallinen, jos hoito viivästyy, ks. kohta 4.4 ja kohdan 4.8 alakohta C." c. Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus "Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen granulosityttikasvutekijöiden käytön yhteydessä on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää. Sitä on esiintynyt yleensä potilailla, joilla on pitkälle edennyt pahanlaatuinen sairaus tai sepsis tai jotka saavat useita solunsalpaajia tai joille on tehty afereesi (ks. kohta 4.4)."</p> <p>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset "jos sinulle ilmaantuu jokin tai useampia seuraavista haittavaikutuksista: - turvotusta tai pöhöttyneisyyttä, joihin saattaa liittyä harventunutta virtsaamistarvetta, hengitysvaikeuksia, vatsan turpoamista ja täysinäisyyden tunnetta sekä yleistä väsymyksen tunnetta. Nämä oireet kehittyvät yleensä nopeasti. Oireet voivat liittyä melko harvinaiseen (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta) kapillaari- eli hiussuonivuoto-oireyhtymään, joka aiheuttaa veren tihkumista pienistä verisuonista (hiussuonista) kudoksiin. Tila vaatii kiireellistä hoitoa."</p>	<p>meeting 4-7 March 2013</p> <p>published 26/04/2013</p>

Fluoroquinolones	Retinal detachment	<p>The association between fluoroquinolone intake and occurrence of retinal detachment has been investigated in several epidemiological studies using various designs and data sources. Two studies (Etminan et al. 2012, Kuo et al. 2014) have found a statistically significant increased risk. This increase was not confirmed in other published studies (Chui et al. 2014, Eftekhari et al. 2014, Fife et al. 2014, Kapoor et al. 2014, Pasternak et al. 2013) as well as in a study conducted by EMA (http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=6709). However, in most studies, confidence intervals were relatively wide and thus a small increase in risk cannot be excluded, especially in patients with risk factors. In addition, non-clinical data support a possible ophthalmological toxicity of fluoroquinolones and, although the number of spontaneous reports of retinal detachment with fluoroquinolones is low, some cases were at least possibly related and there may also be some underreporting. In summary, a causal relationship between fluoroquinolone intake and retinal detachment can neither be established nor firmly excluded based on the available data. Given the seriousness of retinal detachment with possible sequelae and the need for immediate intervention by an ophthalmologist in case it occurs, the PRAC considered that the product information of all fluoroquinolones for systemic use should contain a warning on vision disorders. Consequently, when no such warning is already labelled, the MAHs of fluoroquinolone-containing medicinal products for systemic use should submit, within 3 months, a variation to the relevant NCAs to update the product information as follows:</p> <p>Summary of Product Characteristics 4.4 Special warnings and precautions for use Vision disorders If vision becomes impaired or any effects on the eyes are experienced, an eye specialist should be consulted immediately.</p> <p>Package Leaflet When taking [Product] If your eyesight becomes impaired or if your eyes seem to be otherwise affected, consult an eye specialist immediately.</p> <p>[Cross-references should be added as appropriate]</p>	<p><u>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</u> "Näköhäiriöt Jos näkö huonontuu, tai silmissä koetaan vaikutuksia, tulisi kääntyä välittömästi silmälääkärin puoleen."</p> <p><u>PIL 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät <kauppanimeä></u> "Kun otat <kauppanimeä> Jos näkösi huonontuu, tai jos tunnet muita vaikutuksia silmissäsi, ota välittömästi yhteyttä silmälääkärin."</p>	<p>meeting 10-13 June 2014 published 01/07/2014</p>
Goserelin	Long duration flushing and hyperhidrosis	<p>The PRAC considered the available data from post-marketing reports and the published literature. Whilst the limitations of the post-marketing data were noted it was agreed that there were a small number of cases of hot flushes and/or hyperhidrosis which prolonged after stopping goserelin that are not explained by comorbidities/concomitant treatments or the patient's age. Moreover, there is a biological plausibility for this effect and the published literature supports that goserelin can have effects on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis that may persist after stopping treatment. In men, LH and testosterone levels have been shown to remain markedly suppressed at the end of the recommended dosing interval and that this suppression can persist for several months beyond goserelin's expected duration of pharmacological effect.</p> <p>Based on the data, there is sufficient evidence to conclude that in some patients goserelin can cause flushing and hyperhidrosis that persists after cessation of treatment and beyond the drug's expected duration of effect on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis.</p> <p>The PRAC agreed that the MAH of Goserelin should submit a variation to the NCAs to update the product information to reflect this information, within two months:</p> <p>Section 4.8 of the SmPC (Summary of Product Characteristics) The footnote to the table which lists adverse reactions should be amended as follows: "b These are pharmacological effects which seldom require withdrawal of therapy. Hyperhidrosis and hot flushes may continue after stopping Zoladex."</p> <p>Section 4 (Possible Side effects) of the PL (Package Leaflet) The PL should be amended as indicated below: Hot flushes and sweating. Occasionally these side effects may continue for some time (possibly months) after stopping Zoladex.</p>	<p><u>SPC 4.8 Haittavaikutukset</u> "Voimakas hikoilu ja kuumat aallot saattavat jatkua Zoladexin lopettamisen jälkeen."</p> <p><u>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset</u> "Joskus nämä haittavaikutukset voivat jatkua jonkin aikaa (mahdollisesti kuukausia) Zoladexin lopettamisen jälkeen."</p>	<p>meeting 3-6 March 2014 published 25/03/2014</p>

Hydroxychloroquine	Signal of hypoglycaemia	<p>In light of the information provided in EudraVigilance and in the literature, and considering the MAH for Plaquenil will submit a national variation in Ireland to update sections 4.4 and 4.8 of the SmPC and the patient information leaflet (PIL)/labelling to include information on the risk of hypoglycaemia, the MAHs for hydroxychloroquine or chloroquine containing products should submit a variation to the national competent authorities (NCAs) concerned, within 60 days, to include in the SmPC and PIL the following:</p> <p>1. HYDROXYCHLOROQUINE <u>Section 4.4 of the SmPC:</u> Hydroxychloroquine has been shown to cause severe hypoglycaemia including loss of consciousness that could be life threatening in patients treated with and without antidiabetic medications. Patients treated with hydroxychloroquine should be warned about the risk of hypoglycaemia and the associated clinical signs and symptoms. Patients presenting with clinical symptoms suggestive of hypoglycaemia during treatment with hydroxychloroquine should have their blood glucose level checked and treatment reviewed as necessary. <u>Section 4.8 of the SmPC:</u> Under the SOC 'Metabolism and nutrition disorders': Adverse Event: 'Hypoglycaemia' (see section 4.4). Frequency: unknown. <u>PIL:</u> Hydroxychloroquine can cause lowering of the blood glucose level. Please ask your doctor to inform you of signs and symptoms of low blood glucose levels. A check of the blood glucose level may be necessary <u>PIL – Side Effects section:</u> Side effects with frequency unknown: Lowering of the blood glucose level</p>	<p><u>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</u> "Hydroksiklorokiinin on osoitettu aiheuttavan vaikeaa hypoglykemiaa sekä diabetespotilailla että potilailla, joilla ei ole verensokeria alentavaa lääkitystä. Vaikeaan hypoglykemiaan voi liittyä hengenvaarallinen tajunnan menetys. Potilaita on varoitettava hydroksiklorokiinihoitoon liittyvästä hypoglykemian riskistä ja kerrottava hypoglykemiaan viittaavista merkeistä ja oireista. Jos potilaalla ilmenee hoidon aikana hypoglykemiaan viittaavia oireita, verensokeri on mitattava ja hoito arvioitava tarvittaessa uudelleen."</p> <p><u>SPC 4.8 Haittavaikutukset</u> <u>Elinluokka: Aineenvaihdunta ja ravitsemus; Yleisyys: Tuntematon:</u> "Hypoglykemia (ks. kohta 4.4)"</p> <p><u>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset</u> <u>Haittavaikutukset, joiden esiintyvyyttä ei tunneta:</u> "matala verensokeri" ..."Hydroksiklorokiini voi aiheuttaa verensokerin alenemista. Pyydä lääkäriäsi kertomaan sinulle alentuneeseen verensokeriin viittaavista merkeistä ja oireista. Voi olla tarpeellista mitata verensokeri."</p>	<p>meeting 2-5 September 2013 published 04/10/2013</p>
Leflunomide	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)	<p>In light of the data available in EudraVigilance (EV) and in the literature, and considering the known association of leflunomide with severe skin reactions (toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme listed in the Summary of Product Characteristics [SmPC], severe skin reactions listed as an identified risk in the Risk Management Plan [RMP]), the PRAC recommended that the MAH for Arava (leflunomide) should submit a variation within 2 months to the EMA, to amend the product label as described below. The MAHs of generic products containing leflunomide should update their product information in line with that of the reference product.</p> <p>Summary of Product Characteristics: Section 4.4 - Special warnings and precautions for use: Skin Reactions Very rare cases of Stevens Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis and Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) have been reported in patients treated with leflunomide. As soon as skin and/or mucosal reactions are observed which raise the suspicion of such severe reactions, Arava and any other possibly associated treatment must be discontinued, and a leflunomide washout procedure initiated immediately. A complete washout is essential in such cases. In such cases re-exposure to leflunomide is contra-indicated (see section 4.3). Section 4.8 – Undesirable effects: Skin and subcutaneous tissue disorders Common: increased hair loss, eczema, rash (including maculopapular rash), pruritus, dry skin. Uncommon: urticaria. Very rare: toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme. Not known: cutaneous lupus erythematosus, pustular psoriasis or worsening psoriasis, DRESS</p> <p>Package Leaflet: Section 2: What you need to know before you take Arava Warnings and precautions Arava can occasionally cause some problems with your blood, liver, lungs, or nerves in your arms or legs. It may also cause some serious allergic reactions (including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)), or increase the chance of a severe infection. For more information on these, please read section 4 (Possible side effects). DRESS appears initially as flu-like symptoms and a rash on the face then an extended rash with a high temperature, increased levels of liver enzymes seen in blood tests and an increase in a type of white blood cell (eosinophilia) and enlarged lymph nodes. Section 4: Possible side effects Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Tell your doctor immediately and stop taking Arava: - if you experience weakness, feel light-headed or dizzy or have difficulty breathing, as these may be signs of a serious allergic reaction, - if you develop a skin rash or ulcers in your mouth, as these may indicate severe, sometimes life-threatening reactions (e.g. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme, DRESS), see section 2. Very rare side effects (may affect up to 1 in 10,000 people) - severe sometimes life-threatening reactions (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme, DRESS).</p>	<p><u>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</u> Ihoreaktiot ... Leflunomidilla hoidetuilla potilailla on hyvin harvoin raportoitu Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä ja lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS). Havaittaessa iho- tai limakalvoreaktioita, jotka herättävät epäilyn tällaisista vakavista reaktioista, tulee Arava ja muu mahdollinen reaktioihin liittyvä hoito välittömästi keskeyttää ja käynnistää leflunomidin elimistöstä poistamismenetelmä. Täydellinen elimistöstä poistaminen on välttämätöntä näissä tilanteissa ja uudelleen altistus leflunomidille on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). <u>SPC 4.8 Haittavaikutukset</u> Iho ja ihonalainen kudus ... Tuntematon: ihon lupus erythematosus, märkärakkulainen psoriaasi tai psoriaasin paheneminen, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)</p> <p><u>PIL 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Arava-valmistetta</u> Varoitukset ja varotoimet ... Arava voi joskus aiheuttaa sinulle vereen, maksaan, keuhkoihin tai käsien tai jalkojen hermoihin kohdistuvia vaivoja. Se voi myös aiheuttaa vakavia allergisia reaktioita (kuten lääkkeeseen liittyvää yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää [DRESS-oireyhtymä]) tai lisätä vaikean infektion mahdollisuutta. Lue lisätietoja tämän pakkauselosteen kohdasta 4 (Mahdolliset haittavaikutukset). DRESS-oireyhtymä alkaa flunssan kaltaisina oireina ja kasvohottumana. Ihottuma laajenee, nousee korkea kuume, verikokeissa havaitaan kohonneita maksaentsyymien arvoja ja tiettytyyppisten valkosolujen lisääntymistä (eosinofilia) sekä imusolmukkeet suurenevat. <u>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset</u> ... Kerro välittömästi lääkärillesi ja lopeta Arava-valmisteen käyttäminen ... - jos sinulle ilmaantuu ihottumaa tai suun haavaumia, sillä nämä voivat olla merkkejä vaikeista, joskus jopa henkeäuhkaavista reaktioista (esim. Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä [DRESS-oireyhtymä]), ks. kohta 2. Muita haittavaikutuksia, kuten munuaisten vajaatoimintaa, veren virtsahappopitoisuuden laskua, miesten infertiliteettiä eli siittiöiden määrän ja liikkuvuuden laskua (vaikutus on palautuva, kun hoito tällä lääkkeellä lopetetaan), iholupusta (ilmenee ihottumana/punoituksena ihoalueilla, jotka altistuvat valolle), psoriaasia (uusi tai paheneva) ja DRESS-oireyhtymää voi myös esiintyä, ja niiden esiintymistiheys on tuntematon.</p>	<p>meeting 4-7 November 2013 published 28/11/2013</p>

Lenograstim	(Systemic) capillary leak syndrome (CLS)	<p>Having considered the available evidence from case reports provided in the MAH review and the scientific literature and given the seriousness and potentially life-threatening nature of systemic capillary leak syndrome, the PRAC recommended that the MAH of lenograstim should submit a variation within 1 month to the NCA concerned to amend the product information as follows:</p> <p>Addition of capillary leak syndrome in section 4.8 of the SmPC (Undesirable effects) as a post-marketing life-threatening Adverse Drug Reaction (ADR): 'Capillary Leak syndrome, which can be life-threatening if treatment is delayed, has been reported <include frequency here> in the post-marketing setting following administration of granulocyte-colony-stimulating factors, mostly in cancer patients undergoing chemotherapy (see section 4.4)'. In the table of adverse reactions in section 4.8: Vascular disorders – (Frequency to be determined) - Capillary leak syndrome* * There have been post-marketing reports of life-threatening capillary leak syndrome (see section 4.4). Advice on clinical management of symptoms should be provided in section 4.4 of the SmPC (Special warnings and precautions for use) as follows: Capillary leak syndrome has been reported after G-CSF administration and is characterised by hypotension, hypoalbuminaemia, oedema and haemoconcentration. Lenograstim should be discontinued if patients develop symptoms of capillary leak syndrome and appropriate symptomatic treatment, which may include a need for intensive care, should be given (see section 4.8).</p> <p>Additionally, the section 4 of the Product Information Leaflet (PIL) (Possible side effects) should be updated as follows: Please tell your doctor immediately if you have any of the following or combination of the following side effects: - swelling or puffiness, which may be associated with passing water less frequently, difficulty breathing, abdominal swelling and feeling of fullness, and a general feeling of tiredness. These symptoms generally develop in a rapid fashion. These could be symptoms of a <frequency to be determined> condition called 'Capillary Leak Syndrome' which causes blood to leak from the small blood vessels into your body and needs urgent medical attention. With the variation, the MAH should include a proposal for a Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) letter and a communication plan; in addition to the information specifically related to lenograstim, the DHPC should include a general statement about the risk of CLS reported with G-CSF-containing products. The MAH should also submit a Risk Management Plan within three months to include the important identified risk of "capillary leak syndrome" and the potential risk of "cytokine release syndrome" and all other important identified and potential risks and propose pharmacovigilance activities, as appropriate.</p>	<p><u>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</u> "G-CSF annon jälkeen on raportoitu kapillaarivuoto-oireyhtymää, jolle on tyypillistä hypotensio, hypoalbuminemia, turvotus ja hemokonsentraatio. Lenograstiimihoito on keskeytettävä, jos potilaalle ilmaantuu kapillaarivuoto-oireyhtymän oireita ja potilasta on hoidettava oireiden mukaan tarvittaessa tehohoidossa (ks. kohta 4.8)."</p> <p><u>SPC 4.8 Haittavaikutukset</u> "Henkeä uhkaava haittavaikutus (ADR) myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa Kapillaarivuoto-oireyhtymää, joka voi olla henkeä uhkaava hoidon viivästyessä, on raportoitu ilmenneen melko harvoin (≥ 1/1000 < 1/100) myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa useimmiten kemoterapiahoidossa olleille syöpäpotilaille granulosityttikasvutekijän annon jälkeen (ks. kohta 4.4)."</p> <p><u>Elinluokka: Verisuonisto; Yleisyys: Melko harvinainen:</u> "Kapillaarivuoto-oireyhtymä"</p> <p>"**Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu henkeä uhkaavia kapillaarivuoto-oireyhtymä-tapauksia (ks kohta 4.4)."</p> <p><u>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset</u> "Kerro heti lääkärille, jos sinulla on jokin tai joitakin seuraavista haittavaikutuksista: turvotusta tai pöhöttyneisyyttä, johon voi liittyä virtsaamista tavallista harvemmin, hengitysvaikeuksia, vatsan turvotusta ja täyden olon tunnetta sekä yleistä väsymystä. Nämä oireet ilmenevät usein nopeasti. Ne voivat olla oireita melko harvinaisesta (voi ilmetä enintään 1 potilaalle 100:sta) tilasta, jota kutsutaan "hiussuonivuoto-oireyhtymäksi". Siinä pienistä verisuonista vuotaa verta elimistöösi ja kiireellinen lääkärihoito on tarpeen."</p>	<p>meeting 4-7 November 2013</p> <p>published 28/11/2013</p>
Leuprorelin	Medication error - wrong technique in drug usage process	<p>Having considered EudraVigilance data, post-marketing reports and studies by Astellas, the MAH of Eligard, as well as literature, the PRAC has agreed that the MAH of Eligard (leuprorelin) should submit a variation within 1 month to the NCA to amend the product label as described below (new text underlined). The new SmPC should be disseminated together with the direct healthcare professional communication (DHPC).</p> <p>Summary of Product Characteristics: Section 4.4 - Special warnings and precautions for use <u>Lack of clinical efficacy may occur due to incorrect reconstitution of the product (see section 4.2).</u></p> <p>....(See complete PRAC recommendation on PRAC recommendations on safety signals webpage)</p>	<p><u>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</u> "Kliinisen tehon puute voi johtua tuotteen virheellisestä käyttövalmiiksi saattamisesta (katso kohta 4.2)."</p>	<p>meeting 8-11 September 2014</p> <p>published 30/09/2014</p>
Levetiracetam	Hyponatraemia and inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)	<p>Based on the cumulative review submitted by the MAH, the PRAC agreed that the MAH for Keppra should submit within 2 months a variation application to the EMA to update the SmPC and the package leaflet according to the wording detailed as follow:</p> <p>Summary of product characteristics (SmPC): the MAH should update the tabulated list of adverse reactions of the section 4.8 of the SmPC with the PT "hyponatraemia" under the SOC "Metabolism and nutrition disorders", frequency "rare" (≥1/10.000 to < 1/1000).</p> <p>Package leaflet: the MAH should update the section "4. Possible side effects" with the sentence "decreased blood sodium concentration", frequency "rare".</p>	<p><u>SPC 4.8 Haittavaikutukset</u> <u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus: Yleisyysluokka harvinaiset</u> "hyponatremia"</p> <p><u>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset</u> <u>Harvinaiset</u> "veren natriumpitoisuuden pieneneminen"</p>	<p>meeting 4-7 November 2013</p> <p>published 28/11/2013</p>

Mefloquine	Possibly permanent neurologic (vestibular) side effects	<p>Having considered the MAH's response the PRAC concluded that MAHs for mefloquine-containing medicinal products should submit a variation to the NCAs within 2 months to amend the product label as follows: SmPC, section 4.4: Special warnings and precautions for use [...] Due to the long half-life of mefloquine, aAdverse reactions may also occur and persist up to several months after discontinuation of the drug. In a small number of patients it has been reported that neuropsychiatric reactions (e.g. depression, dizziness or vertigo and loss of balance) may persist continued for months or longer, even after discontinuation of the drug. [...] SmPC, section 4.8: Undesirable effects a) Summary of safety profile At the doses given for acute malaria, adverse reactions to mefloquine may not be distinguishable from symptoms of the disease itself. In chemoprophylaxis, the safety profile of mefloquine is characterised by a predominance of neuropsychiatric adverse reactions. Due to the long half-life of mefloquine, aAdverse reactions may also occur or persist up to several weeks after discontinuation of the drug. Of tThe most common adverse reactions to mefloquine chemoprophylaxis, are nausea, vomiting and dizziness. Nausea and vomiting are generally mild and may decrease with prolonged use, in spite of increasing plasma drug levels. In a small number of patients it has been reported that neuropsychiatric reactions (e.g. depression, dizziness or vertigo and loss of balance) may persist for months or longer, even after discontinuation of the drug.</p> <p>PL The package leaflet should be updated accordingly.</p>	<p><u>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</u> ".... Haittavaikutuksia saattaa ilmaantua vielä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Pienellä joukolla potilaita on raportoitu, että neuropsykiatriset haittavaikutukset (esim. masennus, heite- tai kiertohuimaus ja tasapaino-ongelmat) saattoivat jatkua kuukausia tai pidempään vielä lääkkeen käytön lopettamisenkin jälkeen."</p> <p><u>SPC 4.8 Haittavaikutukset</u> "a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto Meflokiinin haittavaikutukset eivät akuutin malarian hoitoon annettuina annoksina välttämättä ole erotettavissa itse sairauden oireista. Lääkkeellisessä estohoidossa meflokiinin turvallisuusprofiilille tyypillistä on neuropsykiatristen haittavaikutusten vallitsevuus. Haittavaikutuksia saattaa ilmaantua vielä lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Lariam-tablettien käytössä lääkkeelliseen profylaksiaan yleisimmin esiintyvät haittavaikutukset ovat pahoinvointi, oksentelu ja huimaus. Pahoinvointi ja oksentelu ovat yleensä lieviä ja saattavat vähentyä pitkäaikaisessa käytössä, vaikka lääkepitoisuus plasmassa suureneekin. Pienellä joukolla potilaita on raportoitu, että neuropsykiatriset haittavaikutukset (esim. masennus, heite- tai kiertohuimaus ja tasapaino-ongelmat) saattoivat jatkua kuukausia tai pidempään vielä lääkkeen käytön lopettamisenkin jälkeen."</p>	<p>meeting 3-6 February 2014 published 25/02/2014</p>
Mirtazapine	Signal of pancreatitis	<p>The MAHs for the reference, nationally authorised mirtazapine-containing medicine should be requested to submit to the National Competent Authorities (NCAs) of the MSs within 60 days a variation to update the product information to include "pancreatitis"¹² as an undesirable effect with the frequency "rare" (as observed in clinical trials).</p> <p>The MAHs of generics products should subsequently be requested to align their product information with that of the originator in accordance with current procedures.</p> <p>¹² Section 4.8 of the Summary of Product Characteristics - under the SOC Gastrointestinal disorders - frequency "rare"</p>	<p><u>SPC 4.8 Haittavaikutukset</u> <u>Ruoansulatuselimistö</u> "pankreatiitti"</p> <p><u>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset</u> "haimatulehdus"</p>	<p>meeting 8-11 April 2013 published 05/06/2013</p>

Orlistat	Pharmacokinetic drug interaction (at absorption) with highly active antiretroviral therapy (HAART) leading to loss of HAART efficacy	<p>The PRAC considered the evidence from literature reports and the cumulative reviews provided by the MAHs regarding the possibility of an interaction and agreed that taking into account the risk of reduced efficacy of HAART with subsequent risk of emergence of resistance, the Marketing Authorisation Holders of orlistat-containing products should submit a variation of the product information within 2 months as follows:</p> <p>Proposed changes to the SmPC and PIL for Alli: <u>Summary of Product Characteristics</u> Section 4.4 Special warnings and precautions for use: <u>Antiretrovirals for HIV</u> Patients should consult a physician before taking alli concomitantly with antiretroviral medications. Orlistat may potentially reduce the absorption of antiretroviral medicines for HIV and could negatively affect the efficacy of antiretroviral medications for HIV (see section 4.5). Section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction <u>Antiretrovirals for HIV</u> Based on reports from literature and post-marketing experience orlistat may potentially reduce the absorption of antiretroviral medicines for HIV and could negatively affect the efficacy of antiretroviral medications for HIV (see section 4.4). <u>Package Leaflet</u> Other medicines and Alli Talk to your doctor before taking Alli if you are taking Medicines to treat HIV. It is important that you consult your doctor before taking Alli if you are receiving treatment for HIV. <u>Labelling (outer carton sleeve) – Instructions on use:</u> Talk to your doctor before taking alli ... If you are taking medicines for HIV.</p> <p>Proposed changes to the SmPC and PIL for Xenical <u>Summary of Product Characteristics</u> Section 4.4 Special warnings and precautions for use: <u>Antiretrovirals for HIV</u> Orlistat may potentially reduce the absorption of antiretroviral medicines for HIV and could negatively affect the efficacy of antiretroviral medications for HIV (see section 4.5). Section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction There are some case reports of reduced efficacy of antiretroviral HIV medicines, antidepressants and antipsychotics coincidental to the initiation of orlistat treatment in previously well controlled patients. Therefore orlistat treatment should only be initiated after careful consideration of the possible impact in these patients. <u>Package Leaflet</u> Other medicines and Xenical Please inform your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, even those not prescribed. This is important as using more than one medicine at the same time can strengthen or weaken the effects of the medicines. Xenical may modify the activity of ... - Medicines to treat HIV.</p>	<p>Alli SPC & PIL: <u>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</u> "Antiretroviraalinen lääkehoito HIV-infektion hoitoon Antiretroviraalista lääkehoitoa saavien potilaiden tulisi neuvotella lääkärin kanssa ennen Alli-hoidon aloittamista. Orlistat saattaa pienentää HIV-infektioon käytettyjen antiretroviraalisten lääkkeiden imeytymistä ja saattaa vaikuttaa negatiivisesti HIV-infektioon käytetyn antiretroviraalisen lääkityksen tehoon (ks. kohta 4.5)." <u>SPC 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset</u> "Antiretroviraalinen lääkehoito: Orlistatista saatuihin kirjallisuusraportteihin ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kokemukseen perustuen orlistat saattaa vaikuttaa negatiivisesti HIV-infektion hoitoon käytetyn antiretroviraalisen lääkehoidon tehoon (ks. kohta 4.4)." <u>PIL 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Alli-valmistetta</u> Muut lääkevalmisteet ja Alli Keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen kuin alat käyttää Allia, jos käytät "lääkkeitä HIV-infektion hoitoon. On tärkeää, että neuvottelet lääkärin kanssa ennen Alli-hoidon aloittamista, jos saat hoitoa HIV-infektioon." <u>Myyntipäällysmerkinnät, ulkopakkaus, käyttöohjeet</u> Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin alat käyttää Allia "jos käytät lääkkeitä HIV-infektion hoitoon."</p> <p>Xenical SPC & PIL: <u>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet</u> "HIV-infektion hoitoon käytettävät antiretroviruslääkkeet: Orlistat saattaa vähentää HIV-infektion hoitoon käytettävien antiretroviruslääkkeiden imeytymistä ja vaikuttaa haitallisesti HIV-infektion hoitoon käytettävien antiretroviruslääkkeiden tehoon (ks. kohta 4.5)." <u>SPC 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset</u> "Hyvässä hoitotasapainossa olleiden potilaiden käyttämien HIV-infektion hoitoon käytettävien antiretroviruslääkkeiden, masennuslääkkeiden ja psykoosilääkkeiden tehon on raportoitu joissakin tapauksissa heikentyneen samanaikaisesti aloitetun orlistat-hoidon yhteydessä. Näille potilaille orlistat-hoito tulisi aloittaa vasta huolellisen kokonaisarvioinnin jälkeen." <u>PIL 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xenicalia</u> Muut lääkevalmisteet ja Xenical "Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä on tärkeää, sillä usean lääkkeen samanaikainen käyttö saattaa voimistaa tai heikentää lääkkeiden vaikutusta. Xenical saattaa muuttaa HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden vaikutusta."</p>	<p>meeting 6-9 January 2014 published 28/01/2014</p>
Paracetamol	Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)	<p>The PRAC considered all scientific evidence including the safety data from the RegiSCAR registry and recommended that the MAHs of single- and multi-ingredient paracetamol-containing products for any route of administration should submit to the NCAs an update of the SmPC and the PL at the next routine opportunity as follows:</p> <p>SmPC Addition of the following information in section 4.8: Very rare cases of serious skin reactions have been reported.</p> <p>PL Addition of the following information in section 4: Very rare cases of serious skin reactions have been reported.</p> <p>When a product already contains information on skin reactions, this information should be updated by this wording.</p>	<p><u>SPC 4.8 Haittavaikutukset</u> "Hyvin harvoin on raportoitu vakavia ihoreaktioita."</p> <p><u>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset</u> "Hyvin harvoin on raportoitu vakavia ihoreaktioita."</p>	<p>meeting 3-6 February 2014 published 25/02/2014</p>
Roxithromycin	Signal of hearing disorder	<p>The MAHs for roxithromycin-containing medicines should be requested to submit within 60 days a variation to update the product information as regards the risk of hearing disorders⁸ to the NCAs of the MSs.</p> <p>⁸ SOC – Ear and vestibular disorders – section 4.8 of the SmPC and PL: ear and vestibular disorders: deafness transitory, hypoacusis, vertigo and tinnitus</p>	<p><u>SPC 4.8 Haittavaikutukset</u> <u>Kuulo ja tasapainoelin:</u> "tilapäinen kuurous, kuulon heikkeneminen, huimaus, tinnitus"</p> <p><u>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset</u> "tilapäinen kuurous, kuulon heikkeneminen, huimaus ja korvien soiminen (tinnitus)"</p>	<p>meeting 4-7 February 2013 published 15/03/2013</p>

Roxithromycin	Signal of rhabdomyolysis secondary to interaction with statins	<p>The MAHs for roxithromycin-containing medicines should be requested to submit to the NCAs of the MSs within 60 days a variation to update the product information as regards risk of rhabdomyolysis secondary to interaction with statins¹¹.</p> <p>11 Section 4.5 of the SmPC: Interaction with other medicinal products and other forms of interaction: HMG-CoA Reductase Inhibitors</p> <p>When roxithromycin and an HMGCoA reductase inhibitor (statin) are combined, there is a potential risk of muscle related adverse events, such as rhabdomyolysis due to a possible increase of the statin exposure. Caution should be exercised when a statin is combined with roxithromycin and patients should be monitored for signs and symptoms of myopathy.</p>	<p><u>SPC 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset</u></p> <p>"HMG-CoA-reduktaasin estäjät</p> <p>Roksitromysiinin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjän (statiini) yhteiskäytössä on olemassa mahdollinen lihaksiin kohdistuvien haittatapahtumien, kuten rabdomyolyyysin, riski mahdollisesti suurentuneen statiinialtistuksen seurauksena. Varovaisuutta on noudatettava, jos statiinia ja roksitromysiiniä käytetään samanaikaisesti ja potilaita on seurattava myopatian oireiden varalta."</p>	<p>meeting 4-7 February 2013</p> <p>published 15/03/2013</p>
Simvastatin	Risk of myopathy and rhabdomyolysis associated with high doses	<p>The genetic polymorphism SLCO1B1*5 increases the risk of myopathy, due to increased plasma levels of simvastatin. SLCO1B1*5 occurs in ~15-18% of Europeans and was found in about 45% of myopathy cases seen with simvastatin in the SEARCH trial, and accounted for 50-60% of myopathy cases seen in the SEARCH and HPS clinical trials. Screening for SLCO1B1*5 is not established in routine clinical practice but may be conducted in some specialist centres.</p> <p>Given the increased risk of myopathy that occurs with carriers of the SLCO1B1 gene c.521T>C allele, it is appropriate to include information on this genetic subpopulation in the simvastatin SmPC as a risk factor for myopathy and also highlight the importance of considering the impact of the SLCO1B1 genotype, and in particular the presence of the C allele, as part of an individual risk-benefit assessment prior to prescribing 80 mg simvastatin where the genotyping is available or the patient's genotype is already known.</p> <p>The MAHs for simvastatin-containing products should submit a variation within two months to the relevant NCAs to include the following text in the SmPC (new text <u>underlined</u>):</p> <p>Section 4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Reduced function of transport proteins</u></p> <p><u>Reduced function of hepatic OATP transport proteins can increase the systemic exposure of simvastatin and increase the risk of myopathy and rhabdomyolysis. Reduced function can occur as the result of inhibition by interacting medicines (eg ciclosporin) or in patients who are carriers of the SLCO1B1 c.521T>C genotype.</u></p> <p><u>Patients carrying the SLCO1B1 gene allele (c.521T>C) coding for a less active OATP1B1 protein have an increased systemic exposure of simvastatin and increased risk of myopathy. The risk of high dose (80 mg) simvastatin related myopathy is about 1 % in general, without genetic testing. Based on the results of the SEARCH trial, homozygote C allele carriers (also called CC) treated with 80 mg have a 15% risk of myopathy within one year, while the risk in heterozygote C allele carriers (CT) is 1.5%. The corresponding risk is 0.3% in patients having the most common genotype (TT) (See section 5.2). Where available, genotyping for the presence of the C allele should be considered as part of the benefit-risk assessment prior to prescribing 80 mg simvastatin for individual patients and high doses avoided in those found to carry the CC genotype. However, absence of this gene upon genotyping does not exclude that myopathy can still occur.</u></p> <p>Section 5.2 Pharmacokinetic properties</p> <p>Elimination</p> <p><u>Simvastatin is taken up actively into the hepatocytes by the transporter OATP1B1.</u></p> <p>Special populations</p> <p><u>Carriers of the SLCO1B1 gene c.521T>C allele have lower OATP1B1 activity. The mean exposure (AUC) of the main active metabolite, simvastatin acid is 120% in heterozygote carriers (CT) of the C allele and 221% in homozygote (CC) carriers relative to that of patients who have the most common genotype (TT). The C allele has a frequency of 18% in the European population. In patients with SLCO1B1 polymorphism there is a risk of increased exposure of simvastatin, which may lead to an increased risk of rhabdomyolysis (see section 4.4).</u></p>	<p><u>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet</u></p> <p>"Kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta</p> <p>Maksan OATP-kuljettajaproteiinien heikentynyt toiminta voi lisätä simvastatiinin systeemistä altistusta sekä suurentaa myopatian ja rabdomyolyyysin riskiä. Heikentynyt toiminta voi olla seurausta lääkkeiden (esim. siklosporiini) yhteisvaikutuksesta johtuvasta inhibitiosta, tai potilaat voivat olla SLCO1B1 c.521T>C -genotyypin kantajia.</p> <p>Potilailla, jotka kantavat SLCO1B1-geenin vähemmän aktiivista OATP1B1-proteiinia koodaavaa alleelia (c.521T>C), on suurentunut systeeminen altistus simvastatiinille ja suurentunut myopatian riski. Riski suuriannoksiseen (80 mg) simvastatiinihoitoon liittyvään myopatiaan on yleisesti noin 1 % (ilman geneettistä testausta). SEARCH-tutkimuksen tulosten perusteella alleelin C suhteen homotsygooteilla kantajilla (CC), joita hoidetaan 80 mg:n annoksella, on 15 %:n riski myopatiaan vuoden kuluessa, kun taas heterotsygootin C alleelin kantajilla (CT) riski on 1,5 %. Vastaava riski on 0,3 % potilailla, joilla on yleisin genotyyppi (TT) (katso kohta 5.2). Genotyyppitystä C-alleelin olemassaolon selvittämiseksi olisi harkittava, jos mahdollista, osana hyöty-riskiarviointia, ennen kuin potilaalle määrätään 80 mg:n simvastatiiniannos, jotta välttäisiin suurilta annoksilta potilaille, jotka kantavat CC-genotyyppiä. Tämän geenimuodon puuttuminen genotyyppityksessä ei kuitenkaan sulje pois myopatian riskiä."</p> <p><u>SPC 5.2 Farmakokinetiikka</u></p> <p><u>Eliminaatio</u></p> <p>"Simvastatiini kuljetetaan aktiivisesti hepatosyytteihin kuljettajaproteiini OATP1B1:n toimesta."</p> <p><u>Erytisryhmät</u></p> <p>"SLCO1B1-geenin c.521T>C -alleelin kantajilla on heikompi OATP1B1-aktiivisuus. Pääasiallisen aktiivisen metaboliitin, simvastatiinihapon, keskimääräinen altistus (AUC) on 120 % heterotsygooteilla (CT) C-alleelin kantajilla ja 221 % homotsygooteilla (CC) kantajilla suhteessa potilaisiin, jotka kantavat yleisintä genotyyppiä (TT). C-alleelin esiintyvyys eurooppalaisessa väestössä on 18 %. Potilailla, joilla on SLCO1B1-geenin polymorfia, on riski lisääntyneelle simvastatiinin altistukselle. Tämä saattaa johtaa suurentuneeseen rabdomyolyyysin riskiin (katso kohta 4.4)."</p>	<p>meeting 7-10 April 2014</p> <p>published 29/04/2014</p>
Tamsulosin	Signal of dry mouth syndrome	<p>The MAH(s) for tamsulosin-containing medicines should submit to the NCA of the MS, within 60 days, a variation for amending the product information to include 'dry mouth'.</p> <p>SmPCs section 4.8: SOC Gastrointestinal Disorders 'Dry Mouth'; frequency: 'unknown'</p>	<p><u>SPC 4.8 Haittavaikutukset</u></p> <p><u>Ruoansulatuselimistö: Esiintymistiheys tuntematon</u></p> <p>"suun kuivuus"</p> <p><u>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset</u></p> <p>"suun kuivuus"</p>	<p>meeting 8-11 July 2013</p> <p>published 20/09/2013</p>

Thiopental	Hypokalaemia and rebound hyperkalaemia	<p>The Marketing Authorisation Holder(s) for thiopental-containing products should submit a variation within 2 months to the national competent authorities to amend the product label as follows:</p> <p>Summary of Products Characteristics Section 4.4 <i>Use in neurological patients with raised intracranial pressure</i> <i>Thiopental has been associated with reports of severe or refractory hypokalaemia during infusion; severe rebound hyperkalaemia may occur after cessation of thiopental infusion. The potential for rebound hyperkalaemia should be taken into account when stopping thiopental therapy.</i></p> <p>Section 4.8 Include the MedDRA preferred terms hypokalaemia and hyperkalaemia under the 'Metabolism and nutrition disorders SOC' with a frequency "not known".</p> <p>Package Leaflet Section 4 Possible side effects <i>Thiopental has been associated with reports of decreased potassium blood levels during infusion and increased potassium blood levels after stopping thiopental infusion.</i></p>	<p>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet <i>"Käyttö neurologisilla potilailla, joilla kallonsisäinen paine on kohonnut</i> Tiopentaalin käyttöön liittyen on raportoitu voimakasta tai vaikeahoitoista hypokalemiaa infuusion aikana. Infuusion lopettamisen jälkeen voi esiintyä kimmovasteena (ns. rebound-ilmiö) voimakasta hyperkalemiaa. Kimmovasteena ilmenevän hyperkalemian mahdollisuus tulisi ottaa huomioon lopetettaessa tiopentaalin käyttö."</p> <p>SPC 4.8 Haittavaikutukset Elinluokka: Aineenvaihdunta ja ravitsemus; Yleisyys: Tuntematon: "hypokalemia, hyperkalemia"</p> <p>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset "Tiopentaalin käyttöön liittyen on raportoitu infuusion aikana pienentyneitä veren kaliumpitoisuuksia ja infuusion loputtua kohonneita veren kaliumpitoisuuksia."</p>	<p>meeting 2-5 December 2013 published 17/12/2013</p>
Tiotropium bromide	Signal of anaphylactic reaction	<p>The MAHs for tiotropium should be requested to submit to the NCAs of the MSs within 60 days a variation to update the product information to include "anaphylactic reaction"20 as an undesirable effect.</p> <p>20 Section 4.8 of the Summary of Product Characteristics</p>	<p>SPC 4.8 Haittavaikutukset "anafylaktinen reaktio"</p> <p>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset "vakava allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio)"</p>	<p>meeting 10-13 June 2013 published 24/07/2013</p>
Tramadol	Signal of hypoglycaemia	<p>The MAHs for the reference, nationally authorised tramadol containing medicines should be requested to submit to the NCA of the MSs within 60 days a variation to update the product information to include "hypoglycaemia"26 as an undesirable effect.</p> <p>The MAHs of generic products should then be requested to submit to the national competent authorities of the MSs, as applicable, a variation to align their product information to that of the originator.</p> <p>26 Section 4.8 of the Summary of Product Characteristics</p>	<p>SPC 4.8 Haittavaikutukset "hypoglykemia"</p> <p>PIL 4. Mahdolliset haittavaikutukset "hypoglykemia (alhainen verensokeri)"</p>	<p>meeting 10-13 June 2013 published 24/07/2013</p>
Trazodone	Signal of postural hypotension and somnolence at high starting dose	<p>The MAHs for the nationally authorised trazodone-containing medicines should be requested to submit to the NCAs of the MSs, within 60 days, a variation to update the product information21 to include warnings regarding the potential for orthostatic hypotension, somnolence and other anticholinergic effects in elderly patients particularly with concomitant medication use, concomitant diseases and drug interactions.</p> <p>21 SmPC, suggested additional wording are in italics and underlined. <u>Section 4.2. Add cross-reference to Section 4.4</u> "For very elderly or frail patients, the recommended initial dose is reduced to 100 mg a day administered in divided doses or as a single night time dose (<i>See Section 4.4</i>). This may be incrementally increased as described under Adults, under supervision, according to tolerance and efficacy" <u>Section 4.4 – Suggest separate paragraph for elderly patients.</u> "Elderly patients <i>are more often more sensitive to antidepressants, in particular may more often experience to</i> orthostatic hypotension, <i>somnolence</i>, and other anticholinergic effects <i>of trazodone. Careful consideration should be given to the potential for additive effects with concomitant medication use such as with other psychotropics or antihypertensives or in the presence of risk factors such as comorbid disease, which may exacerbate these reactions. It is recommended that the patient/carer is informed of the potential for these reactions and monitored closely for such effects following initiation of therapy, prior to and following upward dose titration.</i>" ;Relevant sections of patient leaflet should be updated accordingly.</p>	<p>SPC 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet "Iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä tavallista useammin ortostaattista hypotensiota, uneliaisuutta, ja muita tratsodonin aiheuttamia antokolinergisiä haittavaikutuksia. Additiivisten vaikutusten mahdollisuuden vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä muuta samanaikaista lääkitystä (kuten muita psykotrooppeja tai verenpainetta alentavia lääkkeitä), tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä (kuten samanaikaisesti esiintyvä muu sairaus), jotka voivat pahentaa näitä haittavaikutuksia. Potilaille/ heidän hoitajilleen pitää kertoa näiden haittavaikutusten mahdollisuudesta ja niiden huolellisesta seuraamisesta lääkehoidon alussa sekä ennen kuin lääkeannosta suurennetaan ja suurentamisen jälkeen."</p> <p>PIL 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat <Kauppanimeä> "Iäkkäillä potilailla saattaa esiintyä tavallista useammin pystyasennossa ilmenevää matalaa verenpainetta, uneliaisuutta ja muita tratsodonin aiheuttamia antokolinergisiä haittavaikutuksia. Potilaiden tai heidän hoitajiensa pitää huolellisesti seurata mahdollisten haittavaikutusten ilmenemistä lääkehoidon alussa sekä ennen kuin lääkeannosta suurennetaan ja suurentamisen jälkeen."</p>	<p>meeting 13-16 May 2013 published 24/06/2013</p>