



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017
EMA/PRAC/467490/2017
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Új kísérőirat szövegezés – Kivonatok a PRAC szignálokkal kapcsolatos ajánlásaiból

A PRAC 2017. július 3-6-i ülésén elfogadva

Az ebben a dokumentumban található kísérőiratokhoz kidolgozott szövegek „A PRAC ajánlása a szignálokkal kapcsolatban” című dokumentumból származnak, amely a PRAC kísérőiratok frissítésével kapcsolatos ajánlásainak teljes szövegét, valamint a szignálok kezelésével kapcsolatos általános iránymutatást tartalmaz. A teljes szöveg [itt](#) található (csak angolul).

Az újonnan a kísérőiratokhoz adandó szövegrészek aláhúzással vannak megjelölve. A törlésre jelölt jelenleg létező szövegrészek ~~áthúzással~~ vannak megjelölve.

1. Amoxicillin; amoxicillin, klavulánsav - Gyógyszerreakció eozinofiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS szindróma) (EPI TT szám: 18802)

Amoxicillin

Alkalmazási előírás

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyos és néha halálos túlérzékenységi reakciókat (beleértve az anaphylactoid és a bőrt érintő súlyos mellékhatásokat is) jelentettek penicillin terápiával kezelt betegeknél.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

„Nagyon ritka” gyakoriság: olyan bőrreakciók, mint pl. az erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma, toxikus epidermalis nekrolízis, bullosus és exfoliatív dermatitis, akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP) (lásd 4.4 pont) és gyógyszerreakció eozinofiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS szindróma).



Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások

Nagyon ritka

- egyéb súlyos bőrreakciók közé tartozhat: a bőrszín megváltozása, duzzanat a bőr alatt, hólyagképződés, gennyes hólyagok, bőr lehámlása, bőrpír, fájdalom, viszketés, hámlás. Ezek lázzal, fejfájással és testi fájdalmakkal társulhatnak.
- influenzaszerű tünetek bőrkiütéssel, lázzal, duzzadt mirigyekkel és kóros laborvizsgálati eredményekkel (beleértve az emelkedett eozinofil sejtszámot (eozinofília) és májenzim szintek emelkedését is) (Gyógyszerreakció Eozinofiliával és Szisztémás Tünetekkel (DRESS szindróma)).

Amoxicillin + klavulánsav

Alkalmazási előírás

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyos és néha halálos túlérzékenységi reakciókat (beleértve az anaphylactoid és a bőrt érintő súlyos mellékhatásokat is) jelentettek penicillin terápiával kezelt betegeknél.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

„Nem ismert” gyakoriságú: gyógyszerreakció eozinofiliával és szisztémás tünetekkel (DRESS szindróma)

Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások

Nem ismert gyakoriság:

- Súlyos bőrreakciók:
 - kiterjedt bőrkiütés hólyagokkal és hámló bőrrel, különösen a száj körül, az orr, a szem és a nemi szervek tájékán (*Stevens-Johnson szindróma*), és egy súlyosabb forma, amely a bőr kiterjedt leválását okozza (a testfelület több, mint 30%-a - *toxikus epidermális nekrolízis*)
 - kiterjedt vörös bőrkiütés apró gennytartalmú hólyagokkal (*bullosus exfoliatív dermatitis*)
 - vörös, hámló bőrkiütés bőr alatti duzzanattal és hólyagokkal (*exantematózus pustulózis*)
 - influenzaszerű tünetek bőrkiütéssel, lázzal, duzzadt mirigyekkel és kóros laborvizsgálati eredményekkel (beleértve az emelkedett eozinofil sejtszámot (eozinofília) és májenzimeket is) (Gyógyszerreakció Eozinofiliával és Szisztémás Tünetekkel (DRESS szindróma)).

2. Ciprofloxacín; meropenem - Inkompatibilitás, amely együttes intravénás beadás esetén precipitációhoz vezethet (EPITT szám: 18790)

Ciprofloxacín hatóanyagú oldatos infúziókra vonatkozóan

Alkalmazási előírás

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Amennyiben más oldatokkal/gyógyszerekkel való kompatibilitás nem igazolt, az infúziós oldat minden esetben külön adandó be. Az inkompatibilitás látható jelei például a precipitáció, a homályosodás és az elszíneződés.

Az inkompatibilitás minden esetben megjelenik, ha az infúziós oldat/gyógyszer fizikailag vagy kémiaiilag instabil az oldatok pH-ján (például penicillinek, heparin oldatok); különösen lúgos pH-ra beállított oldatokkal történő kombináció esetén (a ciprofloxacín oldatok pH-ja: 3,9 - 4,5).

Meropenem hatóanyagú oldatos infúziókra vonatkozóan

Az alkalmazási előírás

6.2. Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

3. Alfa-darbepoetin; alfa-epoetin; béta-epoetin, théta-epoetin, zéta-epoetin, béta-epoetin metoxi-polietilén-glikol – Súlyos, bőrt érintő mellékhatások (SCARs), beleértve a Stevens-Johnson szindrómát (SJS) és a toxikus epidermális nekrolízist (TEN) (EPITT szám: 18846)

Alkalmazási előírás

Valamennyi epoetinre vonatkozóan - 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A epoetin kezeléssel kapcsolatban súlyos, bőrt érintő súlyos mellékhatásokat (SCARs) jelentettek, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát (SJS) és a toxikus epidermális nekrolízist (TEN) is, amely életveszélyes vagy halálos lehet. Súlyosabb eseteket a hosszú hatású epoetinekkel figyeltek meg.

A beteget a gyógyszerfelírás időpontjában tájékoztatni kell a jelekről és tünetekről, továbbá javasolt a bőrreakciók szoros monitorozása. Amennyiben ezen reakciókra utaló jelek és tünetek jelennek meg, javasolt a(z) <gyógyszer neve> azonnali felfüggesztése, és megfontolandó egy alternatív kezelés.

Ha a betegnél súlyos, bőrt érintő bőrreakció - mint például SJS vagy TEN - alakul ki a(z) <gyógyszer neve> alkalmazása során, akkor ezen betegnél a <gyógyszer neve> kezelés újratekzdése a későbbiekben tilos.

Valamennyi epoetinre vonatkozóan, kivéve az alfa-darbepoetint és a béta-epoetin metoxipolietilénglikolt:

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások - „Kiválasztott mellékhatások leírása” alfejezet:

A epoetin kezeléssel kapcsolatban jelentettek súlyos, bőrt érintő mellékhatásokat (SCARs), beleértve a Stevens-Johnson szindrómát (SJS) és a toxikus epidermális nekrolízist (TEN) is, amely életveszélyes vagy halálos lehet (lásd 4.4 pont).

Az alfa-darbepoetinre vonatkozóan:

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások - Mellékhatások táblázata - mind krónikus veseelégtelenségben szenvedő, mind daganatos betegeknél

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei - (nem ismert gyakoriság) - SJS/TEN, erythema multiforme, hólyagos elváltozások, bőr exfoliatio*

Megjegyzés a táblázat alatt: *lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” alfejezetben alább, és a 4.4 pontban.

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások - „Kiválasztott mellékhatások leírása” alfejezet:

Jelentettek súlyos, bőrt érintő mellékhatásokat (SCARs), beleértve a Stevens-Johnson szindrómát (SJS) és a toxikus epidermális nekrolízist (TEN) is, amely életveszélyes vagy halálos lehet (lásd 4.4 pont).

Betegtájékoztató

Valamennyi epoetinre vonatkozóan

Figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések - Különös odafigyelést igényel a(z) <gyógyszer neve>:

A epoetin kezeléssel kapcsolatban jelentettek súlyos bőrreakciókat, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát (SJS) és a toxikus epidermális nekrolízist (TEN) is.

Az SJS/TEN kezdetben a törzsön elhelyezkedő vöröses, céltáblaszerű vagy körkörös, gyakran középen hólyagot tartalmazó foltok formájában jelentkezhet. Előfordulhat fekély a szájban, a torokban, az orrban, nemi szerveken és a szemben (vörös és duzzadt szem) is. Ezeket a súlyos exanthemákat gyakran láz és/vagy influenzaszerű tünetek előzik meg. A bőrkiütések súlyosbodhatnak; kiterjedt bőrleválás és életveszélyes szövődmények alakulhatnak ki.

Amennyiben súlyos bőrkiütést vagy ezen bőrtünetek valamelyikét észleli magán, hagyja abba a(z) <gyógyszer neve> szedését és keresse fel kezelőorvosát vagy azonnal forduljon orvoshoz.

4. pont Lehetséges mellékhatások

A epoetin kezeléssel kapcsolatban súlyos bőrkiütéseket jelentettek, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát és a toxikus epidermális nekrolízist is. Ezek jelentkezhetnek vöröses, céltáblaszerű foltok formájában vagy körkörös, gyakran középen hólyagot tartalmazó foltokként a törzsön, bőrleválásként és fekélyek formájában, melyek a szájban, torokban, orrban, nemi szerveken és szemben helyezkedhetnek el. A bőrtüneteket láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg. Amennyiben ezen tüneteket észleli magán, hagyja abba a(z) <gyógyszer neve> szedését és keresse fel kezelőorvosát vagy forduljon azonnal orvoshoz. Lásd még: 2.pont.

4. Fulvestrant - Anaphylaxiás reakció (EPITT szám: 18832)

Alkalmazási előírás

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Gyakorisága „Gyakori”: Túlérzékenységi reakciók

Gyakorisága „Nem gyakori”: Anaphylaxiás reakciók

Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások

Azonnali orvosi kezelés lehet szükséges, amennyiben az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- Allergiás (túlérzékenységi) reakciók, beleértve az arc, ajkak, nyelv és/vagy a torok vizenyős duzzanatát amely anaphylaxiás reakció jele lehet.

- ...

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)

- ...

- Anaphylaxiás reakciók

5. Elektrolit és/vagy szénhidrát tartalmú intravénás (iv.) folyadékok - Hyponatraemia (EPITT szám: 18631)

Az alábbi szövegezést javasolt az adott gyógyszerhez illeszteni, ezért a beadás előtt szükséges a megfelelő Nemzeti Illetékes Hatósággal (NCA) történő egyeztetés a beadásra szánt változtatások típusával kapcsolatban.

A glükóz tartalmú folyadékokra vonatkozó alkalmazási előírás (SmPC)

A szabályok az érvényben lévő, 5%-os glükóz tartalmú iv. folyadéokra vonatkozó SmPC-n alapulnak, ezért, az ebben a kategóriában lévő más glükóz tartalmú készítmények esetében (például B05BA03 (szénhidrátok) és B05BB02 (elektrolitok szénhidrátokkal)) szükséges lehet az adott gyógyszer SmPC-jének az aktuális SmPC szabályokhoz történő illesztése és abba történő beolvasztása - a kötelező szabályok lényegének megtartása mellett.

4.2. Adagolás és alkalmazás

Az alkalmazás előtt és alatt a folyadékegyensúly, a szérum glükóz, a szérum nátrium és egyéb elektrolitok monitorozása szükséges lehet, különösen a fokozott nem ozmotikus vazopresszin felszabadulású, (kóros antidiuretikus hormon elválasztással járó szindróma, SIADH) és a hyponatraemia kockázata miatt egyidejűleg vazopresszin agonista gyógyszert szedő betegeknél. A szérum nátrium monitorozása különösen fontos az élettanilag hypotoniás folyadékok esetén. A(z) <gyógyszer neve> a glükóz anyagcsere következtében az alkalmazást követően rendkívül hypotoniássá válhat a szervezetben (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pont).

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A glükóz tartalmú intravénás infúziók általában izotóniás oldatok. Azonban a glükóz tartalmú folyadékok a gyors glükóz anyagcsere következtében, fiziológiásan hypotoniássá válhatnak a szervezetben (lásd 4.2 pont).

Az oldat tonicitásától, az infúzió mennyiségétől és gyakoriságától, a beteg alapbetegségétől és glükóz metabolizáló képességétől függően, a glükóz intravénás alkalmazása elektrolitzavart okozhat, melyek közül a legfontosabb a hypo- vagy hyperosmolaris hyponatraemia.

Hyponatraemia:

A nem ozmotikus vazopresszin felszabadulású (például akut betegségben, fájdalom, műtét utáni stressz, fertőzés, égés és KIR betegségek esetén), a szív-, tüdő- és vesebetegségben szenvedő és vazopresszin agonista kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.5 pont) hypotoniás folyadék infúziója esetén különösen fennáll az akut hyponatraemia kockázata.

Az akut hyponatraemia akut hyponatraemiás encephalopathiához (agyoedema) vezethet, amely fejfájással, hányingerrel, rohamokkal, letargiával és hányással jellemezhető. Az agyödémás betegeknél különösen fennáll a súlyos, visszafordíthatatlan és életveszélyes agysérülés kockázata.

Gyermekek, fogamzóképes korú nők és csökkent agyi compliance-ű betegek (például meningitis, intracranialis vérzés és agyi contusio) fokozott kockázatot jelentenek az akut hyponatraemia által okozott súlyos és életveszélyes agyi duzzanat szempontjából.

4.5. Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Fokozott vazopresszin hatást okozó gyógyszerek

Az alább felsorolt gyógyszerek fokozzák a vazopresszin hatást, ezáltal csökkentik a renális elektrolitmentes vízkiválasztást, és növelik a nem megfelelően kiegyensúlyozott intravénás folyadékterápia következtében kialakuló, kórházban szerzett hyponatraemia kockázatát (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

- A vazopresszin felszabadulást serkentő gyógyszerek, például:
klórpropamid, klofibrát, karbamazepin, vinkrisztin, szelektív szerotonin visszavétel gátlók, 3,4-metiléndioxi-N-metamfetamin, ifoszfamid, antipszichotikumok, kábítószer
- A vazopresszin hatását fokozó gyógyszerek, például:
klórpropamid, NSAID-ok, ciklofoszfamid
- Vazopresszin analógok, például:
dezmpresszin, oxitocin, vazopresszin, terlipresszin

A hyponatraemia kockázatát fokozó egyéb gyógyszerek közé tartoznak általánosságban a vizelethajtók és az antiepileptikumok, mint például az oxkarbazepin is.

4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás

A hyponatraemia kockázata miatt a(z) <gyógyszer neve> alkalmazása különös óvatosságot igényel terhes nőknél szülés alatt, főleg, ha oxitocinnal kombinálva alkalmazzák (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pont).

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások táblázatos listája		
Szervrendszer osztályozása	Mellékhatás (MedDRA szakkifejezés)	Gyakoriság
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Kórházban szerzett hyponatraemia**	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Hyponatraemiás encephalopathia**	Nem ismert

** A kórházban szerzett hyponatraemia az akut hyponatraemiás encephalopathia kialakulása miatt visszafordíthatatlan agysérülést és halált okozhat (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Glükózmentes iv. folyadékokra vonatkozó SmPC-k

A szabályok az érvényben lévő Ringer Laktát iv. folyadékokra vonatkozó SmPC-n alapulnak. Ezért az ebben a kategóriában lévő más gyógyszerek esetében (például B05BB01 - elektrolitok; hypotoniás készítmények), az adott gyógyszer SmPC-jének az aktuális SmPC szabályokhoz történő illesztése és abba történő beolvasztása szükséges lehet - a kötelező szabályok lényegének megtartása mellett.

4.2. Adagolás és alkalmazás

Az alkalmazás előtt és alatt a folyadékegyensúly, a szérumelektrolitok és a sav-bázis egyensúly monitorozása szükséges lehet, különös tekintettel a szérum nátriumra, a fokozott nem ozmotikus vazopresszin felszabadulású (kóros antidiuretikus hormon elválasztással járó szindróma, SIADH) és a kórházban szerzett hyponatraemia kockázata miatt egyidejűleg vazopresszin agonista gyógyszert szedő betegeknél (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pont).

A szérum nátrium monitorozása különösen fontos a hypotoniás folyadékok esetén.

A(z) <gyógyszer neve> tonicitása: XXX

Az infúzió beadásának gyakorisága és mennyisége függ az életkortól, a testsúlytól és a klinikai állapottól (például égés, műtét, fejsérülés, fertőzések); az együttes terápia meghatározása gyermekgyógyászati intravénás folyadék terápiában tapasztalt orvos bevonásával javasolt (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szívelégtelenségben vagy tüdőbetegségben szenvedő és nem ozmotikus vazopresszin felszabadulású (beleértve a SIADH-ot is) betegeknél a kórházban szerzett hyponatraemia kockázata miatt nagy mennyiségű infúzió alkalmazása alatt speciális monitorozás szükséges (lásd alább).

Hyponatraemia

A nem ozmotikus vazopresszin felszabadulású (például akut betegség, fájdalom, műtét utáni stressz, fertőzés, égés és KIR betegségek esetén), a szív-, tüdő- és vesebetegségben szenvedő és vazopresszin agonista kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.5 pont) hypotoniás folyadék infúziója esetén fokozott az akut hyponatraemia kockázata.

Az akut hyponatraemia akut hyponatraemiás encephalopathiához (agyödéma) vezethet, amely fejfájással, hányingerrel, epilepsziás rohamokkal, letargiával és hányással jellemezhető. Az agyödémás betegeknek különösen fennáll a súlyos, visszafordíthatatlan és életveszélyes agysérülés kockázata.

Gyermekek, fogamzóképes korú nők és csökkent agyi compliance-ű betegek (például meningitis, intracranialis vérzés, agyzúzódás vagy agyödéma) különös kockázatot jelentenek az akut hyponatraemia által okozott súlyos és életveszélyes agyi duzzanat szempontjából.

4.5. Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Fokozott vazopresszin hatást okozó gyógyszerek

Az alább felsorolt gyógyszerek fokozzák a vazopresszin hatást, ezáltal csökkentik a renális elektrolitmentes kiválasztást, és fokozhatják a nem megfelelően kiegyensúlyozott intravénás folyadékterápia következtében kialakuló, kórházban szerzett hyponatraemia kockázatát (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

- A vazopresszin felszabadulást serkentő gyógyszerek közé tartozik: klórpropamid, klofibrát, karbamazepin, vinkrisztin, szelektív szerotonin visszavétel gátlók, 3,4-metiléndioxi-N-metamfetamin, ifoszfamid, antipszichotikumok, kábítószer
- A vazopresszin hatását fokozó gyógyszerek közé tartozik: klórpropamid, NSAID-ok, ciklofoszfamid
- Vazopresszin analógok közé tartozik: dezmpresszin, oxitocin, vazopresszin, terlipresszin

A hyponatraemia kockázatát fokozó egyéb gyógyszerek közé tartoznak általánosságban a vizelethajtók és az antiepileptikumok, mint például az oxkarbazepin is.

4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás

A(z) <gyógyszer neve> alkalmazása fokozott óvatosságot igényel terhes nőknél a szülés alatt, különös tekintettel a szérum nátriumra, ha oxitocinnal kombinálva alkalmazzák (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pont).

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

- Kórházban szerzett hyponatraemia*
- Akut hyponatraemiás encephalopathia*

*A kórházban szerzett hyponatraemia az akut hyponatraemiás encephalopathia kialakulása miatt visszafordíthatatlan agysérülést és halált okozhat; gyakorisága ismeretlen (lásd 4.2 4.4, 4.5 pont)

6. Prednizolon; prednizon - Indukált scleroderma renalis crisis (SRC)(EPITT szám: 18888)

Érintett gyógyszerkészítmények: a prednizolon tartalmú szisztémás hatású gyógyszerek és a több mint napi 15 mg prednizolonnak megfelelő szisztémás koncentrációt biztosító dózisú prednizolon tartalmú gyógyszerek.

A lokális hatású készítmények nem igényelnek teendőt.

Alkalmazási előírás

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Scleroderma renalis crisis

A szisztémás szklerózisos betegeknél fokozott körültekintés szükséges a napi 15 mg-os vagy ennél nagyobb dózisu prednizolon mellett megfigyelt hypertoniával és csökkent vizeletürítéssel járó (potenciálisan halálos) scleroderma renalis crisis nagyobb incidenciája miatt. Ezért a vérnyomás és a vesefunkció (szérum kreatinin) rutinszerű ellenőrzése javasolt. Renalis crisis gyanúja esetén a vérnyomás gondos ellenőrzése javasolt.

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

„Nem ismert” gyakoriság: Scleroderma renalis crisis*

*Lásd c) pont

Scleroderma renalis crisis

A scleroderma renalis crisis előfordulása a különböző szubpopulációkban eltérő. A legnagyobb kockázatot a diffúz szisztémás szklerózisban szenvedő betegeknél jelentették. A legkisebb kockázatot a limitált szisztémás szklerózisban (2%) és a juvenilis kezdetű szisztémás szklerózisban (1%) szenvedő betegeknél jelentették.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a(z) <gyógyszer neve> szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) <gyógyszer neve> alkalmazása előtt beszélje meg kezelőorvosával, ha az alábbi betegségek fennállnak Önnél:

A szkleroderma (más néven szisztémás szklerózis, ami egy autoimmun betegség) a 15 mg-os vagy ennél magasabb napi dózisok miatt emelheti egy súlyos szövődmény, a szkleroderma renális krízis kockázatát. A szkleroderma renális krízis jelei közé tartozik az emelkedett vérnyomás és a csökkent vizelettermelés. Az orvos rendszeres vérnyomás ellenőrzést és vizeletvizsgálatot tanácsolhat Önnek.

4. Lehetséges mellékhatások

Mellékhatások - gyakorisági kategória: "nem ismert"

Szkleroderma renális krízis a már szklerodermában (ami egy autoimmun betegség) szenvedő betegeknél. A szkleroderma renális krízis jelei közé tartozik az emelkedett vérnyomás és a csökkent vizelettermelés.