



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017
EMA/PRAC/467481/2017
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nové znění informací o přípravku - výňatky z doporučení výboru PRAC k signálům

Přijato na zasedání výboru PRAC konaném ve dnech 3.–6. července 2017

Doplnění informací o přípravku v tomto dokumentu je výňatkem z dokumentu nazvaného „Doporučení výboru PRAC k signálům“, jenž obsahuje celé znění doporučení výboru PRAC k aktualizaci informací o přípravku a některé obecné pokyny, jak se signály zacházet. Dokument lze nalézt [zde](#) (pouze v angličtině).

Text, o který se mají informace o přípravku doplnit, je podtržený. Stávající text, který má být vypuštěn, je ~~přeskrtnutý~~.

1. Amoxicilin; amoxicilin, kyselina klavulanová - léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (EPITT č. 18802)

Amoxicilin

Souhrn údajů o přípravku

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů léčených peniciliny byly hlášeny závažné a příležitostně fatální hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktoidních reakcí a závažných kožních nežádoucích účinků).

4.8. Nežádoucí účinky

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Frekvence: „velmi vzácné“: Kožní reakce, např. erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, bulózní a exfoliativní dermatitida, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) (viz bod 4.4) a léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS).

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky



Velmi vzácné

- Mezi další závažné kožní reakce patří: změny zbarvení kůže, hrbolky pod kůží, puchýře, neštovičky, olupování, začervenání, bolest, svědění, tvorba šupin. Tyto reakce mohou být spojeny s horečkou, bolestmi hlavy a celého těla.
- Chřipce podobné příznaky s vyrážkou, horečkou, zduřelými uzlinami a abnormálními výsledky krevních testů (včetně zvýšeného počtu bílých krvinek (eozinofilie) a jaterních enzymů) (léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS)).

Amoxicilin + kyselina klavulanová

Souhrn údajů o přípravku

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů léčených peniciliny

byly hlášeny závažné a příležitostně fatální hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktoidních reakcí a závažných kožních nežádoucích účinků).

4.8. Nežádoucí účinky

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Frekvence „není známo“: léková reakce s eozinofilii a systémovými symptomy (DRESS).

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky

Frekvence „není známo“

- Závažné kožní reakce:
 - rozsáhlá vyrážka s puchýři a olupováním kůže, zejména v okolí úst, nosu, očí a genitálu (*Stevens-Johnsonův syndrom*) a závažnější forma způsobující rozsáhlé olupování kůže (více než 30 % kožního povrchu, *toxická epidermální nekrolýza*),
 - rozsáhlá červená kožní vyrážka s malými puchýřky obsahující hnis (*bulózní exfoliativní dermatitida*),
 - červená, šupinatá vyrážka s podkožními hrbolky a puchýři (*exantematózní pustulóza*),
 - chřipce podobné příznaky s vyrážkou, horečkou, zduřelými uzlinami a abnormálními výsledky krevních testů (včetně zvýšeného počtu bílých krvinek (eozinofilie) a jaterních enzymů) (léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS)).

2. Ciprofloxacin, meropenem - Nekompatibilita vedoucí k možné precipitaci při souběžném intravenózním podání (EPITT č. 18790)

Pro infuzní roztoky obsahující ciprofloxacin

Souhrn údajů o přípravku

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Pokud nebyla potvrzena kompatibilita s dalšími roztoky/léčiv, musí být infuzní roztok vždy podáván odděleně. Vizualními projevy nekompatibility jsou např. precipitace, zákal a změna zbarvení. Inkompatibilita se objevuje u všech infuzních roztoků / léčiv, které jsou fyzikálně či chemicky nestabilní při daném pH roztoku (např. peniciliny, roztoky s heparinem), zejména v kombinaci s roztoky upravenými pro alkalické pH (pH roztoků s ciprofloxacinem: 3,9 - 4,5).

Pro infuzní roztoky obsahující meropenem

Souhrn údajů o přípravku

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

3. Darbepoetin alfa; epoetin alfa; epoetin beta; epoetin theta; epoetin zeta; pegapoetin beta - Závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) (EPITT č. 18846)

Souhrn údajů o přípravku

Pro všechny epoetiny - 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V souvislosti s léčbou epoetinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Závažnější případy byly pozorovány u dlouhodobě působících epoetinů.

V okamžiku předepsání léku musí být pacienti poučeni o známkách a příznacích kožních reakcí a pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky svědčící pro tyto nežádoucí účinky, musí být přípravek <název přípravku> okamžitě vysazen a zvážena jiná možnost léčby.

Pokud se u pacienta rozvinula v souvislosti s používáním přípravku <název přípravku> závažná kožní reakce jako je SJS nebo TEN, nesmí být léčba přípravkem <název přípravku> u tohoto pacienta již nikdy znovu zahájena.

Pro všechny epoetiny s výjimkou darbepoetinu alfa a pegapoetinu beta:

4.8. Nežádoucí účinky - podbod „Popis vybraných nežádoucích účinků“:

V souvislosti s léčbou epoetiny byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.4).

Pro darbepoetin alfa:

4.8. Nežádoucí účinky - tabulka nežádoucích účinků– pro pacienty s chronickým renálním selháním i pro pacienty s maligním onemocněním:

Poruchy kůže a podkožní tkáň - (frekvence není známo) - Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, tvorba puchýřů, kožní exfoliace*

Komentář pod tabulkou: *viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků níže“ a bod 4.4

4.8. Nežádoucí účinky - podbod „Popis vybraných nežádoucích účinků“:

Byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCARs), včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.4).

Příbalová informace

Pro všechny epoetiny

Bod Upozornění a opatření - u přípravku <název přípravku> buďte zvlášť opatrní:

V souvislosti s léčbou epoetiny byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, včetně Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN).

Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza se mohou zpočátku projevit na trupu jako načervenalá místa podobná terčům nebo kulaté skvrny mající často na povrchu ve středu puchýř. Mohou se také objevit vředy v ústech, v hrdle, v nose, na genitálu či v očích (zarudlé a oteklé oči). Těmto závažným kožním vyrážkám často předchází horečka a/nebo příznaky podobné chřipce. Vyrážky se mohou rozvinout do rozsáhlého olupování kůže a život ohrožujících komplikací.

Pokud se u Vás objeví závažná vyrážka nebo jakýkoliv z těchto kožních příznaků, přestaňte přípravek <název přípravku> používat a okamžitě a kontaktujte svého lékaře nebo bezodkladně vyhledejte lékařskou pomoc.

Bod Možné nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou epoetiny byly hlášeny závažné kožní vyrážky včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Tyto se mohou projevit na trupu jako načervenalé skvrny podobné terčům nebo kulaté skvrny mající často na povrchu ve středu puchýř, olupování kůže, vředy v ústech, v hrdle, v nose, na genitálu či v očích a může jim předcházet horečka a příznaky podobné chřipce. Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, přestaňte přípravek <název přípravku> používat a kontaktujte svého lékaře nebo bezodkladně vyhledejte lékařskou pomoc. Viz také bod 2.

4. Fulvestrant - Anafylaktická reakce (EPITT č. 18832)

Souhrn údajů o přípravku

4.8. Nežádoucí účinky

Poruchy imunitního systému

Frekvence „časté“: Hypersenzitivní reakce

Frekvence „méně časté“: Anafylaktické reakce

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc:

- Alergické reakce (přecitlivělost), včetně otoku obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla, kteřé mohou být známkou anafylaktické reakce.

- ...

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- ...
- anafylaktické reakce

5. Intravenózní (i.v.) tekutiny obsahující elektrolyty a/nebo sacharidy – hyponatrémie (EPITT č. 18631)

Níže uvedené znění textu by mělo být přizpůsobeno na úrovni jednotlivých přípravků, před předložením by proto měl být typ předkládané změny odsouhlasen příslušným vnitrostátním orgánem.

Souhrn údajů o přípravku pro roztoky obsahující glukózu

Úpravy vycházejí ze stávajícího souhrnu údajů o přípravku pro i.v. roztok s 5% obsahem glukózy. U dalších přípravků obsahujících glukózu v této kategorii (tj. B05BA03 (sacharidy) a B05BB02 (elektrolyty se sacharidy) je nutné provést úpravy souhrnu údajů o přípravku a sjednotit tyto změny s aktuálním souhrnem údajů u konkrétního přípravku tak, aby byla zachována podstata požadovaných úprav.

4.2. Dávkování a způsob podání

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před podáním a během podávání přípravku je nutné monitorovat bilanci tekutin, hladiny sérové glukózy, sérového sodíku a dalších elektrolytů, zejména u pacientů se zvýšeným neosmotickým uvolňováním vazopresinu (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, SIADH) a u pacientů souběžně léčených agonisty vazopresinu, a to z důvodu rizika hyponatrémie.

Intravenózní infuze glukózy jsou obvykle izotonické roztoky. V těle se nicméně roztoky obsahující glukózu stávají díky rychlé metabolizaci glukózy extrémně hypotonické (viz bod 4.2, 4.5 a 4.8).

U fyziologicky hypotonických roztoků je zvláště významné monitorovat sérový sodík.

Hyponatrémie:

Akutní hyponatrémie může vést k akutní hyponatremické encefalopatii (edému mozku).

Zvýšené riziko závažného a život ohrožujícího edému mozku způsobeného akutní hyponatrémií je u dětí, žen ve fertilním věku a u pacientů se sníženou cerebrální compliance (např. meningitida, intrakraniální krvácení a kontuze mozku).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčiva vedoucí ke zvýšenému účinku vazopresinu

Níže uvedená léčiva zvyšují účinek vazopresinu, což vede ke snížené renální exkreci vody bez elektrolytů a zvýšenému riziku hyponatrémie po nevhodně vyvážené léčbě i.v. roztoky (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

- Léčiva stimulující uvolnění vazopresinu, např.:
chlorpropamid, klofibrát, karbamazepin, vinkristin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, methylenamfetamin, ifosfamid, antipsychotika, narkotika.
- Léčiva zesilující působení vazopresinu, např.:
chlorpropamid, NSAID, cyklofosfamid.
- Analogy vazopresinu, např.:
desmopresin, oxytocin, vazopresin, terlipresin.

Mezi další léčivé přípravky zvyšující riziko hyponatrémie také patří obecně diuretika a antiepileptika, např. oxkarbazepin.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek <název přípravku> je nutno podávat se zvláštní opatrností u těhotných žen během porodu, zejména při podání v kombinaci s oxytocinem, z důvodu rizika hyponatrémie (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

4.8. Nežádoucí účinky

Tabulkový přehled nežádoucích účinků		
Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek (termín MedDRA)	Frekvence
Poruchy metabolismu a výživy	Hyponatrémie**	Není známo
Poruchy nervového systému	Hyponatremická encefalopatie**	Není známo

**Hyponatrémie může způsobit nevratné poškození mozku a smrt z důvodu rozvoje akutní hyponatremické encefalopatie (viz body 4.2 a 4.4).

Souhrn údajů o přípravku pro i.v. roztoky neobsahující glukózu

Úpravy vycházejí ze stávajícího souhrnu údajů o přípravku pro i.v. roztok Ringer laktát. Proto pro ostatní přípravky v této kategorii (tj. B05BB01 – elektrolyty; hypotonické přípravky) je nutné provést úpravy souhrnu údajů o přípravku a sjednotit tyto změny s aktuálním souhrnem údajů u konkrétního přípravku tak, aby byla zachována podstata požadovaných úprav.

4.2. Dávkování a způsob podání

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před podáním a během něj může být nutné monitorovat bilanci tekutin, sérových elektrolytů a acidobazickou rovnováhu. Zvláště pečlivě je třeba monitorovat hladinu sérového sodíku, zejména u pacientů se zvýšeným neosmotickým uvolňováním vazopresinu (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, SIADH) a u pacientů souběžně léčených agonisty vazopresinu z důvodu rizika hyponatrémie (viz body 4.4, 4.5 a 4.8).

Sledování hladiny sérového sodíku je zvlášť důležité u hypotonických roztoků.

Infuze o velkém objemu je nutné u pacientů se srdečním či plicním selháním a u pacientů s neosmotickým uvolňováním vazopresinu (včetně SIADH) podávat za specifického sledování z důvodu rizika hyponatrémie (viz dále).

Hyponatrémie

Akutní hyponatrémie může vést k akutní hyponatremické encefalopatii (edému mozku).

Zvláštní riziko závažného a život ohrožujícího edému mozku způsobeného akutní hyponatremií existuje u dětí, žen ve fertilním věku a u pacientů se sníženou cerebrální compliance (např. meningitida, intrakraniální krvácení, kontuze mozku a otok mozku).

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčiva vedoucí ke zvýšenému účinku vazopresinu

Níže uvedená léčiva zvyšují účinek vazopresinu, což vede ke snížené renální exkreci vody bez elektrolytů a zvýšenému riziku hyponatrémie po nevhodně vyvážené léčbě i.v. roztoky (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

- Mezi léčiva stimulující uvolnění vazopresinu se řadí: chlorpropamid, klofibrát, karbamazepin, vinkristin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, methylenamfetamin, ifosfamid, antipsychotika, narkotika.
- Mezi léčiva zesilující působení vazopresinu se řadí: chlorpropamid, NSAID, cyklofosfamid.
- Mezi analogy vazopresinu se řadí: desmopresin, oxytocin, vazopresin, terlipresin.

Mezi další léčivé přípravky zvyšující riziko hyponatrémie také patří obecně diuretika a antiepileptika, např. oxkarbazepin.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek <název přípravku> je nutno podávat se zvláštní opatrností u těhotných žen během porodu, zejména s ohledem na hladinu sérového sodíku, pokud je přípravek podáván v kombinaci s oxytocinem (viz bod 4.4, 4.5 a 4.8).

4.8. Nežádoucí účinky

- Hyponatrémie*
- Akutní hyponatremická encefalopatie*

U obou nežádoucích účinků uveďte frekvenci „Není známo“

Pod tabulkou uveďte text: *Hyponatrémie může způsobit nevratné poškození mozku a smrt z důvodu rozvoje akutní hyponatremické encefalopatie, (viz body 4.2, 4.4 a 4.5).

6. Prednisolon; prednison - indukovaná sklerodermická renální krize (EPITT č. 18888)

Dotčené léčivé přípravky: systémové lékové formy léčivých přípravků obsahujících prednisolon a léčivých přípravků obsahujících prednison v dávkách, které navozují systémovou koncentraci odpovídající více než 15 mg prednisolonu denně.

Pro lokální lékové formy není nutné žádné upozornění.

Souhrn údajů o přípravku

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sklerodermická renální krize

U pacientů se systémovou sklerózou je nutná obezřetnost z důvodu zvýšené incidence (případně fatální) sklerodermické renální krize s hypertenzí a sníženým výdejem moči pozorované při denní dávce 15 mg prednisolonu a více. Má se provádět pravidelná kontrola krevního tlaku a renálních funkcí (s-kreatinin). Pokud je podezření na renální krizi, má být pečlivě sledován krevní tlak.

4.8. Nežádoucí účinky

Frekvence „není známo“: Sklerodermická renální krize*

*viz bod c)

Sklerodermická renální krize

Výskyt sklerodermické renální krize se u různých populací liší. Nejvyšší riziko bylo hlášeno u pacientů s difúzní systémovou sklerózou. Nejnižší riziko bylo hlášeno u pacientů s limitovanou systémovou sklerózou (2 %) a systémovou sklerózou s juvenilním nástupem (1 %).

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> užívat

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku <název přípravku> se poradte se svým lékařem, pokud trpíte:

Sklerodermií (autoimunitní poruchou také známou jako systémová skleróza), jelikož denní dávka 15 mg a více zvyšuje riziko závažné komplikace, která se nazývá sklerodermická renální krize. Mezi známky sklerodermické renální krize patří zvýšený krevní tlak a snížená tvorba moči. Lékař Vám může doporučit pravidelné kontroly krevního tlaku a moči.

4. Možné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky s frekvencí není známo

Sklerodermická renální krize u pacientů, kteří již trpí sklerodermií (autoimunitní poruchou). Mezi známky sklerodermické renální krize patří zvýšený krevní tlak a snížená tvorba moči.