



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 July 2026<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/143115/2026  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

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

Usvojeno na sjednici PRAC-a održanoj od 8. do 11. lipnja 2026.

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 opće smjernice o upravljanju signalima. Dokument je dostupan na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove pod [Preporuke PRAC-a vezane uz sigurnosne signale](#) (samo na engleskom jeziku).

Novi tekst koji se dodaje informacijama o lijeku je podcrtan. Postojeći tekst koji treba izbrisati je ~~precrtan~~.

### 1. Darolutamid – angioedem (EPITT br. 20237)

#### Sažetak opisa svojstava lijeka

4.8 Nuspojave

Tablica 1

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Učestalost „nepoznato“: Angioedem<sup>g, h</sup>

<sup>g</sup> Uključuje laringealni edem, oticanje usana, oticanje lica i otečen jezik

<sup>h</sup> Spontane prijave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

#### Uputa o lijeku

4. Moguće nuspojave

Druge nuspojave koje su prijavljene s učestalošću „nepoznato“ (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

– oticanje ispod kože u područjima kao što su lice i usne te jezika i grla

---

<sup>1</sup> Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).



## 2. Gemcitabin – reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (EPITT br. 20256)

Uzimajući u obzir već postojeći tekst za neke nacionalno odobrene lijekove, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet možda će tekst morati prilagoditi pojedinačnim lijekovima.

### Sažetak opisa svojstava lijeka

#### 4.4 Upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR)

~~Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), kojei mogu biti opasne po život ili imati smrtni ishod-smrtonosni, prijavljene su povezano s u vezi s liječenjem gemcitabinom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno informirati treba upoznati o sa znakovima i simptomima teških kožnih nuspojava te ih uputiti da se odmah obrate svom liječniku za savjet ako opaze bilo kakve znakove ili simptome koji upućuju na te nuspojave. te ih pomno nadzirati radi moguće pojave kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije-nuspojave, potrebno je odmah prekinuti primjenu gemcitabina liječenje gemcitabinom i razmotriti zamjensko liječenje (prema potrebi).~~

Ako se u bolesnika liječenog gemcitabinom razvije teška kožna nuspojava, primjena gemcitabina se u tog bolesnika ne smije ni u kojem trenutku ponovno započeti.

#### 4.8 Nuspojave

Tablični popis nuspojava

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Učestalost: nepoznato

reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

### Uputa o lijeku

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati gemcitabin

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku prije nego primite gemcitabin:

- ako ste ikada imali težak kožni osip ili ljuštenje kože, mjehuriće i/ili ranice u ustima nakon primjene gemcitabina.

~~Ozbiljne kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), prijavljene su povezano s liječenjem gemcitabinom. Odmah potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koje od simptoma povezanih s ovim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanima u dijelu 4.~~

Ovaj lijek može uzrokovati ozbiljne kožne reakcije. Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma povezanih s tim ozbiljnim kožnim reakcijama opisanima u dijelu 4.

#### 4. Moguće nuspojave

Odmah se obratite svojem liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

*(Napomena: Dodati sljedeći naslov ako se postojeći naslov razlikuje i ne odražava na odgovarajući način hitnost potrebnog djelovanja, osiguravajući da se primjenjuje na sve navedene teške kožne nuspojave: „Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma ozbiljnih kožnih reakcija:“)*

- raširen osip, visoku tjelesnu temperaturu i povećane limfne čvorove (DRESS sindrom ili sindrom preosjetljivosti na lijek) (učestalost: nepoznato).

### 3. Valproat i srodne tvari<sup>2</sup> – neurorazvojni poremećaji kod izloženosti oca (EPITT br. 20191)

*Uzimajući u obzir već postojeći tekst za neke nacionalno odobrene lijekove, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet možda će tekst morati prilagoditi pojedinačnim lijekovima.*

#### Sažetak opisa svojstava lijeka

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

Primjena kod muških bolesnika

Retrospektivno opservacijsko ispitivanje upućuje na povećan rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece muškaraca liječenih valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća u usporedbi s djecom muškaraca liječenih lamotriginom ili levetiracetamom. Međutim, druga ispitivanja ne upućuju na povećan rizik od neurorazvojnih poremećaja nakon izloženosti oca valproatu. Stoga su dostupni dokazi nedosljedni, a uzročna uloga valproata nije sigurna (vidjeti dio 4.6).

[...]

##### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Muškarci i potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece čiji su očevi liječeni valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća

[...] Ispitivanje nije bilo dovoljno veliko za istraživanje povezanosti s određenim podtipovima neurorazvojnih poremećaja, a ograničenja ispitivanja uključivala su moguće ometajuće čimbenike tj. indikaciju i razlike u vremenu praćenja između izloženih skupina. Prosječno vrijeme praćenja djece u skupini liječenoj valproatom kretalo se između 5,0 do 9,2 godina u usporedbi s 4,8 do 6,6 godina za djecu u skupini liječenoj lamotriginom/levetiracetamom. Sveukupno, moguć je povećan rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece čiji su očevi bili liječeni valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća, međutim uzročna uloga valproata nije potvrđena. Osim toga, ispitivanje nije procijenilo rizik od neurorazvojnih poremećaja za djecu muškaraca koji su prestali uzimati valproat više od 3 mjeseca prije začeća (tj. kod kojih je postojalo razdoblje nove spermatogeneze bez izlaganja valproatu).

Druga opservacijska ispitivanja utemeljena na populaciji nisu pokazala povećan rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece muškaraca liječenih valproatom kao monoterapijom u razdoblju od 3 do 4 mjeseca prije začeća, u usporedbi s muškarcima liječenim lamotriginom ili levetiracetamom kao monoterapijom.

Razlike u dizajnu ispitivanja, uključujući kontrolu ometajućih čimbenika i odabir populacije, mogu doprinijeti razlikama u nalazima ispitivanja. Osim toga, dostupni podaci upućuju na to da drugi

---

<sup>2</sup> Valproatna kiselina, natrijev valproat, heminatrijev valproat, valpromid

čimbenici osim izloženosti valproatu, uključujući osnovnu bolest oca, mogu doprinijeti uočenoj povezanosti. Općenito, dokazi o povećanom riziku od neurorazvojnih poremećaja u djece očeva liječenih valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća nisu dosljedni te uzročna uloga valproata nije sigurna.

[...]

## **Uputa o lijeku**

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

Važni savjeti za muške bolesnike

Potencijalni rizici povezani s uzimanjem valproata tijekom 3 mjeseca prije začeća djeteta

[...] Nije poznat rizik za djecu očeva koji su prekinuli liječenje valproatom 3 mjeseca ili više prije začeća (vrijeme potrebno za stvaranje nove sperme). Ispitivanje ima ograničenja te stoga nije potpuno jasno je li povećan rizik za poremećaje razvoja kretanja i mentalnog razvoja na koje ukazuje ovo ispitivanje uzrokovan valproatom. Ispitivanje nije bilo dovoljno opsežno da bi pokazalo za koji točno tip poremećaja razvoja kretanja i mentalnog razvoja postoji rizik od pojave u djece.

Druga ispitivanja nisu upućivala na povećan rizik od poremećaja mentalnog razvoja (problema s ranim razvojem u djetinjstvu) u djece očeva liječenih valproatom u razdoblju od 3 do 4 mjeseca prije začeća. U tim je ispitivanjima rizik bio sličan riziku djece očeva liječenih lamotriginom ili levetiracetamom prije začeća.

Različiti rezultati mogu se objasniti razlikama u načinu na koji su ta ispitivanja osmišljena. Općenito nije poznato je li mogući rizik od razvojnih poremećaja u djetinjstvu uzrokovan samim valproatom ili drugim čimbenicima, kao što je osnovna bolest oca.

[...]

## **4. Rendgenska kontrastna sredstva: jobitridol; jodiksanol; joheksol; jomeprol; jopamidol; jopromid; joversol; joksitalamatna kiselina – fiksna erupcija uzrokovana lijekom (EPITT br. 20229)**

*Uzimajući u obzir već postojeći tekst za neke nacionalno odobrene lijekove, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet možda će tekst morati prilagoditi pojedinačnim lijekovima.*

### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

4.8 Nuspojave

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Učestalost „nepoznato“: Fiksna erupcija uzrokovana lijekom

## **Uputa o lijeku**

4. Moguće nuspojave

Nuspojave prijavljene/opisane s učestalošću „nepoznato“ (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

Alergijska kožna reakcija koja može uključivati okrugle ili ovalne mrlje crvenila i oticanje kože, mjehuriće i svrbež (fiksna erupcija uzrokovana lijekom). Može doći i do tamnjenja kože u zahvaćenim područjima, što se može zadržati i nakon zacjeljivanja.

Fiksna erupcija uzrokovana lijekom obično se ponavlja na istom(im) mjestu(ima) ako se lijek ponovno <uzima> <primjenjuje>.

## **5. Zolbetuksimab – gastroenteropatija s gubitkom proteina (EPITT br. 20236)**

### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

#### 4.8 Nuspojave

Poremećaji probavnog sustava

Gastritis (učestalost: manje često)

Gastroenteropatija s gubitkom proteina (učestalost: nepoznato)

### **Uputa o lijeku**

#### 4. Moguće nuspojave

Ostale moguće nuspojave:

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

Upala želučane sluznice (gastritis)

Druge prijavljene nuspojave čija je učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Gubitak proteina iz probavnog sustava (gastroenteropatija s gubitkom proteina)