



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 October 2018¹
EMA/PRAC/621111/2018
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń

Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 3-6 września 2018 r.

Informacje o produkcie leczniczym, zawarte w niniejszym dokumencie, pochodzą z dokumentu zatytułowanego „Zalecenia PRAC dotyczące zgłoszeń”, zawierającego pełną treść zaleceń PRAC dotyczących aktualizacji druków informacyjnych produktu leczniczego, a także pewne ogólne wskazówki odnoszące się do zgłoszeń. Dokument jest dostępny [tutaj](#) (wyłącznie w angielskiej wersji językowej).

Nowy tekst, który ma być dodany w drukach informacyjnych produktu, jest podkreślony. Bieżący tekst, który ma być usunięty, jest ~~przekreślony~~.

1. Alemtuzumab - zakażenie wirusem cytomegalii (EPITT nr 19193)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

[...]

Wśród osób leczonych produktem LEMTRADA zgłaszano zakażenia wirusem cytomegalii (CMV), w tym przypadki reaktywacji wirusa. Większość z nich wystąpiła w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia można rozważyć ocenę statusu serologicznego pacjenta zgodnie z miejscowymi wytycznymi.

4.8. Działania niepożądane

Tabela 1

¹ Intended publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).



Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie wirusem cytomegalii - częstość występowania „niezbyt często”

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku LEMTRADA

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Zakażenia

[...]

U pacjentów przyjmujących lek LEMTRADA zgłaszano zakażenia wywołane przez tzw. **wirus cytomegalii**. Większość z nich wystąpiła w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpiły takie objawy zakażenia, jak gorączka lub powiększenie węzłów chłonnych, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Niezbyt często (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów):

Zakażenia: [...], zakażenie wirusem cytomegalii

2. Fumaran dimetylu (Tecfidera) - immunologiczna plamica małopłytkowa i trombocytopenia (EPITT nr 19192)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8. Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość występowania „niezbyt często”: trombocytopenia

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić *maksymalnie u 1 na 100 pacjentów*:

- zmniejszenie liczby płytek krwi

3. Duloksetyna - śródmiąższowa choroba płuc (EPITT nr 19175)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8. Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość występowania „rzadko”: śródmiąższowa choroba płuc^X

^XCzęstość występowania szacowana na podstawie badań klinicznych z kontrolą placebo

oraz

Częstość występowania „rzadko”: eozynowilowe zapalenie płuc^Y

^YSzacowana częstość występowania działań niepożądanych w obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu; nie obserwowane podczas badań klinicznych z kontrolą placebo.

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1000 pacjentów)

[...]

Kaszel, świsty oddechowe i duszność, z mogącą wystąpić jednocześnie gorączką

4. Fluorochinolony do stosowania ogólnego i wziewnego² - tętniak aorty i rozwarstwienie aorty (EPITT nr 18651)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badania epidemiologiczne wskazują na zwiększone ryzyko tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty po przyjęciu fluorochinolonów, zwłaszcza w populacji osób w podeszłym wieku.

Z tego względu u osób, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono występowanie tętniaków oraz osób z wcześniej rozpoznany tętniakiem aorty i (lub) rozwarstwieniem aorty lub obciążonych innymi czynnikami ryzyka lub stanami predysponującymi do wystąpienia tętniaka aorty i rozwarstwienia aorty (np. zespół Marfana, postać naczyniowa zespołu Ehlersa-Danlosa, zapalenie tętnic Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze, potwierdzona miażdżycza tętnic) fluorochinolony można stosować jedynie po uprzedniej starannej ocenie korzyści i ryzyka oraz po rozważeniu innych możliwości leczenia.

² Cyprofloksacyna; flumechina; lewofloksacyna; lomefloksacyna; moksyfloksacyna; norfloksacyna; ofloksacyna; pefloksacyna; prulifloksacyna; rufloksacyna.

Należy pouczyć pacjenta, że jeśli wystąpi u niego nagły ból brzucha, pleców lub ból w klatce piersiowej, należy natychmiast zgłosić się do lekarza w oddziale ratunkowym.

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Ostrzeżenie i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania <nazwa własna> należy skonsultować się z lekarzem.

[...]

- Jeśli u pacjenta stwierdzono poszerzenie dużego naczynia krwionośnego (tętniak aorty lub dużej tętnicy obwodowej).

- Jeśli w przeszłości wystąpiło u pacjenta rozwarstwienie aorty (rozdarcie ściany aorty).

- Jeśli w rodzinie występowały przypadki tętniaka aorty lub rozwarstwienia aorty, inne czynniki ryzyka lub stany predysponujące (np. choroby tkanki łącznej takie jak zespół Marfana lub postać naczyniowa zespołu Ehlersa-Danlosa, lub choroby naczyń krwionośnych takie jak zapalenie tętnic Takayasu, olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, choroba Behceta, nadciśnienie tętnicze lub potwierdzona miażdżyca tętnic).

[...]

W przypadku wystąpienia nagłego silnego bólu brzucha, pleców lub w klatce piersiowej należy się natychmiast zgłosić do oddziału ratunkowego.

5. Hydrochlorotiazyd – nowotwór złośliwy skóry (EPITT nr 19138)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

4.8. Działania niepożądane

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Częstość występowania „częstość nieznana”: nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku X

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem <przyjmowania> <stosowania> X należy omówić to z lekarzem<,> <lub> <farmaceutą> <lub pielęgniarką>.

- Jeśli w przeszłości u pacjenta wystąpił nowotwór złośliwy skóry lub jeśli w trakcie leczenia pojawi się nieoczekiwana zmiana skórna. Leczenie hydrochlorotiazylem, zwłaszcza dużymi dawkami przez dłuższy czas, może zwiększyć ryzyko niektórych rodzajów nowotworów złośliwych skóry i warg (nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry). Podczas <przyjmowania> <stosowania> leku X należy chronić skórę przed działaniem światła słonecznego i promieniowaniem UV.

4. Możliwe działania niepożądane

Częstość występowania „częstość nieznana”: nowotwory złośliwe skóry i warg (nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry)

6. Ipilimumab – zakażenie wirusem cytomegalii w obrębie układu pokarmowego (EPITT nr 19207)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Objawy ze strony układu pokarmowego o etiologii immunologicznej:

[...]

Należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy, które mogą wskazywać na wystąpienie zapalenia jelita grubego o etiologii immunologicznej lub perforacji przewodu pokarmowego. Obraz kliniczny może obejmować biegunkę, zwiększoną częstość wypróżnień, ból brzucha lub występowanie krwi w kale, z gorączką lub bez. ~~Biegunka lub zapalenie jelita grubego, które wystąpiły po podaniu ipilimumabu, należy jak najszybciej zdiagnozować, aby wykluczyć etiologię zakaźną lub inną.~~ W badaniach klinicznych zapalenie jelita grubego o etiologii immunologicznej było związane z zapaleniem błony śluzowej, owrzodzeniem lub bez owrzodzenia oraz z naciekami limfocytowymi lub neutrofilowymi. Po dopuszczeniu leku do obrotu opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na steroidy zapaleniem jelita grubego o etiologii immunologicznej. Jeśli u pacjenta wystąpi biegunka lub zapalenie jelita grubego, należy wykonać odpowiednie badanie kału w celu wykluczenia etiologii zakaźnej lub innej.

[...]

Doświadczenie z badań klinicznych, dotyczących postępowania w opornej na steroidy bieguncie i zapaleniu jelita grubego jest ograniczone. ~~Można jednak rozważyć~~ Po wykluczeniu innych przyczyn [w tym zakażenia (reaktywacji zakażenia) wirusem cytomegalii (CMV), ocenianego metodą PCR wirusa w próbce z biopsji, i zakażenia innymi wirusami, bakteriami lub pasożytami] u pacjentów z opornym na steroidy zapaleniem jelita grubego o etiologii immunologicznej należy rozważyć dodanie do schematu opartego na kortykosteroidach innego leku immunosupresyjnego. W badaniach klinicznych, jeśli nie było przeciwwskazań, podawano pojedynczą dawkę infliksymabu 5 mg/kg mc. Infliksymabu nie należy stosować, jeśli podejrzewa się perforację przewodu pokarmowego lub posocznicę (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego infliksymabu).