



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017  
EMA/PRAC/467489/2017  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Novi tekst informacija o lijeku – izvadci iz preporuka PRAC-a vezanih uz signale

Usvojeno na sjednici PRAC-a 3. - 6. srpnja 2017.

Tekst informacija o lijeku u ovom dokumentu preuzet je iz dokumenta naziva "Preporuke PRAC-a vezane uz signale" koji sadrži cijeli tekst preporuka PRAC-a kojim se ažuriraju informacije o lijeku kao i opću smjernicu o upravljanju signalima. Dokument je dostupan [ovdje](#) (samo na engleskom jeziku).

Novi tekst koji se dodaje informacijama o lijeku je podcrtan. Trenutni tekst kojeg treba obrisati je ~~precrtan~~.

### 1. Amoksicilin; amoksicilin, klavulanska kiselina – reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (EPITT br. 18802)

#### Amoksicilin

##### Sažetak opisa svojstava lijeka

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U bolesnika liječenih penicilinom prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave) koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod.

#### 4.8. Nuspojave

##### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Učestalost „vrlo rijetko“: kožne reakcije poput multiformnog eritema, Stevens-Johnsonova sindroma, toksične epidermalne nekrolize, buloznog i ekfolijativnog dermatitisa, akutne generalizirane egzantematozne pustuloze (AGEP) (vidjeti dio 4.4.) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).

#### Uputa o lijeku

#### 4. Moguće nuspojave



Vrlo rijetko

- ostale teške kožne reakcije mogu uključivati: promjene boje kože, potkožne izbočine mjehuriće, gnojne mjehuriće, ljuštenje, crvenilo, bol, svrbež, ljuskanje kože. Nuspojave mogu biti praćene vrućicom, glavoboljama i bolovima u tijelu
- simptomi nalik gripi s osipom, vrućicom, natečenim žlijezdama te odstupanjem u rezultatima krvnih pretraga (uključujući povećan broj bijelih krvnih stanica (eozinofilija) i jetrenih enzima) (Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)).

### **Amoksicilin + klavulanska kiselina**

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U bolesnika liječenih penicilinom prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktoidne reakcije i teške kožne nuspojave) koje su u nekim slučajevima imale smrtni ishod.

4.8. Nuspojave

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Učestalost „nepoznato“: reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

#### **Uputa o lijeku**

4. Moguće nuspojave

Učestalost nepoznata

- Ozbiljne kožne reakcije:
  - široko rasprostranjeni osip s mjehurićima i ljuštenjem kože, posebno oko usta, nosa, očiju i genitalija (*Stevens-Johnsonov sindrom*), kao i teži oblik koji uzrokuje obilno ljuštenje kože (više od 30 % površine kože - *toksična epidermalna nekroliza*)
  - široko rasprostranjeni crveni kožni osip s malim gnojnim mjehurićima (*bulozni eksfolijativni dermatitis*)
  - crveni, ljuskasti osip s potkožnim izbočinama i mjehurićima (*egzantematozna pustuloza*)
  - simptomi nalik gripi s osipom, vrućicom, natečenim žlijezdama te odstupanjem u rezultatima krvnih pretraga (uključujući povećani broj bijelih krvnih stanica (eozinofilija) i jetrenih enzima) (Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS))

## **2. Ciprofloksacin; meropenem – inkompatibilnost koja dovodi do moguće precipitacije pri istodobnoj intravenskoj primjeni (EPITT br. 18790)**

### **Za otopine ciprofloksacina za infuziju**

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Otopina za infuziju uvijek se mora primjenjivati odvojeno, osim u slučaju kada je potvrđena kompatibilnost s drugim otopinama/lijekovima. Vidljivi znakovi inkompatibilnosti su npr. precipitacija, zamućenje i promjena boje.

Inkompatibilnost se pojavljuje kod svih otopina za infuziju/lijekova koji su fizički ili kemijski nestabilni pri pH vrijednosti otopina (npr. penicilini, otopine heparina), osobito u kombinaciji s otopinama prilagođenima na alkalnu pH vrijednost (pH vrijednost otopina ciprofloksacina: 3,9 – 4,5).

### **Za otopine meropenema za infuziju**

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

##### 6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **3. Darbepoetin alfa; epoetin alfa; epoetin beta; epoetin theta; epoetin zeta; metoksi polietilenglikol-epoetin beta – teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (EPITT br. 18846)**

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

**Za sve epoetine – 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), povezane s liječenjem epoetinom, koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Teži su slučajevi zabilježeni kod primjene epoetina dugog djelovanja.

U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno savjetovati o znakovima i simptomima te pomno pratiti imaju li kožne reakcije. U slučaju pojavljivanja znakova i simptoma koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu < naziv lijeka > i razmisliti o zamjenskom liječenju.

U slučaju da se zbog primjene < naziv lijeka > u bolesnika pojave teške kožne reakcije kao što su Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza, ni u jednom trenutku ne smije se ponovno započeti liječenje tog bolesnika lijekom < naziv lijeka >.

**Za sve epoetine osim darbepoetina alfa i metoksi polietilenglikol-epoetina beta:**

#### **4.8. Nuspojave – pododjeljak „Opis odabranih nuspojava“:**

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), povezane s liječenjem epoetinom, koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.4.).

**Za darbepoetin alfa:**

#### **4.8. Nuspojave – tablica nuspojava lijeka – za bolesnike s kroničnim zatajenjem bubrega i za bolesnike oboljele od raka:**

Poremećaji kože i potkožnog tkiva – (učestalost nepoznata) - Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, mjehurići, ljuštenje kože\*

Napomena ispod tablice: \*vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku i dio 4.4.

#### 4.8. Nuspojave – pododjeljak „Opis odabranih nuspojava“:

Prijavljene su teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.4).

#### **Uputa o lijeku**

##### **Za sve epoetine**

**Dio Upozorenja i mjere opreza – Potreban je poseban oprez pri primjeni lijeka <naziv lijeka>:**

Prijavljene su ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), povezane s liječenjem epoetinom.

Prvotno se Stevens-Johnsonov sindrom / toksična epidermalna nekroliza može pojaviti u obliku crvenkastih mrlja nalik na metu ili u obliku okruglih područja često sa središnjim mjehurićima na trupu. Mogu se pojaviti i vrijedovi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima (crvene i otečene oči). Ovim ozbiljnim kožnim osipima često prethode vrućica i/ili simptomi nalik gripi. Osipi mogu prerasti u široko rasprostranjeno ljuštenje kože i po život opasne komplikacije.

U slučaju nastanka ozbiljnog osipa ili drugih kožnih simptoma, prestanite uzimati lijek <naziv lijeka> i odmah se obratite svojem liječniku ili potražite medicinsku pomoć.

##### **Dio Moguće nuspojave:**

Prijavljeni su ozbiljni kožni osipi, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, povezani s liječenjem epoetinom. Mogu se pojaviti u obliku crvenkastih mrlja nalik na metu ili u obliku okruglih područja često sa središnjim mjehurićima na trupu, ljuštenja kože, vrijedova u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima te im mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi. Prestanite primjenjivati lijek <naziv lijeka> u slučaju nastanka tih simptoma i odmah se obratite svojem liječniku ili potražite medicinsku pomoć. Vidjeti također dio 2.

## **4. Fulvestrant – anafilaktička reakcija (EPITT br. 18832)**

### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

4.8. Nuspojave

Poremećaji imunološkog sustava

Učestalost „često“: reakcije preosjetljivosti

Učestalost „manje često“: anafilaktičke reakcije

#### **Uputa o lijeku**

4. Moguće nuspojave

**Možda ćete trebati hitno liječenje ako se javi neka od sljedećih nuspojava:**

- alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti), uključujući oticanje lica, usana, jezika i/ili grla koje mogu biti znak anafilaktičkih reakcija

- ...

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- ...
- anafilaktičke reakcije

## 5. Intravenske tekućine koje sadrže elektrolite i/ili ugljikohidrate – hiponatrijemija (EPI TT br. 18631)

*Tekst u nastavku potrebno je prilagoditi za svaki pojedinačni proizvod te stoga vrstu izmjene koju je potrebno podnijeti treba dogovoriti s mjerodavnim nacionalnim nadležnim tijelima prije podnošenja.*

### **Sažetak opisa svojstava lijeka za tekućine koje sadrže glukozu**

Prilagodbe se temelje na postojećem Sažetku opisa svojstava lijeka za intravensku tekućinu 5 %-tne glukoze. Stoga će za druge proizvode koji sadrže glukozu u ovoj kategoriji (tj. B05BA03 (ugljikohidrati) i B05BB02 (elektroliti s ugljikohidratima)) možda biti potrebno prilagoditi Sažetak opisa svojstava lijeka i uklopiti ga u postojeći Sažetak opisa svojstava lijeka za određeni proizvod – na način da se zadrži bit potrebnih prilagodbi.

### **4.2. Doziranje i način primjene**

Možda će biti potrebno motriti ravnotežu tekućine, serumske glukoze, serumskog natrija i drugih elektrolita prije i tijekom primjene lijeka, osobito u bolesnika s povećanim neosmotskim otpuštanjem vazopresina (sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona) te u bolesnika na istodobnoj terapiji agonistima vazopresina zbog rizika od hiponatrijemije.

Praćenje serumskog natrija osobito je važno kod fiziološki hipotoničnih tekućina. <naziv lijeka> može nakon primjene postati izrazito hipotoničan zbog metabolizma glukoze u tijelu (vidjeti dijelove 4.4., 4.5. i 4.8.).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Intravenske infuzije glukoze obično su izotonične otopine. Međutim, u tijelu, tekućine koje sadrže glukozu mogu postati izrazito fiziološki hipotonične zbog brzog metabolizma glukoze (vidjeti dio 4.2.).

Ovisno o toničnosti otopine, volumenu i brzini infuzije te ovisno o osnovnom kliničkom stanju bolesnika i sposobnosti metaboliziranja glukoze, intravenskom primjenom glukoze može doći do poremećaja elektrolita od kojih su najznačajniji hipoosmotska ili hiperosmotska hiponatrijemija.

Hiponatrijemija:

U bolesnika s neosmotskim otpuštanjem vazopresina (npr. kod akutne bolesti, boli, postoperativnog stresa, infekcija, opekline i bolesti središnjeg živčanog sustava), bolesnika s bolestima srca, jetre i bubrega te bolesnika izloženih agonistima vazopresina (vidjeti dio 4.5.) postoji poseban rizik od akutne hiponatrijemije nakon infuzije hipotonične tekućine.

Akutna hiponatrijemija može prouzročiti akutnu hiponatrijemičku encefalopatiju (edem mozga) koju obilježavaju glavobolja, mučnina, napadaji, letargija i povraćanje. U bolesnika s edemom mozga postoji osobit rizik od nastanka teške, ireverzibilne ozljede mozga opasne po život.

U djece, žena u reproduktivnoj dobi i bolesnika sa smanjenom cerebralnom rezervom elastičnosti (compliance) (npr. meningitis, intrakranijalno krvarenje i cerebralna kontuzija) postoji osobit rizik od teškog oticanja mozga opasnog po život prouzročenog akutnom hiponatrijemijom.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji dovode do povećanog učinka vazopresina

Lijekovi navedeni u nastavku povećavaju učinak vazopresina, što dovodi do smanjenog bubrežnog izlučivanja vode bez elektrolita i povećavaju rizik od bolnički stečene hiponatrijemije nakon neodgovarajuće uravnotežene terapije intravenskim tekućinama (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

- Lijekovi koji potiču otpuštanje vazopresina, npr.:  
klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, 3,4-metilendioksi-N-metamfetamin, ifosfamid, antipsihotici, narkotici
- Lijekovi koji potiču djelovanje vazopresina, npr.:  
klorpropamid, nesteroidni protuupalni lijekovi, ciklofosfamid
- Analozii vazopresina, npr.:  
dezmopresin, oksitocin, vazopresin, terlipresin

Ostali lijekovi koji povećavaju rizik od hiponatrijemije također uključuju općenito diuretike i antiepileptike kao što je okskarbazepin.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

<naziv lijeka> treba primjenjivati s posebnim oprezom u trudnica tijekom poroda, osobito ako se primjenjuje u kombinaciji s oksitocinom, zbog rizika od hiponatrijemije (vidjeti dio 4.4, 4.5 i 4.8).

#### 4.8. Nuspojave

Tablični popis nuspojava		
Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave (pojam prema MedDRA-i)	Učestalost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Bolnički stečena hiponatrijemija**	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	Hiponatrijemička encefalopatija**	Nepoznato

\*\* Bolnički stečena hiponatrijemija može prouzrokovati ireverzibilnu ozljedu mozga i smrt zbog nastanka akutne hiponatrijemičke encefalopatije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka za intravenske tekućine bez glukoze**

Prilagodbe se temelje na postojećem Sažetku opisa svojstava lijeka za intravensku tekućinu Ringerova laktata. Stoga će za druge proizvode u ovoj kategoriji (tj. B05BB01 – elektroliti; hipotonični pripravci) možda biti potrebno prilagoditi Sažetak opisa svojstava lijeka i uklopiti ga u postojeći Sažetak opisa svojstava lijeka za određeni proizvod – na način da se zadrži bit potrebnih prilagodbi.

## 4.2. Doziranje i način primjene

Možda će biti potrebno pratiti ravnotežu tekućine, serumske elektrolite i acidobaznu ravnotežu prije i tijekom primjene lijeka, s osobitom pozornošću na serumski natrij u bolesnika s povećanim neosmotskim otpuštanjem vazopresina (sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona) te u bolesnika na istodobnoj terapiji agonistima vazopresina zbog rizika od bolnički stečene hiponatrijemije (vidjeti dijelove 4.4., 4.5. i 4.8).

Praćenje serumskog natrija osobito je važno kod hipotoničnih tekućina.

Toničnost lijeka <naziv lijeka>: XXX

Brzina i volumen infuzije ovise o dobi, težini, kliničkom stanju (npr. opekline, operacije, ozljede glave, infekcije), a istodobnu terapiju treba odrediti u savjetovanju s liječnikom koji ima iskustva u pedijatrijskoj primjeni terapije intravenskom tekućinom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

## 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Infuzije velikog volumena moraju se primjenjivati pod posebnim praćenjem u bolesnika sa zatajenjem srca ili pluća te u bolesnika s neosmotskim otpuštanjem vazopresina (uključujući sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona) zbog rizika od bolnički stečene hiponatrijemije (vidjeti u nastavku).

Hiponatrijemija:

U bolesnika s neosmotskim otpuštanjem vazopresina (npr. kod akutne bolesti, boli, postoperativnog stresa, infekcija, opekline i bolesti središnjeg živčanog sustava), bolesnika s bolestima srca, jetre i bubrega te bolesnika izloženih agonistima vazopresina (vidjeti dio 4.5.) postoji poseban rizik od razvoja akutne hiponatrijemije nakon infuzije hipotonične tekućine.

Akutna hiponatrijemija može prouzročiti akutnu hiponatrijemičku encefalopatiju (cerebralni edem) koju obilježavaju glavobolja, mučnina, napadaji, letargija i povraćanje. U bolesnika s cerebralnim edemom postoji osobit rizik od nastanka teške, ireverzibilne ozljede mozga opasne po život.

U djece, žena u reproduktivnoj dobi i bolesnika sa smanjenom cerebralnom rezervom elastičnosti (compliance) (npr. meningitis, intrakranijalno krvarenje, cerebralna kontuzija i edem mozga) postoji osobit rizik od teškog oticanja mozga opasnog po život prouzročenog akutnom hiponatrijemijom.

## 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji dovode do povećanog učinka vazopresina

Lijekovi navedeni u nastavku povećavaju učinak vazopresina, što dovodi do smanjenog bubrežnog izlučivanja vode bez elektrolita i mogu povećati rizik od bolnički stečene hiponatrijemije nakon neodgovarajuće uravnotežene terapije intravenskim tekućinama (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

- Lijekovi koji potiču otpuštanje vazopresina:  
klorpropamid, klofibrat, karbamazepin, vinkristin, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, 3,4-metilendioksi-N-metamfetamin, ifosfamid, antipsihotici, narkotici
- Lijekovi koji potiču djelovanje vazopresina:  
klorpropamid, nesteroidni protuupalni lijekovi, ciklofosfamid
- Analozii vazopresina:  
dezmopresin, oksitocin, vazopresin, terlipresin

Ostali lijekovi koji povećavaju rizik od hiponatrijemije također uključuju općenito diuretike i antiepileptike kao što je okskarbazepin.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

<naziv lijeka> treba primjenjivati s posebnim oprezom u trudnica tijekom poroda, osobito u odnosu na serumski natrij, ako se primjenjuje u kombinaciji s oksitocinom (vidjeti dio 4.4, 4.5 i 4.8).

#### 4.8. Nuspojave

- Bolnički stečena hiponatrijemija\*
- Akutna hiponatrijemička encefalopatija\*

\*Bolnički stečena hiponatrijemija može prouzrokovati ireverzibilnu ozljedu mozga i smrt zbog nastanka akutne hiponatrijemičke encefalopatije, učestalost nepoznata (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.5).

## 6. Prednizolon; prednizon – inducirana sklerodermijska renalna kriza (EPITT br. 18888)

Predmetni lijekovi: sistemske formulacije lijekova koji sadrže prednizolon i lijekova koji sadrže prednizon u dozama kojima se osigurava sistemska koncentracija jednaka dozi od više od 15 mg prednizolona dnevno

Nisu potrebne nikakve radnje za topikalne formulacije.

### Sažetak opisa svojstava lijeka

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Sklerodermijska renalna kriza

Zbog zabilježene povećane incidencije sklerodermijske renalne krize (s mogućim smrtnim ishodom) s hipertenzijom i smanjenim izlučivanjem urina potreban je oprez u bolesnika sa sistemskom sklerozom kod primjene dnevne doze od 15 mg prednizolona ili više. Stoga je potrebno redovito provjeravati krvni tlak i funkciju bubrega (s-kreatinin). U slučaju sumnje na renalnu krizu potrebno je pomno nadzirati krvni tlak.

4.8. Nuspojave

Učestalost „nepoznato“: sklerodermijska renalna kriza\*

\*vidjeti dio c)

#### Sklerodermijska renalna kriza

Pojava sklerodermijske renalne krize razlikuje se između različitih subpopulacija. Najveći rizik prijavljen je u bolesnika s difuznom sistemskom sklerozom. Najmanji rizik prijavljen je u bolesnika s ograničenom sistemskom sklerozom (2 %) i juvenilnom sistemskom sklerozom (1 %).



## Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <naziv lijeka>

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije uzimanja lijeka <naziv lijeka> ako imate:

sklerodermiju (poznata i kao sistemska skleroza, autoimuni poremećaj) jer dnevne doze od 15 mg ili više mogu povećati rizik od ozbiljne komplikacije koja se zove sklerodermijska renalna kriza. Znakovi sklerodermijske renalne krize uključuju povišeni krvni tlak i smanjeno stvaranje urina. Liječnik vam može savjetovati redovito kontroliranje krvnog tlaka i urina.

4. Moguće nuspojave

Nuspojave s nepoznatom učestalošću

Sklerodermijska renalna kriza u bolesnika koji već boluju od sklerodermije (autoimuni poremećaj). Znakovi sklerodermijske renalne krize uključuju povišeni krvni tlak i smanjeno stvaranje urina.