



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017
EMA/PRAC/467500/2017
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Novo besedilo informacij o zdravilu – izvlečki iz priporočil odbora PRAC o signalih

Sprejeto na seji odbora PRAC, 3.–6. julija 2017

Besedilo informacij o zdravilu v tem dokumentu izvira iz dokumenta z naslovom „Priporočila odbora PRAC o signalih“, ki vsebuje celotno besedilo priporočil odbora PRAC za posodobitev informacij o zdravilu in nekatere splošne napotke za obdelavo signalov. Dokument je na voljo [tukaj](#) (samo v angleščini).

Novo besedilo, ki ga je treba dodati v informacije o zdravilu, je podčrtano. Trenutno besedilo, ki ga je treba izbrisati, je ~~prečrtano~~.

1. Amoksicilin; amoksicilin, klavulanska kislina – reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (EPITT št. 18802)

Amoksicilin

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki prejemajo penicilin, so poročali o resnih in občasno smrtno nevarnih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktoidnimi reakcijami in hudimi kožnimi neželenimi učinki).

4.8. Neželeni učinki

Bolezni kože in podkožja

Pogostnost „zelo redka“: Kožne reakcije, kot so multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, bulozni in ekfoliativni dermatitis, huda generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) (glejte poglavje 4.4) ter reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS).



Navodilo za uporabo

4. Možni neželeni učinki

Zelo redki

- druge hude kožne reakcije lahko vključujejo spremembe barve kože, podkožne bulice, mehurje, pustule, lupljenje, rdečico, bolečino, srbenje, luščenje. Lahko se pojavi tudi zvišana telesna temperatura, glavoboli in bolečine po telesu;
- gripi podobni simptomi z izpuščajem, zvišano telesno temperaturo, otečenimi žlezami in nenormalni izvidi krvnih preiskav (vključno z zvišanjem belih krvnih celic (eozinofilija) in jetrnih encimov) (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)).

Amoksicilin + klavulanska kislina

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki prejemajo penicilin, so poročali o resnih in občasno smrtno nevarnih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktoidnimi reakcijami in hudimi kožnimi neželenimi učinki).

4.8. Neželeni učinki

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)

Navodilo za uporabo

4. Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost

- Resne kožne reakcije:
 - razširjen izpuščaj z mehurčki in lupljenjem kože, še posebej okrog ust, nosu, oči in genitalij (*Stevens-Johnsonov sindrom*), in hujša oblika, ki povzroča obsežno lupljenje kože (več kot 30 % telesne površine *toksična epidermalna nekroliza*);
 - razširjen rdeč kožni izpuščaj z gnojnimi mehurčki (*bulozni eksfoliativni dermatitis*);
 - rdeč, luskast izpuščaj s podkožnimi bulicami in mehurji (*eksantematozna pustuloza*);
 - gripi podobni simptomi z izpuščajem, zvišano telesno temperaturo, otečenimi žlezami in nenormalni izvidi krvnih preiskav (vključno z zvišanjem belih krvnih celic (eozinofilija) in jetrnih encimov) (reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)).

2. Ciprofloksacin, meropenem – nezdržljivost, ki ob sočasnem intravenskem dajanju lahko povzroča precipitacijo (EPITT št. 18790)

Za raztopine ciprofloksacina za infundiranje

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

Raztopino za infundiranje je treba vedno dajati posebej, razen če je potrjena kompatibilnost z drugimi raztopinami/zdravili. Vidni znaki inkompatibilnosti so npr. precipitacija, skaljenost in obarvanost. Inkompatibilnost se pojavlja pri vseh raztopinah za infundiranje, ki so fizikalno ali kemično nestabilne pri pH vrednosti raztopin (npr. raztopine penicilina, heparina), še posebej v kombinaciji z raztopinami, prilagojenimi alkalnemu pH (pH raztopin ciprofloksacina: 3,9–4,5).

Za raztopine meropenema za infundiranje

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

6.2. Inkompatibilnosti

Zdravilo se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

3. Darbepoetin alfa, epoetin alfa, epoetin beta, epoetin theta, epoetin zeta, metoksipolietilenglikol epoetin beta – hudi kožni neželeni učinki (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN) (EPITT št. 18846)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Za vse epoetine – 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V povezavi z zdravljenjem z epoetini so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR-severe cutaneous adverse reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni. Pri dolgodelujočih epoetinih so opazili več hujših primerov.

Ko se bolnikom predpiše zdravilo, jim je treba svetovati glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom <ime zdravila> takoj prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja.

Če je pri bolniku zaradi uporabe zdravila <ime zdravila> prišlo do hude kožne reakcije, kot sta SJS ali TEN, zdravljenja z zdravilom <ime zdravila> ni dovoljeno ponovno začeti.

Za vse epoetine, razen za darbepoetin alfa in metoksipolietilenglikol epoetin beta:

4.8. Neželeni učinki – podpoglavje „Opis izbranih neželenih učinkov“:

V povezavi z zdravljenjem z epoetini so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR-severe cutaneous adverse reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.4).

Za darbepoetin alfa:

4.8. Neželeni učinki – preglednica neželenih učinkov – za bolnike s kronično odpovedjo ledvic in bolnike z rakom:

Bolezni kože in podkožja – (neznana pogostnost) – SJS/TEN, multiformni eritem, mehurji, lupljenje kože*

Komentar pod preglednico: *Glejte poglavje „Opis izbranih neželenih učinkov“ spodaj in poglavje 4.4.

4.8. Neželeni učinki – podpoglavje „Opis izbranih neželenih učinkov“:

Poročali so o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR- severe cutaneous adverse reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

Za vse epoetine

Poglavje Opozorila in previdnostni ukrepi – Pri uporabi zdravila <ime zdravila> bodite posebej previdni:

V povezavi z zdravljenjem z epoetini so poročali o hudih kožnih reakcijah, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN).

SJS/TEN je sprva lahko videti kot rdečkaste, tarčam podobne lise ali okrogle zaplate na trupu s pogostimi mehurčki v njihovem središču. Pojavijo se lahko tudi razjede v ustih, grlu, nosu, na genitalijah in očeh (rdeče in otekle oči). Pred pojavom teh hudih kožnih izpuščajev pogosto nastopi zvišana telesna temperatura in/ali se pojavijo gripi podobni simptomi. Izpuščaji se lahko razvijejo v razširjeno lupljenje kože in življenje ogrožajoče zaplete.

Če se je pri vas pojavil hud izpuščaj ali eden od teh kožnih simptomov, prenehajte z jemanjem zdravila <ime zdravila> in se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč.

Poglavje Možni neželeni učinki

V povezavi z zdravljenjem z epoetini so poročali o hudih kožnih izpuščajih, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo. Videti so lahko kot tarčam podobne makule ali okrogle zaplate na trupu s pogostimi mehurčki v njihovem središču, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na genitalijah in očeh, preden se pojavijo, pa lahko nastopijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi. Če se pri vas pojavijo ti simptomi, prenehajte uporabljati zdravilo <ime zdravila> in se takoj posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč. Glejte tudi poglavje 2.

4. Fulvestrant – anafilaktična reakcija (EPITT št. 18832)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.8. Neželeni učinki

Bolezni imunskega sistema

Pogostnost „pogosti“: preobčutljivostne reakcije

Pogostnost „občasni“: anafilaktične reakcije

Navodilo za uporabo

4. Možni neželeni učinki

Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, boste morda potrebovali takojšnje zdravljenje:

- Alergijske (preobčutljivostne) reakcije, vključno z zatekanjem obraza, ustnic, jezika in/ali grla, ki je lahko znak anafilaktične reakcije
- ...

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- ...
- anafilaktične reakcije

5. Intravenske (i.v.) tekočine, ki vsebujejo elektrolite in/ali ogljikove hidrate – hiponatriemija (EPITT št. 18631)

Spodnje besedilo je treba prilagoditi na ravni posameznega zdravila, zato se je pred predložitvijo treba o vrsti spremembe, ki bo predložena, dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila za tekočine, ki vsebujejo glukozo

Prilagoditve temeljijo na obstoječem povzetku glavnih značilnosti zdravila za intravensko tekočino, ki vsebuje 5 % glukoze. Zato je treba za druga zdravila v tej kategoriji, ki vsebujejo glukozo (npr. B05BA03 (ogljikovi hidrati) in B05BB02 (elektroliti z ogljikovimi hidrati)), morda prilagoditi spremembe v povzetku glavnih značilnosti zdravila in jih za določeno zdravilo združiti v aktualni povzetek glavnih značilnosti zdravila, tako da je ohranjeno bistvo zahtevanih sprememb.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Pred dajanjem in po njem bo morda treba nadzirati tekočinsko bilanco, serumsko glukozo, serumski natrij in druge elektrolite, še posebej pri bolnikih s povečanim neosmotskim sproščanjem vazopresina (sindrom inadekvatnega izločanja antidiuretskega hormona, SIADH) in pri bolnikih, ki zaradi tveganja hiponatriemije sočasno prejemajo agoniste vazopresina.

Nadziranje serumskega natrija je še posebej pomembno za fiziološko hipotonične tekočine. Zdravilo <ime zdravila> lahko, zaradi presnove glukoze v telesu, po dajanju postane izjemno hipotonično (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Glukozne intravenske infuzije so običajno izotonične raztopine. Vendar tekočine, ki vsebujejo glukozo, zaradi hitre presnove glukoze v telesu postanejo izjemno fiziološko hipotonične (glejte poglavje 4.2).

Glede na toničnost raztopine, količino in hitrost infuzije ter osnovno bolnikovo bolezen in sposobnost presnove glukoze, lahko intravensko dajanje glukoze povzroča motnje elektrolitov, zlasti hipo- ali hiperosmotsko hiponatriemijo.

Hiponatriemija

Pri bolnikih z neosmotskim sproščanjem vazopresina (npr. pri akutni bolezni, bolečini, pooperativnem stresu, okužbah, opeklinah in boleznih osrednjega živčnega sistema), bolnikih z boleznimi srca, jeter ali ledvic ter bolnikih, izpostavljeni agonistom vazopresina (glejte poglavje 4.5) je tveganje akutne hiponatriemije pri infuziji hipotoničnih tekočin še posebej veliko.

Akutna hiponatriemija lahko povzroči hiponatriemično encefalopatijo (možganski edem), za katero so značilni glavobol, navzea, epileptični napadi, letargija in bruhanje. Pri bolnikih z možganskim edemom je tveganje hude, nereverzibilne in življenje ogrožajoče možganske poškodbe še posebej veliko.

Pri otrocih, ženskah v rodni dobi in bolnikih z zmanjšano podajnostjo možganov (npr. z meningitisom, intrakranialno krvavitvijo ali s cerebralno kontuzijo) je tveganje hudega in življenje ogrožajočega otekanja možganov, ki ga povzroča akutna hiponatriemija, še posebej visoko.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki krepijo učinek vazopresina

Spodaj naštetih zdravila krepijo učinek vazopresina, kar povzroča zmanjšano ledvično izločanje vode brez elektrolitov in povečujejo tveganje bolnišnično pridobljene hiponatriemije, ki se pojavi po nepravilno uravnoteženem zdravljenju z intravenskimi tekočinami (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

- Zdravila, ki spodbujajo sproščanje vazopresina, npr.:
klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, 3,4-metilendioksi-N-metamfetamin, ifosfamid, antipsihotiki, narkotiki
- Zdravila, ki potencirajo delovanje vazopresina, npr.:
klorpropamid, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), ciklofosfamid
- Analogi vazopresina, npr.:
dezmopresin, oksitocin, vazopresin, terlipresin

Med drugimi zdravili, ki povečujejo tveganje hiponatriemije, so tudi diuretiki na splošno in antiepileptiki, kot je okskarbazepin.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo <ime zdravila> je treba zaradi tveganja hiponatriemije nosečnicam med porodom dajati zelo previdno, še posebej, če je dano skupaj z oksitocinom (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

4.8. Neželeni učinki

Preglednica z neželenimi učinki		
Organski sistem	Neželeni učinek (izraz MedDRA)	Pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	Bolnišnično pridobljena hiponatriemija**	Neznana pogostnost
Bolezni živčevja	Hiponatriemična encefalopatija**	Neznana pogostnost

**Bolnišnično pridobljena hiponatriemija lahko zaradi razvoja akutne hiponatriemične encefalopatije povzroči nepopravljivo poškodbo možganov in smrt (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Povzetek glavnih značilnosti zdravila za intravenske tekočine brez glukoze

Prilagoditve temeljijo na obstoječem povzetku glavnih značilnosti zdravila za intravensko tekočino Ringerjev laktat. Zato je treba za druga zdravila v tej kategoriji (npr. B05BB01 – elektroliti, hipotonična zdravila) morda prilagoditi spremembe v povzetku glavnih značilnosti zdravila in jih za določeno zdravilo združiti v aktualni povzetek glavnih značilnosti zdravila, tako da je ohranjeno bistvo zahtevanih sprememb.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Pred dajanjem in po njem bo morda treba nadzirati ravnovesje tekočin, serumske elektrolite in kislinsko-bazično ravnovesje, posebno pozornost pa je treba nameniti serumski koncentraciji natrija pri bolnikih s povečanim neosmotskim sproščanjem vazopresina (sindrom inadekvatnega izločanja antidiuretskega hormona, SIADH) in pri bolnikih, ki zaradi tveganja bolnišnično pridobljene hiponatriemije sočasno prejemajo agoniste vazopresina (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8). Nadziranje serumske koncentracije natrija je še posebej pomembno za hipotonične tekočine.

Toničnost zdravila <ime zdravila>: XXX

Hitrost in količino infuzije mora glede na starost, telesno maso, klinično stanje (npr. opekline, operacijo, poškodbo glave, okužbe) in sočasno zdravljenje določiti lečeči zdravnik, ki ima izkušnje s pediatričnim zdravljenjem z intravensko tekočino (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Visokovolumsko infuzijo je treba zaradi tveganja bolnišnično pridobljene hiponatriemije pri bolnikih z odpovedjo srca ali pljuč ter pri bolnikih z neosmotskim sproščanjem vazopresina (vključno s SIADH) posebej nadzorovati (glejte spodaj).

Hiponatriemija

Pri bolnikih z neosmotskim sproščanjem vazopresina (npr. pri akutni bolezni, bolečini, pooperativnem stresu, okužbah, opeklinah in boleznih osrednjega živčnega sistema), bolnikih z boleznimi srca, jeter ali ledvic ter bolnikih, izpostavljeni agonistom vazopresina (glejte poglavje 4.5) je tveganje akutne hiponatriemije pri infuziji hipotoničnih tekočin še posebej veliko.

Akutna hiponatriemija lahko povzroči hiponatriemično encefalopatijo (možganski edem), za katero so značilni glavobol, navzea, epileptični napadi, letargija in bruhanje. Pri bolnikih z možganskim edemom je tveganje hude, nereverzibilne in življenje ogrožajoče možganske poškodbe še posebej veliko.

Pri otrocih, ženskah v rodni dobi in bolnikih z zmanjšano podajnostjo možganov (npr. z meningitisom, intrakranialno krvavitvijo, s cerebralno kontuzijo ali z možganskim edemom) je tveganje hudega in življenje ogrožajočega otekanja možganov, ki ga povzroča akutna hiponatriemija, še posebej visoko.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki krepijo učinek vazopresina

Spodaj naštetá zdravila krepijo učinek vazopresina, kar povzroča zmanjšano ledvično izločanje vode brez elektrolitov, in lahko povečajo tveganje bolnišnično pridobljene hiponatriemije, ki se pojavi po nepravilno uravnoteženem zdravljenju z intravenskimi tekočinami (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

- Zdravila, ki spodbujajo sproščanje vazopresina, vključujejo:
klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina, 3,4-metilendioksi-N-metamfetamin, ifosfamid, antipsihotike, narkotike

- Zdravila, ki potencirajo delovanje vazopresina, vključujejo: klorpropamid, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), ciklofosamid
- Analogi vazopresina vključujejo: dezmpresin, oksitocin, vazopresin, terlipresin

Med drugimi zdravili, ki povečujejo tveganje hiponatriemije, so tudi diuretiki na splošno in antiepileptiki, kot je okskarbazepin.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo <ime zdravila> je treba nosečnicam med porodom, zaradi tveganja hiponatriemije, dajati zelo previdno. Če je dano skupaj z oksitocinom, je treba še posebej paziti na serumsko koncentracijo natrija (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

4.8. Neželeni učinki

- Bolnišnično pridobljena hiponatriemija*
- Akutna hiponatriemična encefalopatija*

*Bolnišnično pridobljena hiponatriemija lahko zaradi razvoja akutne hiponatriemične encefalopatije povzroči nepopravljivo poškodbo možganov in smrt; pogostnost ni znana (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

6. Prednizolon, prednizon – inducirana sklerodermalna ledvična kriza (EPITT št. 18888)

Zadevna zdravila: zdravila s prednizolonom za sistemsko uporabo in zdravila s prednizonom v odmerkih, pri katerih je sistemska koncentracija ekvivalentna več kot 15 mg prednizolona na dan.

Za zdravila za topikalno uporabo ukrepanje ni potrebno.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ledvična kriza povezana s sklerodermo

Zaradi povečane pojavnosti (morebitno smrtne) ledvične krize s hipertenzijo in zmanjšanim izločanjem urina pri sklerodermi, opažene pri dnevnem odmerku prednizolona 15 mg ali več, je pri bolnikih s sistemsko sklerozo potrebna previdnost. Zato je treba redno preverjati krvni tlak in delovanje ledvic (s-kreatinin). Ob sumu na ledvično krizo je treba skrbno nadzirati krvni tlak.

4.8. Neželeni učinki

Neznana pogostnost: Ledvična kriza povezana s sklerodermo*

*Glejte poglavje c).

Ledvična kriza povezana s sklerodermo

Pojavnost ledvične krize povezane s sklerodermo je pri različnih skupinah različna. O najvišjem tveganju so poročali pri bolnikih z difuzno sistemsko sklerozo. O najnižjem tveganju so poročali pri bolnikih z omejeno sistemsko sklerozo (2 %) in sistemsko sklerozo, ki nastopi v mladosti (1 %).

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <ime zdravila>

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila <ime zdravila> se posvetujte z zdravnikom, če imate:

sklerodermo (ki se imenuje tudi sistemska skleroza in je avtoimunska bolezen), saj dnevni odmerki, 15 mg ali več, lahko povečajo tveganje hudega zapleta, imenovanega ledvična kriza povezana s sklerodermo. Med znaki ledvične krize povezane s sklerodermo sta povišan krvni tlak in zmanjšano izločanje urina. Zdravnik vam bo morda svetoval redno preverjanje krvnega tlaka in urina.

4. Možni neželeni učinki

Neželeni učinki, če pogostnost ni znana

Ledvična kriza povezana s sklerodermo pri bolnikih, ki so že oboleli za sklerodermo (avtoimunska boleznijo). Med znaki ledvične krize povezane s sklerodermo sta povišan krvni tlak in zmanjšano izločanje urina.