



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 May 2024¹
EMA/PRAC/174371/2024
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń

Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 8–11 kwietnia 2024 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. Można je znaleźć na stronie internetowej poświęconej [zaleceniom PRAC dotyczącym zgłoszeń dotyczącym bezpieczeństwa](#) (tylko w języku angielskim).

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

1. Adagrazyb – ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) (EPITT nr 20051)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*)

W związku ze stosowaniem produktu Krazati zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN) oraz reakcje polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), które mogą być śmiertelne lub stanowić zagrożenie życia.

Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują u nich reakcje skórne. Jeśli podejrzewa się SCAR, należy wstrzymać leczenie produktem Krazati, a pacjenta skierować do wyspecjalizowanej jednostki w celu oceny i leczenia. W razie potwierdzenia zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka lub zespołu DRESS, występujących w związku ze stosowaniem adagrasibu, należy zaprzestać stosowania produktu Krazati.

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



Ulotka dla pacjenta

2. Ostrzeżenia i środki ostrożności

W związku ze stosowaniem leku Krazati notowano występowanie ciężkich, mogących zakończyć się śmiercią, reakcji skórnych (takich jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi).

Należy przerwać stosowanie leku Krazati i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów związanych z tymi poważnymi reakcjami skórnymi (w tym czerwonawe, niuwypukłone, tarczowe lub okrągłe plamy na tułowi, często z pęcherzami w środku, łuszczenie się skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i w obrębie oczu, rozległa wysypka oraz powiększone węzły chłonne). Występowanie takich poważnych wysypek skórnych mogą poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne.

2. Atezolizumab; awelumab; cemiplimab; dostarlimab; durwalumab; ipilimumab; niwolumab; niwolumab z relatlimabem; pembrolizumab; tislelizumab; tremelimumab – celiaklia (EPITT nr 19958)

Pembrolizumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Tabela 2. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych pembrolizumabem

	Monoterapia	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem
Zaburzenia żołądka i jelit			
Rzadko	perforacja jelita cienkiego, <u>celiaklia</u>	perforacja jelita cienkiego, <u>celiaklia</u>	perforacja jelita cienkiego
<u>Częstość nieznana</u>			<u>celiaklia</u>

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane notowano w związku ze stosowaniem pembrolizumabu w monoterapii:

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- Celiaklia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Następujące działania niepożądane notowano w badaniach klinicznych w związku ze stosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią:

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- Celiaklia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem notowano następujące działania niepożądane:

Inne działania niepożądane, które notowano z częstością nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Ipilimumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Tabela 4. Działania niepożądane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc.

Zaburzenia żołądka i jelit	
Rzadko	<u>celiaklia</u>

Tabela 5. Działania niepożądane ipilimumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

	Skojarzenie z niwolumabem (z chemioterapią lub bez)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Rzadko	<u>celiaklia</u>

Ulotka dla pacjenta

4 Możliwe działania niepożądane

U pacjentów otrzymujących ipilimumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. występowały następujące działania niepożądane:

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Występowały następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem ipilimumabu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi (częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych może się różnić w zależności od przyjmowanego skojarzenia leków przeciwnowotworowych):

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Niwolumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Tabela 6. Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii

Niwolumab w monoterapii	
Zaburzenia żołądka i jelit	
Rzadko	<u>celiaklia</u>

Tabela 7. Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

	Skojarzenie z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez)	Skojarzenie z chemioterapią	Skojarzenie z kabozantynibem
Zaburzenia żołądka i jelit			
Rzadko	<u>celiaklia</u>		
<u>Częstość nieznana</u>		<u>celiaklia</u>	<u>celiaklia</u>

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Podczas stosowania leku **OPDIVO w monoterapii** występowały następujące działania niepożądane:

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

W związku ze stosowaniem leku **OPDIVO w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi** występowały następujące działania niepożądane (częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych mogą różnić się w zależności od skojarzenia leków przeciwnowotworowych):

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Niwolumab z relatlimabem

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w zbiorze danych u pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z relatlimabem, z medianą obserwacji wynoszącą 19,94 miesiąca, przedstawiono w tabeli 2. Częstość podana powyżej i w tabeli 2 opiera się na częstościach zdarzeń niepożądanych z wszystkich przyczyn. Reakcje te przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz według częstości występowania. Częstość zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) i częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o danej częstości występowania działania niepożądane są wymienione według ciężkości w porządku malejącym.

Tabela 2. Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Zaburzenia żołądka i jelit	
<u>Częstość nieznaną</u>	<u>celiaklia</u>

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Inne działania niepożądane, które występowały z częstością nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Atezolizumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Tabela 3. Podsumowanie działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych atezolizumabem

Atezolizumab w monoterapii		Atezolizumab w leczeniu skojarzonym
Zaburzenia żołądka i jelit		
<u>Rzadko</u>	<u>Celiaklia</u>	<u>Celiaklia</u>

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Lek Tecentriq stosowany w monoterapii

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania leku Tecentriq w monoterapii zgłaszano następujące działania niepożądane:

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Lek Tecentriq stosowany w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi

W badaniach klinicznych, w których lek Tecentriq podaje się w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi, występowały następujące działania niepożądane:

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Tislelizumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Tabela 2. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Tevimbra w monoterapii (N = 1 534)

Działania niepożądane	Częstość występowania Wszystkie stopnie
Zaburzenia żołądka i jelit	
<u>Celiaklia</u>	<u>Rzadko</u>

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występowały w związku ze stosowaniem leku Tevimbra w monoterapii:

Rzadko: mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Durwalumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem IMFINZI

	IMFINZI w monoterapii	IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią
Zaburzenia żołądka i jelit		
<u>Rzadko</u>	<u>Celiaklia</u>	<u>Celiaklia</u>

Tabela 4. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem

	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 75 mg i chemioterapią opartą na pochodnych platyny	IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem 300 mg
Zaburzenia żołądka i jelit		
<u>Rzadko</u>	<u>Celiaklia</u>	<u>Celiaklia</u>

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Należy bezzwłocznie powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, notowanych w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących lek IMFINZI w monoterapii:

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Celiaklia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią występowały następujące działania niepożądane (częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych mogą różnić się w zależności od otrzymanych leków chemioterapeutycznych):

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Celiaklia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny zgłoszono następujące działania niepożądane (częstość

występowania i częstość działań niepożądanych mogą różnić się w zależności od otrzymywanych leków chemioterapeutycznych):

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Celiaklia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumbem występowały następujące działania niepożądane:

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Celiaklia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Tremelimumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem

	Tremelimumab 75 mg w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią na bazie platyny		Tremelimumab 300 mg w skojarzeniu z durwalumabem			
	Dowolny stopień (%)	Stopień 3-4 (%)	Dowolny stopień (%)	Stopień 3-4 (%)		
Zaburzenia żołądka i jelit						
<u>Celiaklia</u>	<u>Rzadko^P</u>	<u>0,03</u>	<u>0,03</u>	<u>Rzadko^P</u>	<u>0,03</u>	<u>0,03</u>

^P Zgłaszane w badaniach prowadzonych poza badaniem POSEIDON i zestawem danych zbiorczych HCC. Częstość opiera się na zbiorczym zestawie danych pacjentów leczonych tremelimumabem w skojarzeniu z durwalumabem

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem występowały następujące działania niepożądane:

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

- Celiaklia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny występowały następujące działania niepożądane:

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- Celiaklia (charakteryzująca się objawami takimi jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Dostarlimab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych zgłaszano przypadki następujących działań niepożądanych, które mogą wystąpić również podczas leczenia dostarlimabem: celiaklia.

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występowały podczas stosowania leku JEMPERLI w monoterapii.

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Podczas stosowania leku JEMPERLI w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem występowały następujące działania niepożądane.

Częstość nieznana:

częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Cemiplimab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki następujących działań niepożądanych, które mogą wystąpić również podczas leczenia cemiplimabem: celiaklia.

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

W badaniach klinicznych pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii występowały następujące działania niepożądane:

Inne działania niepożądane (częstość nieznana):

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią notowano następujące działania niepożądane:

Inne działania niepożądane, które występowały z częstością nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

Awelumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Odnotowano przypadki następujących działań niepożądanych, występujących podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, mogących również wystąpić podczas leczenia awelumabem: celiaklia.

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

W badaniach klinicznych, w których stosowano jedynie awelumab, występowały następujące działania niepożądane:

Inne działania niepożądane, które występowały z częstością nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Celiaklia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

W badaniach klinicznych awelumabu w skojarzeniu z aksyтынibem występowały następujące działania niepożądane:

Inne działania niepożądane, które występowały z częstością nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Celiakia (charakteryzująca się takimi objawami, jak ból brzucha, biegunka i wzdęcia po spożyciu pokarmów zawierających gluten)

3. Atezolizumab; awelumab; cemiplimab; dostarlimab; durwalumab; ipilimumab; niwolumab; niwolumab z relatlimabem; pembrolizumab; tislelizumab; tremelimumab – niewydolność trzustki (EPITT nr 19955)

Niwolumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Tabela 6. Działania niepożądane niwolumabu w monoterapii

	Niwolumab w monoterapii
Zaburzenia żołądka i jelit	
Rzadko	<u>Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki</u>

Tabela 7. Działania niepożądane niwolumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

	Skojarzenie z ipilimumabem (z chemioterapią lub bez)	Skojarzenie z chemioterapią	Skojarzenie z kabozantynibem
Zaburzenia żołądka i jelit			
Rzadko	<u>Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki</u>		
<u>Częstość nieznana</u>		<u>Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki</u>	<u>Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki</u>

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Po zastosowaniu leku **OPDIVO w monoterapii** występowały następujące działania niepożądane:

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

W związku ze stosowaniem leku **OPDIVO w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi** występowały następujące działania niepożądane (częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych mogą różnić się w zależności od skojarzenia leków przeciwnowotworowych):

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Ipilimumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Tabela 4. Działania niepożądane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc.

Zaburzenia żołądka i jelit	
Rzadko	<u>Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki</u>

Tabela 5. Działania niepożądane ipilimumabu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

	Skojarzenie z niwolumabem (z chemioterapią lub bez)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Rzadko	<u>Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki</u>

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

U pacjentów otrzymujących ipilimumab w monoterapii w dawce 3 mg/kg mc. występowały następujące działania niepożądane:

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Występowały następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem ipilimumabu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi (częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych może się różnić w zależności od przyjmowanego skojarzenia leków przeciwnowotworowych):

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Niwolumab z relatlimabem

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Tabela 2. Działania niepożądane w badaniach klinicznych

Zaburzenia żołądka i jelit	
<u>Rzadko</u>	<u>Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki</u>

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Pembrolizumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Tabela 2. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych pembrolizumabem

	Monoterapia	W skojarzeniu z chemioterapią	W skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem
Zaburzenia żołądka i jelit			
<u>Rzadko</u>	<u>zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki</u>	<u>zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki</u>	
<u>Częstość nieznana</u>			<u>zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki</u>

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Po zastosowaniu pembrolizumabu w monoterapii występowały następujące działania niepożądane:

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki); perforacja jelita cienkiego

W badaniach klinicznych pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią występowały następujące działania niepożądane:

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 osoby na 1000)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki); perforacja jelita cienkiego

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem lub lenwatynibem występowały następujące działania niepożądane:

Inne działania niepożądane, które notowano z częstością nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Atezolizumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki wystąpienia następującego działania niepożądanego, które może również wystąpić podczas leczenia atezolizumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Lek Tecentriq stosowany w monoterapii

Inne notowane działania niepożądane (częstość nieznaną: nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Lek Tecentriq stosowany w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi

Inne notowane działania niepożądane (częstość nieznaną: nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Awelumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami kontroli odporności notowano przypadki następujących działań niepożądanych, które mogą również wystąpić w trakcie leczenia awelumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

W badaniach klinicznych, w których stosowano jedynie awelumab, występowały następujące działania niepożądane:

Inne notowane działania niepożądane (częstość nieznana):

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

W badaniach klinicznych awelumabu w skojarzeniu z aksytynibem notowano następujące działania niepożądane:

Inne notowane działania niepożądane (częstość nieznana):

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Cemiplimab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami punktu immunologicznego notowano przypadki następującego działania niepożądanego, mogącego również wystąpić podczas leczenia cemiplimabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

W badaniach klinicznych pacjentów leczonych cemiplimabem w monoterapii występowały następujące działania niepożądane:

Inne notowane działania niepożądane (częstość nieznana):

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych cemiplimabem w skojarzeniu z chemioterapią występowały następujące działania niepożądane:

Inne notowane działania niepożądane (częstość nieznana):

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Dostarlimab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Odnotowano przypadki następujących działań niepożądanych występujących podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, mogące również wystąpić podczas leczenia dostarlimabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Następujące działania niepożądane występowały po zastosowaniu leku JEMPERLI w monoterapii.

Inne notowane działania niepożądane (częstość nieznana):

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Po zastosowaniu leku JEMPERLI w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem występowały następujące działania niepożądane.

Inne notowane działania niepożądane (częstość nieznana):

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Tislelizumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

W trakcie leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki następujących działań niepożądanych, mogących wystąpić również podczas leczenia tislelizumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Występowały następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Tevimbra w monoterapii:

Inne notowane działania niepożądane (częstość nieznana):

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Durwalumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki następujących działań niepożądanych, mogących wystąpić również podczas leczenia durwalumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

Należy bezzwłocznie powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią którekolwiek z następujących działań niepożądanych, notowanych w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów otrzymujących lek IMFINZI w monoterapii:

Inne działania niepożądane występujące z częstością nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMFINZI w skojarzeniu z chemioterapią notowano następujące działania niepożądane (częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych mogą różnić się w zależności od otrzymanych leków chemioterapeutycznych):

Inne działania niepożądane występujące z częstością nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMFINZI w skojarzeniu z tremelimumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny występowały następujące działania niepożądane (częstość występowania i nasilenie działań niepożądanych mogą różnić się w zależności od otrzymywanych leków chemioterapeutycznych):

Inne działania niepożądane występujące z częstością nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMFINZI w skojarzeniu z tremelimubem notowano następujące działania niepożądane:

Inne działania niepożądane występujące z częstością nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

Tremelimumab

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.8 Działania niepożądane

Opis wybranych działań niepożądanych

Skutki dla klasy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych

Podczas leczenia innymi inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych notowano przypadki następujących działań niepożądanych, mogących wystąpić również podczas leczenia tremelimumabem: zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki.

Ulotka dla pacjenta

4. Możliwe działania niepożądane

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem występowały następujące działania niepożądane:

Inne działania niepożądane, które notowano z częstością nieznaną (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lek IMJUDO w skojarzeniu z durwalumabem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny występowały następujące działania niepożądane:

Inne działania niepożądane, które notowano z częstością nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Brak lub zmniejszenie wytwarzania przez trzustkę enzymów trawiennych (zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki)

4. Chloroheksydyna do stosowania na skórę, wskazana do odkażania skóry, i odpowiednie skojarzenia leków o ustalonych dawkach – trwałe uszkodzenie rogówki i znaczące osłabienie widzenia (EPITT nr 19970)

*Tekst do dostosowania przez podmioty odpowiedzialne poszczególnych produktów**

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Trzymać z dala od oczu:

Nie dopuścić do kontaktu z oczami produktu <nazwa własna>chloroheksydyna. Poważne przypadki trwałego uszkodzenia rogówki, mogącego prowadzić do konieczności przeszczepienia rogówki, notowano po przypadkowym narażeniu oczu na kontakt z produktami leczniczymi zawierającymi chlorheksydyne, pomimo podjęcia środków ochrony oczu, z powodu migracji roztworu poza zamierzony obszar przygotowania chirurgicznego. Podczas stosowania należy zachować szczególną ostrożność, aby zapewnić, że produkt <nazwa własna> nie migruje do oczu poza miejsce zamierzonego zastosowania. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów znieczulonych, którzy nie są w stanie natychmiast zgłosić narażenia oczu. Jeśli roztwory chloroheksydy <nazwa własna> wejdzie w kontakt z oczami, należy je niezwłocznie i dokładnie przemyć wodą. Należy zwrócić się o poradę do okulisty.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: erozja rogówki, uszkodzenie nabłonka przedniego (uszkodzenie rogówki), istotne trwałe osłabienie widzenia*.

Przypis: Po wprowadzeniu produktu do obrotu występowały przypadki ciężkiej erozji rogówki i znacznego osłabienia widzenia spowodowanego niezamierzonym narażeniem oka, co u niektórych pacjentów doprowadziło do konieczności przeszczepienia rogówki (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

Przed rozpoczęciem stosowania leku <nazwa własna> należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Należy unikać kontaktu z oczami, mózgiem, oponami (błoną otaczającą mózg i rdzeń kręgowy) oraz uchem środkowym.

- Nie dopuszczać do kontaktu z okiem leku <nazwa własna> ze względu na ryzyko uszkodzenia wzroku. W przypadku kontaktu z oczami, należy je niezwłocznie i dokładnie przemyć wodą. Jeśli nastąpi podrażnienie, zaczerwienienie lub ból oka lub wystąpią zaburzenia widzenia, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską.

Notowano poważne przypadki trwałego uszkodzenia rogówki (uszkodzenia powierzchni oka), co może powodować konieczność przeszczepienia rogówki, gdy dochodziło do przypadkowego kontaktu podobnych produktów z oczami podczas zabiegów chirurgicznych, u pacjentów w znieczuleniu ogólnym (głębokim, bezbolesnym śnie).

4. Możliwe działania niepożądane

Inne możliwe działania niepożądane, których częstość występowania nie jest znana:

- alergiczne zaburzenia skóry, takie jak zapalenie skóry (stan zapalny skóry), świąd (swędzenie), rumień (zaczerwienienie skóry), wyprysk, wysypka, pokrzywka, podrażnienie skóry i pęcherze.
- uszkodzenie rogówki (uszkodzenie powierzchni oka) i trwałe uszkodzenie oka, w tym trwałe osłabienie wzroku (po przypadkowym narażeniu oka podczas zabiegów chirurgicznych na głowie, twarzy i szyi) u pacjentów w znieczuleniu ogólnym (głęboki, bezbolesny sen).

** Ze względu na różnice w krajowych wersjach Charakterystyk Produktu Leczniczego i Ulotek dla pacjenta potwierdza się, że dodatkową treść, już ujętą w drukach informacyjnych, należy zmodyfikować (dostosować), w celu uwzględnienia nowego zapisu ujętego w niniejszym zaleceniu PRAC.*

5. Etambutol – reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (EPITT nr 20018)

*Tekst do zamieszczenia przez podmioty odpowiedzialne w drukach poszczególnych produktów**

Produkty, w których SJS i TEN są uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego (niezależnie od punktu)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Po wprowadzeniu do obrotu, notowano ciężkie skórne działania niepożądane związane z leczeniem etambutolem, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), mogące zakończyć się śmiercią lub stanowić zagrożenie życia.

W momencie przepisania leku należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują u niego reakcje skórne.

W razie pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na występowanie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie etambutolu i rozważyć alternatywną metodę leczenia (stosownie do przypadku).

Jeśli podczas stosowania etambutolu u pacjenta wystąpiła poważna reakcja, taka jak zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka lub zespół DRESS, nie należy nigdy wznowiać leczenia etambutolem u tego pacjenta.

W drukach produktów ze wskazaniem do stosowania u dzieci w punkcie 4.4 należy dodać następujący akapit:

U dzieci pojawienie się wysypki może być mylone z zakażeniem podstawowym lub alternatywnym procesem zakaźnym, a lekarze powinni rozważyć możliwość wystąpienia reakcji na etambutol u dzieci, u których podczas leczenia etambutolem występują objawy wysypki i gorączki.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Częstość występowania: częstość nieznana

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4)

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku <nazwa własna>

NIE NALEŻY PRZYJMOWAĆ LEKU <NAZWA WŁASNA> – LUB NALEŻY POINFORMOWAĆ LEKARZA PRZED ROZPOCZĘCIEM PRZYJMOWANIA <NAZWA WŁASNA>:

Jeśli u pacjenta kiedykolwiek po zastosowaniu etambutolu wystąpiły: wysypka skórna o ciężkim nasileniu lub łuszczenie się skóry, pęcherze lub owrzodzenia w jamie ustnej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności – Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek <nazwa własna>:

W związku ze stosowaniem leku <nazwa własna> notowano ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS). Należy przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i natychmiast zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi, opisanymi w punkcie 4.

4. Możliwe działania niepożądane

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów, należy przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i natychmiast poinformować o tym lekarza:

- ~~• Wysypka i silne miejscowe swędzenie (świąd), ostry stan skóry i błon śluzowych, któremu towarzyszą poważne objawy i wysoka gorączka, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej, warg, oczu i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka)“.~~
- zaczernione, płaskie, tarczowate lub okrągłe plamy na tułowie, często z położonymi w ich środku pęcherzami, łuszczenie się skóry, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i w obrębie oczu. Te ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką i objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka).
- Rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek).

Produkty, w których SJS i TEN są uwzględnione w obecnej Charakterystyce Produktu Leczniczego:

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Po wprowadzeniu do obrotu, notowano w związku z leczeniem etambutolem zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu.

W momencie przepisania leku należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują u nich reakcje skórne.

Jeśli pojawią się objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na występowanie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie etambutolu i rozważyć alternatywną metodę leczenia (stosownie do przypadku).

Jeśli po zastosowaniu etambutolu u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak zespół DRESS, nie należy nigdy wznowiać leczenia etambutolem u tego pacjenta.

W drukach produktów ze wskazaniem do stosowania u dzieci w punkcie 4.4 należy dodać następujący akapit:

U dzieci pojawienie się wysypki może być mylone z zakażeniem podstawowym lub alternatywnym procesem zakaźnym, a lekarze powinni rozważyć możliwość wystąpienia reakcji na etambutol u dzieci, u których podczas leczenia etambutolem występują objawy wysypki i gorączki.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (patrz punkt 4.4)

Ulotka dołączona do opakowania

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku <nazwa własna>

NIE NALEŻY PRZYJMOWAĆ LEKU <NAZWA WŁASNA> – LUB NALEŻY POINFORMOWAĆ LEKARZA PRZED ROZPOCZĘCIEM PRZYJMOWANIA <NAZWA WŁASNA>:

Jeśli u pacjenta kiedykolwiek po zastosowaniu etambutolu wystąpiły: wysypka skórna o ciężkim nasileniu lub łuszczenie się skóry, pęcherze lub owrzodzenia w jamie ustnej.

Ostrzeżenia i środki ostrożności – Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek <nazwa własna>:

W związku ze stosowaniem leku <nazwa własna> występowały ciężkie reakcje skórne, w tym reakcje polekowe z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS). Należy przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i natychmiast zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów związanych z tymi ciężkimi reakcjami skórnymi, opisanych w punkcie 4.

4. Możliwe działania niepożądane

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Jeśli pacjent zauważy którykolwiek z następujących objawów, powinien przerwać stosowanie leku <nazwa własna> i natychmiast poinformować o tym lekarza:

- Rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek).

** Ze względu na różnice w krajowych wersjach Charakterystyk Produktu Leczniczego i Ulotek dla pacjenta potwierdza się, że dodatkową treść już ujętą w drukach informacyjnych należy zmodyfikować (dostosować), w celu uwzględnienia nowego zapisu ujętego w niniejszym zaleceniu PRAC.*