



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017  
EMA/PRAC/467499/2017  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nové znenie informácií o lieku – výňatky z odporúčaní výboru PRAC týkajúcich sa signálov

Prijaté na zasadnutí výboru PRAC v dňoch 3. až 6. júla 2017

Znenie informácií o lieku v tomto dokumente je vyňaté z dokumentu s názvom Odporúčania výboru PRAC týkajúce sa signálov, ktorý obsahuje celý text odporúčaní výboru PRAC na aktualizáciu informácií o lieku, ako aj určité všeobecné usmernenie k spracovaniu signálov. Môžete ich nájsť [tu](#) (len v angličtine).

Nový text, ktorý bude pridaný do informácií o lieku, je podčiarknutý. Súčasný text, ktorý bude vypustený, je ~~prečiarknutý~~.

### 1. Amoxicilín; amoxicilín, kyselina klavulánová – lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) (EPITT č. 18802)

#### Amoxicilín

#### Súhrn charakteristických vlastností lieku

##### 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov liečených penicilínom boli hlásené závažné a občas smrteľné reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktoidných a závažných kožných nežiaducich reakcií).

##### 4.8. Nežiaduce účinky

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Frekvencia „veľmi zriedkavé“: Kožné reakcie, ako napríklad multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, bulózna a exfoliatívna dermatitída, ~~a~~ akútna generalizovaná exantemózna pustulóza (AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis) (pozri časť 4.4) a lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).



## **Písomná informácia pre používateľa**

### 4. Možné vedľajšie účinky

Veľmi zriedkavé

- ďalšie závažné kožné reakcie môžu zahŕňať: zmeny farby kože, hrčky pod kožou, tvorbu pľuzgierov, pustuly (malé pľuzgieriky na koži naplnené hnisom alebo vodou), olupovanie, začervenanie, bolesť, svrbenie, tvorbu šupiniek na koži. Tieto môžu byť spojené s horúčkou, bolesťami hlavy a bolesťami tela
- príznaky podobné chrípke s vyrážkou, horúčkou, opuchnutými uzlinami a abnormálnymi výsledkami krvných testov (vrátane zvýšenia počtu bielych krviniek (eozinofília) a pečňových enzýmov) (Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, z anglického *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)).

## **Amoxicilín + kyselina klavulánová**

### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

#### 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov liečených penicilínom sa hlásili závažné a občas smrteľné reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaktoidných a závažných kožných nežiaducich reakcií).

#### 4.8. Nežiaduce účinky

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Frekvencia „neznáma“: Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

## **Písomná informácia pre používateľa**

### 4. Možné vedľajšie účinky

Neznáma frekvencia

- Závažné kožné reakcie:
  - rozsiahla vyrážka s pľuzgiermi a odlupujúcou sa kožou, najmä okolo úst, nosa, očí a pohlavných orgánov (*Stevensov-Johnsonov syndróm*) a závažnejšia formaspôsobujúca rozsiahle odlupovanie kože (viac ako 30 % povrchu tela *toxická epidermálna nekrolýza*)
  - rozsiahla červená kožná vyrážka s malými pľuzgiermi obsahujúcimi hnis (*bulózna exfoliatívna dermatitída*)
  - červená šupinatá vyrážka s hrčkami pod kožou a pľuzgiermi (*exantematózna pustulóza*).
  - príznaky podobné chrípke s vyrážkou, horúčkou, opuchnutými uzlinami a nezvyčajnými výsledkami krvných testov (vrátane zvýšenia počtu bielych krviniek (eozinofília) a pečňových enzýmov) (Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS, skratka z anglického výrazu *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)).

## **2. Ciprofloxacín; meropeném - inkompatibilita vedúca k nožnej precipitácii pri súbežnom podaní intravenózne (EPITT č. 18790)**

### **Pre infúzne roztoky s ciprofloxacínom**

#### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

##### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Pokiaľ nie je potvrdená kompatibilita s inými roztokmi/liekmi, infúzny roztok sa musí vždy podávať oddelene. Vizualne prejavy inkompatibility sú napr. precipitácia, zakalenie a sfarbenie.

Inkompatibilita sa vyskytuje pri všetkých infúzných roztokoch/liekoch, ktoré sú fyzikálne alebo chemicky nestabilné pri pH roztokov (napr. penicilíny, roztoky heparínu), najmä v kombinácii s roztokmi upravenými na alkalické pH (pH roztokov ciprofloxacínu: 3,9 až 4,5).

### **Pre infúzne roztoky s meropenémom**

#### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

##### 6.2. Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

## **3. Darbepoetín alfa; epoetín alfa; epoetín beta; epoetín theta; epoetín zeta; metoxypolyetylénglykol-epoetín beta – Ťažké kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reactions) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) (EPITT č. 18846)**

### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

#### **Pre všetky epoetíny – 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

V súvislosti s liečbou epoetínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reaction) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. Pri epoetínoch s dlhodobým účinkom boli pozorované závažnejšie prípady.

V čase predpisovania je potrebné pacientov upozorniť na prejavy a symptómy a starostlivo sledovať kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a symptómy naznačujúce tieto reakcie, <názov lieku> sa musí okamžite vysadiť a je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu.

Ak sa u pacienta vyvinula závažná kožná reakcia, ako je SJS alebo TEN kvôli použitiu <názov lieku>, liečba s <názov lieku> sa už nikdy nesmie opätovne zahájiť u tohto pacienta.

Pre všetky epoetíny okrem darbepoetínu alfa a metoxypolyetylénglykolu-epoetínu beta:

#### **4.8. Nežiaduce účinky – odsek „Popis vybraných nežiaducich reakcií“:**

V súvislosti s liečbou epoetínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reactions) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.4).

Pre darbepoetín alfa:

#### **4.8. Nežiaduce účinky – tabuľka nežiaducich účinkov – tak pre pacientov s chronickým zlyhaním obličiek, ako aj pre pacientov s rakovinou:**

Poruchy kože a podkožného tkaniva – (frekvencia nie je známa) – SJS/TEN, erythema multiforme, tvorba pľuzgierov, exfoliácia kože\*

Poznámky pod tabuľkou: \*pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie a časť 4.4

#### **4.8. Nežiaduce účinky – odsek „Opis vybraných nežiaducich reakcií“:**

Boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR, severe cutaneous adverse reactions) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné (pozri časť 4.4).

### **Písomná informácia pre používateľa**

Pre všetky epoetíny

#### **Časť Upozornenia a opatrenia – Bud'te zvlášť opatrný pri <názov lieku>:**

V súvislosti s liečbou epoetínom boli hlásené závažné kožné reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN).

SJS/TEN sa môžu na začiatku prejavovať ako načervenalé bodové škvrny alebo okrúhle škvrny často s centrálnymi pľuzgiermi na trupe. Tiež sa môžu objaviť vredy úst, hrdla, nosa, genitálií a očí (červené a opuchnuté oči). Tieto závažné kožné vyrážky často predchádza horúčka a/alebo príznaky podobné chrípke. Vyrážky môžu postupovať do rozsiahleho odlupovania kože a život ohrozujúcich komplikácií.

Ak sa u vás objaví závažná vyrážka alebo iný z týchto príznakov na koži, prestaňte užívať <názov lieku> a ihneď kontaktujte svojho lekára alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

#### **Časť Možné vedľajšie účinky**

V súvislosti s liečbou epoetínom boli hlásené závažné kožné vyrážky, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy. Tieto sa môžu prejavovať ako načervenalé terčovité makuly (škvrny) alebo kruhové škvrny, často s centrálnymi pľuzgiermi na trupe, odlupovanie kože, vredy úst, hrdla, nosa, pohlavných orgánov a očí a môže im predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke. Ak sa u vás objavia tieto príznaky, prestaňte užívať <názov lieku> a ihneď kontaktujte svojho lekára alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc. Pozri tiež časť 2.

## 4. Fulvestrant – anafylaktická reakcia (EPITT č. 18832)

### Súhrn charakteristických vlastností lieku

#### 4.8. Nežiaduce účinky

Poruchy imunitného systému

Frekvencia „časté“: Reakcie z precitlivenosti

Frekvencia „menej časté“: Anafylaktické reakcie

### Písomná informácia pre používateľa

#### 4. Možné vedľajšie účinky

**Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, je možné, že budete potrebovať okamžité lekárske ošetrenie:**

- Alergické reakcie (reakcie z precitlivenosti) vrátane opuchu tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, ktoré môžu byť prejavmi anafylaktických reakcií

- ...

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- ...
- Anafylaktické reakcie

## 5. Intravenózne (IV) kvapaliny obsahujúce elektrolyty a/alebo sacharidy – Hyponatriémia (EPITT č. 18631)

*Nižšie uvedené znenie sa má upraviť na úrovni jednotlivých liekov, a preto má byť typ zmeny, ktorý sa má predložiť, dohodnutý s príslušným vnútroštátnym kompetentným orgánom (NCA) pred predložením.*

### Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) pre kvapaliny obsahujúce glukózu

Úpravy sú odvodené od existujúcich SPC pre i.v. kvapalinu 5 % glukózy. Preto v prípade iných liekov obsahujúcich glukózu v tejto kategórii (t. j. B05BA03 (sacharidy) a B05BB02 (elektrolyty so sacharidmi)) je možné, že úpravy SPC bude potrebné prispôsobiť a spojiť do aktuálneho SPC pre konkrétny liek – tak, aby sa zachovala podstata požadovaných úprav.

#### 4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Pred podávaním a počas nehomôže byť potrebné sledovať rovnováhu tekutín, glukózu v sére, sérový sodík a iné elektrolyty, najmä u pacientov so zvýšeným neosmotickým uvoľňovaním vazopresínu (syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu, SIADH syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) a u pacientov súbežne liečených agonistami vazopresínu kvôli riziku hyponatriémie.

Monitorovanie sérového sodíka je zvlášť dôležité pri fyziologicky hypotonických roztokoch. <názov lieku> sa môže po podaní stať extrémne hypotonickým kvôli metabolizácii glukózy v tele (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

#### 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Intravenózne infúzne roztoky glukózy sú zvyčajne izotonické. V tele sa však tekutiny obsahujúce glukózu môžu stať extrémne fyziologicky hypotonickými vzhľadom na rýchlu metabolizáciu glukózy (pozri časť 4.2).

V závislosti od tonicity roztoku, objemu a rýchlosti infúzie a v závislosti od pacientovho základného klinického stavu a schopnosti metabolizovať glukózu, môže intravenózne podávanie glukózy spôsobiť poruchy elektrolytov, hlavne hypo- alebo hyperosmotickú hyponatriémiu.

Hyponatriémia:

Pacienti s neosmotickým uvoľňovaním vazopresínu (napr. akútne ochorenie, bolesť, pooperačný stres, infekcie, popáleniny a choroby CNS), pacienti so srdcovými, pečeňovými a obličkovými ochoreniami a pacienti, ktorí sú vystavení agonistom vazopresínu (pozri časť 4.5), sú po infúzii hypotonických tekutín vystavení mimoriadnemu riziku akútnej hyponatriémie.

Akútna hyponatriémia môže viesť k akútnej hyponatriemickej encefalopatii (edém mozgu) charakterizovanej bolesťami hlavy, nauzeou, záchvatmi, letargiou a vracaním. Pacienti s edémom mozgu majú osobitné riziko závažného, nezvratného a život ohrozujúceho poškodenia mozgu.

Deti, ženy vo fertilnom veku a pacienti so zníženou compliance mozgu (napr. meningitída, intrakraniálne krvácanie a cerebrálna kontúzia) majú mimoriadne riziko závažného a život ohrozujúceho opuchu mozgu spôsobeného akútnou hyponatriémiou.

#### 4.5. Liekové a iné interakcie

Lieky, ktoré spôsobujú zvýšený účinok vazopresínu

Nižšie uvedené lieky zvyšujú účinok vazopresínu, čo vedie k zníženiu renálneho vylučovania vody bez elektrolytov a zvyšujú riziko iatrogénnej hyponatriémie po nevhodne vyváženej liečbe i.v. roztokmi (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

- Lieky stimulujúce vylučovanie vazopresínu, napr.:  
chlórpropamid, klofibrát, karbamazepín, vinkristín, selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu, 3,4-metyléndioxy-N-metamfetamín, ifosfamid, antipsychotiká, narkotiká
- Lieky zvyšujúce účinok vazopresínu, napr.:  
chlórpropamid, NSAID, cyklofosfamid
- analógy vazopresínu, napr.:  
dezmopresín, oxytocín, vazopresín, terlipresín

Ďalšie lieky zvyšujúce riziko hyponatriémie zahŕňajú aj diuretiká vo všeobecnosti a antiepileptiká, ako je oxkarbazepín.

#### 4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

<Názov lieku> sa má podávať so špeciálnou opatrnosťou u tehotných žien počas pôrodu, najmä ak sa podáva v kombinácii s oxytocínom kvôli riziku hyponatriémie (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

#### 4.8. Nežiaduce účinky

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií		
Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia (termín MedDRA)	Frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy	Iatrogénna hyponatriémia**	Neznáme
Poruchy nervového systému	Hyponatriémická encefalopatia**	Neznáme

\*\* Iatrogénna hyponatriémia môže spôsobiť ireverzibilné poškodenie mozgu a smrť v dôsledku rozvoja akútnej hyponatriemickej encefalopatie (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### SPC pre intravenózne kvapaliny bez glukózy

Úpravy sú odvodené od existujúcich SPC pre i.v. Ringer laktát. Preto v prípade iných produktov v tejto kategórii (t. j. B05BB01 – elektrolyty; hypotonické lieky) je možné, že úpravy SPC bude potrebné prispôbiť a spojiť do aktuálneho SPC pre konkrétny liek – tak, aby sa zachovala podstata požadovaných úprav.

#### 4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

U pacientov so zvýšeným neosmotickým uvoľňovaním vazopresínu (syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu, SIADH syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) a pacientov, ktorí súbežne užívajú agonisty vazopresínu, môže byť potrebné pred podávaním a počas neho sledovať rovnováhu tekutín, sérové elektrolyty a acidobázickú rovnováhu so zvláštnou pozornosťou venovanou sérovému sodíku, kvôli riziku iatrogénnej hyponatriémie (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Monitorovanie sérového sodíka je zvlášť dôležité pri hypotonických roztokoch.

Tonicita <názov lieku>: XXX

Rýchlosť a objem infúzie závisia od veku, hmotnosti, klinického stavu (napr. popáleniny, chirurgické zákroky, poranenia hlavy, infekcie) a súbežnú liečbu musí stanoviť odborný lekár so skúsenosťami s podávaním intravenózných roztokov u detí (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Infúzie s vysokým objemom sa u pacientov so srdcovým alebo pľúcny zlyhaním a u pacientov s neosmotickým uvoľňovaním vazopresínu (vrátane SIADH) musia podávať pod špecifickým dohľadom, kvôli riziku iatrogénnej hyponatriémie (pozri nižšie).

##### Hyponatriémia

Pacienti s neosmotickým uvoľňovaním vazopresínu (napr. akútne ochorenie, bolesť, pooperačný stres, infekcie, popáleniny a choroby CNS), pacienti so srdcovými, pečenejovými a obličkovými ochoreniami a pacienti, ktorí sú vystavení agonistom vazopresínu (pozri časť 4.5), sú po infúzii hypotonických tekutín vystavení mimoriadnemu riziku akútnej hyponatriémie.

Akútna hyponatriémia môže viesť k akútnej hyponatriemickej encefalopatii (edém mozgu) charakterizovanej bolesťami hlavy, nauzeou, záchvatmi, letargiou a vracaním. Pacienti s edémom mozgu majú osobitné riziko závažného, nezvratného a život ohrozujúceho poškodenia mozgu.

Deti, ženy vo fertilnom veku a pacienti so zníženou compliance mozgu (napr. meningitída, intrakraniálne krvácanie, cerebrálna kontúzia a opuch mozgu) majú mimoriadne riziko závažného a život ohrozujúceho opuchu mozgu spôsobeného akútnou hyponatriémiou.

#### 4.5. Liekové a iné interakcie

Lieky, ktoré spôsobujú zvýšený účinok vazopresínu

Nižšie uvedené lieky zvyšujú účinok vazopresínu, čo vedie k zníženiu renálneho vylučovania vody bez elektrolytov a môže to zvýšiť riziko iatrogénnej hyponatriémie po nevhodne vyváženej liečbe i.v. roztokmi (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

- K liekom stimulujúcim vylučovanie vazopresínu patria:  
chlórpropamid, klofibrát, karbamazepín, vinkristín, selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu, 3,4-metyléndioxy-N-metamfetamín, ifosfamid, antipsychotiká, narkotiká
- K liekom zvyšujúcim účinok vazopresínu patria:  
chlórpropamid, NSAID, cyklofosfamid
- K analógom vazopresínu patria:  
dezmopresín, oxytocín, vazopresín, terlipresín

Ďalšie lieky zvyšujúce riziko hyponatriémie zahŕňajú aj diuretiká vo všeobecnosti a antiepileptiká, ako je oxkarbazepín.

#### 4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

<Názov lieku> sa má podávať so zvláštnou opatrnosťou u tehotných žien počas pôrodu hlavne s ohľadom na sérový sodík, ak sa podáva v kombinácii s oxytocínom (pozri časť 4.4, 4.5 a 4.8).

#### 4.8. Nežiaduce účinky

- Iatrogénna hyponatriémia\*
- Akútna hyponatriémická encefalopatia\*\*

\*Iatrogénna hyponatriémia môže spôsobiť ireverzibilné poškodenie mozgu a smrť v dôsledku rozvoja akútnej hyponatriemickej encefalopatie, frekvencia neznáma (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5).

## 6. Prednizolón; prednizón – indukovaná sklerodermická renálna kríza (EPITT č. 18888)

Dotknuté lieky: systémové formulácie liekov obsahujúcich prednizolón a lieky obsahujúce prednizón v dávkach, ktoré zabezpečujú systémovú koncentráciu ekvivalentnú viac ako 15 mg prednizolónu denne

Pri lokálnych formách nie sú potrebné žiadne opatrenia.

#### Súhrn charakteristických vlastností lieku

##### 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Sklerodermická renálna kríza



Opatrnosť je potrebná u pacientov so systémovou sklerózou z dôvodu zvýšenej incidencie (možno aj smrteľnej) sklerodermickej renálnej krízy s hypertenziou a zníženou tvorbou moču, ktorá sa pozoruje pri dennej dávke 15 mg alebo viac prednizolónu. Krvný tlak a obličkové funkcie (s-kreatinín) sa preto musia rutinne kontrolovať. V prípade podozrenia na renálnu krízu, krvný tlak treba starostlivo kontrolovať.

#### 4.8. Nežiaduce účinky

Neznáma frekvencia: Sklerodermická renálna kríza\*

\* pozri časť c)

##### Sklerodermická renálna kríza

V rôznych subpopuláciách je výskyt sklerodermickej renálnej krízy rôzny. Najvyššie riziko bolo hlásené u pacientov s difúznou systémovou sklerózou. Najnižšie riziko bolo hlásené u pacientov s limitovanou systémovou sklerózou (2 %) a juvenilným nástupom systémovej sklerózy (1 %).

### **Písomná informácia pre používateľa**

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete <názov lieku>

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať <názov lieku>, povedzte lekárovi, ak máte:

sklerodermiu (známu tiež ako systémová skleróza, autoimunitná porucha), pretože denné dávky 15 mg alebo viac môžu zvýšiť riziko závažnej komplikácie nazývanej sklerodermická renálna kríza. Prejavu sklerodermickej renálnej krízy zahŕňajú zvýšený krvný tlak a zníženú tvorbu moču. Lekár vám môže odporučiť, aby ste si pravidelne dali kontrolovať krvný tlak a moč.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou výskytu

Sklerodermická renálna kríza u pacientov, ktorí už trpia sklerodermou (autoimunitná porucha). Prejavu sklerodermickej renálnej krízy zahŕňajú zvýšený krvný tlak a zníženú tvorbu moču.