



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 July 2017
EMA/PRAC/467480/2017
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Нов текст в продуктовата информация — извадки от препоръките на PRAC относно сигнали

Приет от PRAC на 3—6 юли 2017 г.

Текстът в продуктовата информация в настоящия документ е извадка от документа, озаглавен "Препоръки на PRAC относно сигнали", който съдържа целия текст на препоръките на PRAC за актуализация на продуктовата информация, както и някои общи указания за обработката на сигнали. Целият текст може да бъде намерен [тук](#) (само на английски език).

Новият текст, който трябва да се добави към продуктовата информация, е подчертан. Настоящият текст, който трябва да се изтрие, е зачертан.

1. Амоксицилин; амоксицилин, клавуланова киселина — лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) (EPITТ № 18802)

Амоксицилин

Кратка характеристика на продукта

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сериозни и понякога с летален изход реакции на свръхчувствителност (включително анафилактоидни и тежки кожни нежелани реакции) са съобщавани при пациенти на лечение с пеницилин.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Категория по честота „много редки“: Кожни реакции като еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, булозен и ексфолиативен дерматит и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).



Листовка

4. Възможни нежелани реакции

Много редки

- други тежки кожни реакции могат да включват: промени в цвета на кожата, подутини под кожата, образуване на мехури, мехури с гной, белене, зачервяване, болка, сърбеж, лющене. Може да са свързани с повишена температура, главоболие и болки в тялото
- грипоподобни симптоми с обрив, повишена температура, подуване на жлезите и резултати от кръвни тестове, които са извън референтните стойности (включително повишени нива на белите кръвни клетки (еозинофилия) и чернодробните ензими) (Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)).

Амоксицилин + клавуланова киселина

Кратка характеристика на продукта

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сериозни и понякога с летален изход реакции на свръхчувствителност (включително анафилактични и тежки кожни нежелани реакции) са съобщавани при пациенти на лечение с пеницилин.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С категория „с неизвестна честота“: Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

Листовка

4. Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота

- Сериозни кожни реакции:
 - широко разпространен обрив с мехури и белене на кожата, особено около устата, носа, очите и гениталиите (*синдром на Стивънс-Джонсън*) и по-тежка форма, причиняваща белене на обширни участъци от кожата (над 30 % от повърхността на тялото *токсична епидермална некролиза*)
 - широко разпространен червен кожен обрив с малки мехури, съдържащи гной (*булозен ексфолиативен дерматит*)
 - червен, люспест обрив с подутини под кожата и мехури (*екзантематозна пустулоза*)
 - грипоподобни симптоми с обрив, повишена температура, подуване на жлезите и резултати от кръвни тестове, които са извън референтните стойности (включително повишени нива на белите кръвни клетки (еозинофилия) и чернодробни ензими) (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)).

2. Ципрофлоксацин; меропенем — несъвместимост, водеща до възможно утаяване, когато се прилага едновременно интравенозно (ЕРИТТ № 18790)

За разтвори на ципрофлоксацин за инфузия

Кратка характеристика на продукта

6.2 Несъвместимости

Лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Освен ако не е потвърдена съвместимостта с други разтвори/лекарства, инфузионният разтвор трябва винаги да се прилага отделно. Видимите признаци на несъвместимост са напр. утаяване, помътняване и промяна на цвета.

Несъвместимост се появява при всички инфузионни разтвори/лекарства, които са физически или химически нестабилни при рН на разтворите (напр. пеницилини, хепаринови разтвори), особено в комбинация с разтвори, коригирани до алкално рН (рН на разтворите на ципрофлоксацин: 3.9 — 4.5).

За разтвори на меропенем за инфузия

Кратка характеристика на продукта

6.2. Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

3. Дарбепоедин алфа; епоетин алфа; епоетин бета; епоетин тета; епоетин зета; метоксиполиетиленгликол-епоетин бета — тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (ЕРИТТ № 18846)

Кратка характеристика на продукта

За всички епоетини — 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат животозастрашаващи или да доведат до летален изход, са съобщавани във връзка с лечението с епоетин. По-тежки случаи са наблюдавани при дългодействащи епоетини.

При предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите, и да бъдат наблюдавани с повишено внимание за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, подсказващи тези реакции, <име на продукта> трябва незабавно да се спре и да се обмисли друго лечение.

Ако пациентът е развил тежка кожна реакция, например SJS или TEN, поради употребата на <име на продукта>, лечението с <име на продукта> никога не трябва да се започва отново при този пациент.

За всички епоетини с изключение на дарбепоетин алфа и метоксиполиетилен гликол-епоетин бета:

4.8. Нежелани лекарствени реакции — раздел „Описание на избраните нежелани реакции“:

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат животозастрашаващи или да доведат до летален изход, са съобщавани във връзка с лечението с епоетин (вж. точка 4.4).

За дарбепоетин алфа:

4.8. Нежелани лекарствени реакции — таблица с НЛР — както при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, така и при пациенти с рак:

Нарушения на кожата и подкожната тъкан — (с неизвестна честота) — SJS/TEN, еритема мултиформе, образуване на мехури, лющене на кожата*

Коментар под таблицата: *Вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу и точка 4.4

4.8. Нежелани лекарствени реакции — раздел „Описание на избрани нежелани реакции“:

Съобщавани са тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат животозастрашаващи или да доведат до летален изход (вж. точка 4.4).

Листовка

За всички епоетини

Точка „Предупреждения и предпазни мерки“ — Обърнете специално внимание при <име на продукта>:

Съобщават се сериозни кожни реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, свързани с лечението с епоетин.

Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза могат да се проявят първоначално като червеникави, подобни на мишена петна или кръгли плаки, често с мехури в средата. Също така могат да се появят язви на устата, гърлото, носа, гениталиите и очите (червени и подути очи). Тези сериозни кожни обриви често са предшествани от треска и/или грипopodobни симптоми. Обривите могат да се развият до белене на обширни участъци от кожата и животозастрашаващи усложнения.

Ако се развие сериозен обрив или друг от тези кожни симптоми, спрете да приемате <име на продукта> и се свържете с Вашия лекар, или незабавно потърсете медицинска помощ.

Точка „Възможни нежелани реакции“

Съобщават се сериозни кожни обриви, включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, свързани с лечението с епоетин. Те могат да се проявят като червеникави, подобни на мишена петна или кръгли плаки, често с мехури в средата, белене на кожата, язви на устата, гърлото, носа, гениталиите и очите и могат да бъдат предшествани от

треска и грипоподобни симптоми. Прекратете употребата на <име на продукта>, ако развиете тези симптоми, и се свържете с Вашия лекар, или незабавно потърсете медицинска помощ. Вижте също точка 2.

4. Фулвестрант — Анафилактична реакция (ЕРІТТ № 18832)

Кратка характеристика на продукта

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на имунната система

Категория по честота „Чести“: Реакции на свръхчувствителност

Категория по честота „Нечести“: Анафилактични реакции

Листовка

4. Възможни нежелани реакции

Може да се нуждаете от незабавно медицинско лечение, ако получите някоя от следните нежелани реакции:

- Алергични реакции (реакции на свръхчувствителност), включително оток на лицето, устните, езика и/или гърлото, които могат да бъдат признаци на анафилактични реакции

- ...

Нечести нежелани реакции (които може да засегнат до 1 на 100 души)

- ...

- Анафилактични реакции

5. Интравенозни (i.v.) течности, съдържащи електролити и/или въглехидрати — хипонатриемия (ЕРІТТ № 18631)

Формулировката по-долу следва да бъде изменена в зависимост от продукта. Поради това видът на заявеното изменение трябва да бъде договорен със съответния Национален компетентен орган (НКО) преди подаване на заявлението за разрешаване.

Кратка характеристика на продукта (КХП) за течности, съдържащи глюкоза

Корекциите се основават на съществуващата КХП за глюкоза 5 % i.v. течност. Следователно за други продукти, съдържащи глюкоза в тази категория (т.е. V05BA03 (въглехидрати) и V05BB02 (електролити с въглехидрати), може да се наложи адаптиране на промените в КХП и добавянето им в настоящата КХП за конкретния продукт, така че да се запази същността на изискваните промени.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Може да се наложи да се наблюдават балансът на течностите, глюкозата в серума, серумния натрий и други електролити преди и по време на приложението, особено при пациенти с повишено неосмотично освобождаване на вазопресин (синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС)) и при пациенти, при които е налице съпътстващо лечение с лекарства агонисти на вазопресин, поради риск от хипонатриемия.

Проследяването на серумния натрий е особено важно за физиологично хипотоничните течности. <Име на продукта> може да стане изключително хипотоничен след прилагане, поради метаболизиране на глюкозата в организма (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Интравенозните инфузии, съдържащи глюкоза, обикновено са изотонични разтвори. В организма обаче течностите, съдържащи глюкоза, могат да станат изключително физиологично хипотонични, поради бързото метаболизиране на глюкозата (вж. точка 4.2).

В зависимост от тоничността на разтвора, обема и скоростта на инфузията, и в зависимост от основното заболяване на пациента, и способността му да метаболизира глюкозата, интравенозното прилагане на глюкоза може да предизвика електролитни нарушения, най-често хипо- или хиперосмотична хипонатриемия.

Хипонатриемия:

Пациенти с неосмотично освобождаване на вазопресин (напр. при остро заболяване, болка, следоперативен стрес, инфекции, изгаряния и болести на централната нервна система), пациенти със сърдечни, чернодробни и бъбречни заболявания, и пациенти с експозиция на агонисти на вазопресин (вж. точка 4.5) са изложени на особен риск от остра хипонатриемия при инфузия на хипотонични течности.

Острата хипонатриемия може да доведе до остра хипонатриемична енцефалопатия (мозъчен оток), характеризираща се с главоболие, гадене, припадъци, летаргия и повръщане. Пациентите с мозъчен оток са изложени на особен риск от тежко, необратимо и животозастрашаващо мозъчно увреждане.

Децата, жените в детородна възраст и пациентите с влошен церебрален статус (напр. менингит, интракраниално кървене и церебрална контузия) са изложени на особен риск от тежък и животозастрашаващ оток на мозъка, причинен от остра хипонатриемия.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарства, водещи до повишено действие на вазопресин

Изброените по-долу лекарства повишават действието на вазопресин, което води до намалена бъбречна екскреция на вода, без електролити, и увеличава риска от придобита в болница хипонатриемия след неподходящо балансирано лечение с i.v. течности (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

- Лекарства, стимулиращи освобождаването на вазопресин, напр.: хлорпропамид, клофибрат, карбамазепин, винкрисдин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, 3,4-метилendioкси-N-метамфетамин, ифосфамид, антипсихотици, наркотици
- Лекарства, усилващи действието на вазопресин, напр.: хлорпропамид, НСПВС, циклофосфамид

- Аналози на вазопресин, напр.:
дезмопресин, окситоцин, вазопресин, терлипресин

Други лекарствени продукти, повишаващи риска от хипонатриемия, също включват диуретици, най-общо, и антиепилептични лекарства като окскарбазепин.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

<Име на продукта> трябва да се прилага със специално внимание при бременни жени по време на раждане, особено ако се прилагат в комбинация с окситоцин, поради риск от хипонатриемия (вж. точка 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежеланите реакции		
Системо-органен клас	Нежелана реакция (термин по MedDRA)	Честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Придобита в болница хипонатриемия**	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Хипонатриемична енцефалопатия**	С неизвестна честота

** Придобитата в болница хипонатриемия може да причини необратимо мозъчно увреждане и смърт поради развитие на остра хипонатриемична енцефалопатия (вж. точки 4.2 и 4.4).

КХП за i.v. течности без глюкоза

Промените се основават на съществуваща КХП на Рингер лактат i.v разтвор. Следователно за други продукти в тази категория (т.е. B05BB01 — електролити; хипотонични продукти), може да се наложи адаптиране на промените в КХП и добавянето им в настоящата КХП за конкретния продукт, така че да се запази същността на изискваните промени.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Може да се наложи да се наблюдават балансът на течностите, на серумните електролити и алкално-киселинният баланс преди и по време на приложението, особено на серумния натрий, при пациенти с повишено неосмотично освобождаване на вазопресин (синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДС)) и при пациенти, при които е налице съпътстващо лечение с лекарства агонисти на вазопресин, поради риск от придобита в болница хипонатриемия (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8).

Проследяването на серумния натрий е особено важно при хипотоничните течности.

<Име на продукта> тоничност: XXX

Скоростта и обемът на инфузията зависят от възрастта, теглото, заболяването (напр. изгаряния, операция, травма на главата, инфекции), а съпътстващата терапия трябва да бъде определена от специалист с опит в терапията педиатрични пациенти с интравенозни течности (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфузии с голям обем трябва да се използват под специално наблюдение при пациенти със сърдечна или белодробна недостатъчност и при пациенти с неосмотично освобождаване на вазопресин (включително синдром на неадекватна секреция на СНАДС) , поради риск от придобита в болница хипонатриемия (вж. по-долу).

Хипонатриемия

Пациенти с неосмотично освобождаване на вазопресин (напр. при остро заболяване, болка, следоперативен стрес, инфекции, изгаряния и болести на централната нервна система), пациенти със сърдечни, чернодробни и бъбречни заболявания и пациенти с експозиция на агонисти на вазопресин (вж. точка 4.5) са изложени на особен риск от остра хипонатриемия при инфузия на хипотонични течности.

Острата хипонатриемия може да доведе до остра хипонатриемична енцефалопатия (мозъчен оток), характеризираща се с главоболие, гадене, припадъци, летаргия и повръщане. Пациентите с мозъчен оток са изложени на особен риск от тежко, необратимо и животозастрашаващо мозъчно увреждане.

Деца, жените в детородна възраст и пациентите с влошен церебрален статус (напр. менингит, интракраниално кървене, церебрална контузия и мозъчен оток) са изложени на особен риск от тежък и животозастрашаващ оток на мозъка, причинен от остра хипонатриемия.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарства, водещи до повишено действие на вазопресин

Изброените по-долу лекарства повишават действието на вазопресин, което води до намалена бъбречна екскреция на вода, без електролити, и могат да увеличат риска от придобита в болница хипонатриемия след неподходящо балансирано лечение с i.v. течности (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

- Лекарства, стимулиращи освобождаването на вазопресин включват:
хлорпропамид, клофибрат, карбамазепин, винкрисдин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, 3,4-метилendioкси-N-метамфетамин, ифосфамид, антипсихотици, наркотици
- Лекарства, усилващи действието на вазопресин включват:
хлорпропамид, НСПВС, циклофосфамид
- Аналозите на вазопресин включват:
дезмопресин, окситоцин, вазопресин, терлипесин

Други лекарствени продукти, повишаващи риска от хипонатриемия, също включват диуретици, най-общо, и антиепилептични лекарства като окскарбазепин.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

<Име на продукта> трябва да се прилага със специално внимание при бременни жени по време на раждането, особено по отношение на серумния натрий, ако се прилага в комбинация с окситоцин (вж. точка 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

- Придобита в болница хипонатриемия*
- Остра хипонатриемична енцефалопатия*

*Придобитата в болница хипонатриемия може да причини необратимо мозъчно увреждане и смърт поради развитие на остра хипонатриемична енцефалопатия, с неизвестна честота (вж. точки 4.2, 4.4, 4.5).

6. Преднизолон; преднизон — индуцирана бъбречна криза при склеродермия (ЕРІТТ № 18888)

Засегнати лекарствени продукти: лекарствени форми за системно приложение на лекарствени продукти, съдържащи преднизолон, и лекарствени продукти, съдържащи преднизон, в дози, които осигуряват системна концентрация, еквивалентна на повече от 15 mg преднизолон дневно

За лекарствени форми за локално приложение не се изискват никакви действия.

Кратка характеристика на продукта

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречна криза при склеродермия

Необходимо е повишено внимание при пациенти със системна склероза, поради повишена честота (с възможен летален изход) на бъбречна криза при склеродермия, с хипертония и намалено отделяне на урина, наблюдавани при дневна доза от 15 mg или повече преднизолон. Следователно кръвното налягане и бъбречната функция (серумен креатинин) трябва да се проверяват редовно. Когато се подозира бъбречна криза, кръвното налягане трябва внимателно да се контролира.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Категория по честота „С неизвестна честота“: Бъбречна криза при склеродермия*

*Вижте точка в)

Бъбречна криза при склеродермия

Сред различните субпопулации възникването на бъбречна криза при склеродермия варира. Най-висок риск се съобщава при пациенти с дифузна системна склероза. Най-нисък риск се съобщава при пациенти с ограничена системна склероза (2 %) и системна склероза, възникнала в младежка възраст (1 %)

Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <име на продукта>

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар , преди да приемете <име на продукта>, ако имате:

Склеродермия (известна също като системна склероза, което е автоимунно заболяване), тъй като дневните дози от 15 mg или повече могат да увеличат риска от сериозно усложнение, наречено бъбречна криза при склеродермия. Признаците на бъбречна криза при склеродермия включват повишено кръвно налягане и понижено отделяне на урина. Лекарят може да Ви посъветва редовно да проверявате кръвното си налягане и изследвате урината.

4. Възможни нежелани реакции

Нежелани реакции, при които категорията по честота е „С неизвестна честота“

Бъбречна криза при склеродермия при пациенти, които вече страдат от склеродермия (автоимунно заболяване). Признаците на бъбречна криза при склеродермия включват повишено кръвно налягане и понижено отделяне на урина.