



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 October 2018<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/621123/2018 Corr<sup>2</sup>  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Νέα διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος - Αποσπάσματα από τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις ενδείξεις

Εγκρίθηκαν κατά τη συνεδρίαση της PRAC στις 3-6 Σεπτεμβρίου 2018

Η διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος που περιλαμβάνεται στο παρόν έγγραφο προέρχεται από το έγγραφο με τίτλο «Συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις ενδείξεις», το οποίο περιέχει ολόκληρο το κείμενο των συστάσεων της PRAC σχετικά με την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος, καθώς και ορισμένες γενικές οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό των ενδείξεων. Διατίθεται επίσης [εδώ](#) (μόνο στην αγγλική γλώσσα).

Το νέο κείμενο που προστίθεται στις πληροφορίες του προϊόντος είναι υπογραμμισμένο. Το υφιστάμενο κείμενο που διαγράφεται επισημαίνεται με διακερή γραφή.

### 1. Αλεμτουζουμάμπη – Λοίμωξη από τον κυτταρομεγαλοϊό (ΕΡΙΤΤ αριθ. 19193)

#### Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

#### 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Λοιμώξεις

[...]

Περιστατικά λοίμωξης από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), περιλαμβανομένων περιστατικών επανενεργοποίησης του ιού, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με LEMTRADA. Τα περισσότερα περιστατικά παρατηρήθηκαν εντός 2 μηνών από τη χορήγηση αλεμτουζουμάμπης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται η ανοσολογική οροκατάσταση σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες οδηγίες.

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

<sup>2</sup> The Greek translation of thrombocytopenia was amended on 23 October 2018 (see page 2).



#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Πίνακας 1

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις: λοιμωξη από τον κυτταρομεγαλοϊό - συχνότητα "όχι συχνή"

#### **Φύλλο οδηγιών χρήσης**

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το LEMTRADA

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Λοιμώξεις

[...]

Περιστατικά λοιμωξης από τον **κυτταρομεγαλοϊό** έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με LEMTRADA. Τα περισσότερα περιστατικά παρατηρήθηκαν εντός 2 μηνών από τη χορήγηση αλεμτουζουμάμπης. Σε περίπτωση που εμφανίσετε συμπτώματα της λοίμωξης, όπως πυρετό ή οίδημα των αδένων, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

**Λοιμώξεις:** [...], λοιμωξη από τον κυτταρομεγαλοϊό

## **2. Φουμαρικός διμεθυλεστερας (Tecfidera) – Αυτοάνοση θρομβοκυτταροπενική πορφύρα και θρομβοπενία<sup>3</sup> (ΕΡΙΤΤ αριθ. 19192)**

#### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνότητα «όχι συχνή»: Θρομβοπενία<sup>3</sup>

#### **Φύλλο οδηγιών χρήσης**

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενδέχεται να επηρεάσουν *έως 1 στα 100 άτομα*:

- μείωση των αιμοπεταλίων

---

<sup>3</sup> Correct MedDRA term in Greek (amended on 23 October 2018)

### 3. Ντουλοξετίνη – Διάμεση πνευμονοπάθεια (ΕΡΙΤΤ αριθ. 19175)

#### Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Συχνότητα «σπάνιες»: Διάμεση πνευμονοπάθεια<sup>X</sup>

<sup>X</sup>Εκτιμώμενη συχνότητα βάσει κλινικών δοκιμών με μάρτυρα εικονικό φάρμακο

και

Συχνότητα «σπάνιες»: Ηωσινοφιλική πνευμονία<sup>Y</sup>

<sup>Y</sup>Εκτιμώμενη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά το στάδιο της παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές με μάρτυρα εικονικό φάρμακο.

#### Φύλλο οδηγιών χρήσης

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

[...]

Βήχας, συριγμός και δύσπνοια που μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό

### 4. Φθοριοκινολόνες για συστηματική και εισπνεόμενη χρήση<sup>4</sup> – Αορτικό ανεύρυσμα και διαχωρισμός της αορτής (ΕΡΙΤΤ αριθ. 18651)

#### Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο αορτικού ανευρύσματος και διαχωρισμού της αορτής μετά τη λήψη φθοριοκινολονών, ιδίως στον γηραιότερο πληθυσμό.

Συνεπώς, οι φθοριοκινολόνες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου και αφού πρώτα εξεταστούν άλλες θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό ανευρύσματος ή για τους ασθενείς που έχουν διαγνωσμένο προϋπάρχον αορτικό ανεύρυσμα και/ή διαχωρισμό της αορτής ή παρουσιάζουν άλλους παράγοντες κινδύνου ή παθήσεις προδιάθεσης για αορτικό ανεύρυσμα και διαχωρισμό της αορτής (π.χ. σύνδρομο Marfan, αγγειακό σύνδρομο Ehlers-Danlos, αρτηριίτιδα Takayasu, γιγαντοκυτταρική αρτηριίτιδα, νόσο του Behcet, υπέρταση, γνωστή αθηροσκλήρωση).

<sup>4</sup> Σιπροφλοξασίνη, φλουμεκίνη, λεβοφλοξασίνη, λομεφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, νορφλοξασίνη, οφλοξασίνη, πεφλοξασίνη, προυλιφλοξασίνη, ρουφλοξασίνη.

Σε περίπτωση αιφνίδιου πόνου στην κοιλιά, στο στήθος ή στη ράχη, οι ασθενείς συνιστάται να προσέρχονται στα επείγοντα περιστατικά και να συμβουλευούνται άμεσα γιατρό.

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης**

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε [το προϊόν]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε <το προϊόν>:

[...]

- αν έχετε διαγνωσμένη διόγκωση ή "φούσκωμα" ενός μεγάλου αιμοφόρου αγγείου (αορτικό ανεύρυσμα ή περιφερικό ανεύρυσμα μεγάλων αγγείων).

- αν έχετε προηγούμενο επεισόδιο διαχωρισμού της αορτής (ρήξη του αορτικού τοιχώματος).

- αν έχετε οικογενειακό ιστορικό αορτικού ανευρύσματος ή διαχωρισμού της αορτής ή άλλους παράγοντες κινδύνου ή παθήσεις προδιάθεσης (π.χ. διαταραχές του συνδετικού ιστού όπως σύνδρομο Marfan ή αγγειακό σύνδρομο Ehlers-Danlos ή αγγειακές διαταραχές όπως αρτηριίτιδα Takayasu, γιγαντοκυτταρική αρτηριίτιδα, νόσο του Behcet, υπέρταση ή γνωστή αθηροσκλήρωση).

[...]

Σε περίπτωση που αισθανθείτε αιφνίδιο πόνο στην κοιλιά, στον θώρακα ή στη ράχη, επισκεφθείτε άμεσα τη μονάδα επειγόντων περιστατικών.

## **5. Υδροχλωροθειαζίδη – Καρκίνος του δέρματος (ΕΡΙΤΤ αριθ. 19138)**

### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

#### Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος

Σε δύο επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν βάσει του Δανικού Εθνικού Μητρώου για τον Καρκίνο παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC) [βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου (SCC)] σε περίπτωση έκθεσης σε αυξανόμενη αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Η φωτοευαισθητοποιός δράση της υδροχλωροθειαζίδης θα μπορούσε να δρα ως πιθανός μηχανισμός για την εμφάνιση μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωροθειαζίδη πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και να λαμβάνουν συστάσεις ώστε να ελέγχουν το δέρμα τους για τυχόν νέες βλάβες και να αναφέρουν άμεσα οποιοσδήποτε ύποπτες δερματικές βλάβες. Στους ασθενείς πρέπει να συνιστάται η λήψη πιθανών προληπτικών μέτρων όπως περιορισμένη έκθεση στην ηλιακή και στην υπεριώδη ακτινοβολία και, σε περίπτωση έκθεσης, η χρήση κατάλληλης προστασίας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του δέρματος. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να υποβάλλονται άμεσα σε εξέταση, συμπεριλαμβανομένης της ιστολογικής εξέτασης βιοψίας. Σε

ασθενείς που έχουν εμφανίσει μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν θα πρέπει ενδεχομένως να επανεξεταστεί η χρήση της υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Συχνότητα «μη γνωστή»: Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου)

*Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ υδροχλωροθειαζίδης και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

#### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος: Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από επιδημιολογικές μελέτες, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της υδροχλωροθειαζίδης και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος εξαρτώμενη από αθροιστική δόση υδροχλωροθειαζίδης. Διενεργήθηκε μελέτη σε πληθυσμό όπου περιλαμβάνονται 71.533 ασθενείς με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 8.629 ασθενείς με καρκίνωμα του πλακώδους επιθηλίου έναντι πληθυσμού μαρτύρων όπου περιλαμβάνονται 1.430.833 και 172.462 υποκείμενα, αντίστοιχα. Η χρήση υψηλής δόσης υδροχλωροθειαζίδης ( $\geq 50,000$  mg αθροιστικά) συσχετίστηκε με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 1,29 (95% ΔΕ: 1,23-1,35) για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 3,98 (95% ΔΕ: 3,68-4,31) για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου. Τόσο για το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα όσο και για το καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου παρατηρήθηκε σαφής σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης. Στο πλαίσιο άλλης μελέτης καταδείχθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου των χειλιών (καρκίνωμα πλακώδους επιθηλίου) και της έκθεσης στην υδροχλωροθειαζίδη: 633 περιστατικά καρκίνου των χειλιών συγκρίθηκαν με 63.067 μάρτυρες, με τη χρήση στρατηγικής δειγματοληψίας στην ομάδα ατόμων σε κίνδυνο. Καταδείχθηκε σχέση αθροιστικής δόσης-απόκρισης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων 2,1 (95% ΔΕ: 1,7-2,6) που αυξανόταν σε 3,9 (3,0-4,9) στην περίπτωση υψηλής δόσης (~25.000 mg) και με αναλογία πιθανοτήτων 7,7 (5,7-10,5) για την υψηλότερη αθροιστική δόση (~100.000 mg) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

### Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού λάβετε το X

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό <ή> <τον φαρμακοποιό> <ή> <τον νοσοκόμο> σας πριν <λάβετε> <χρησιμοποιήσετε> το X

- αν είχατε εμφανίσει καρκίνο του δέρματος στο παρελθόν ή αν εκδηλώσετε μη αναμενόμενες δερματικές βλάβες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με υδροχλωροθειαζίδη, ιδίως για μακροχρόνια χρήση σε υψηλές δόσεις, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης ορισμένων τύπων καρκίνου του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος). Προστατεύετε το δέρμα σας από την ηλιακή και την υπεριώδη ακτινοβολία κατά τη <λήψη> <χρήση> του X

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνότητα «μη γνωστή»: Καρκίνος του δέρματος και των χειλιών (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος)

## 6. Ιπιλιμουμάμμη - Γαστρεντερική λοίμωξη οφειλόμενη στον κυτταρομεγαλοϊό (ΕΡΙΤΤ αριθ. 19207)

### Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

#### 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό γαστρεντερικές αντιδράσεις:

[...]

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για γαστρεντερικές ενδείξεις και συμπτώματα που ενδέχεται να υποδεικνύουν σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα ή γαστρεντερική διάτρηση. Στην κλινική εικόνα ενδέχεται να περιλαμβάνεται διάρροια, αυξημένη συχνότητα κινητικότητας του εντέρου, κοιλιακό άλγος ή αιματοχεσία, με ή χωρίς πυρετό. **Διάρροια ή κολίτιδα που εκδηλώνεται μετά την έναρξη της θεραπείας με ιπιλιμουμάμμη πρέπει να αξιολογείται άμεσα ώστε να αποκλείονται λοιμώξεις ή άλλες αιτιολογίες.** Στο πλαίσιο κλινικών μελετών, η σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα συσχετίστηκε με ενδείξεις φλεγμονής των βλεννογόνων, με ή χωρίς εξελκώσεις, και διήθηση λεμφοκυττάρων και ουδετερόφιλων κυττάρων. Περιστατικά λοιμώξης/επανενεργοποίησης του κυτταρομεγαλοϊού αναφέρθηκαν κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία στην αγορά σε ασθενείς με σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό κολίτιδα ανθιστάμενη στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Εξετάσεις ανίχνευσης λοιμώξεων στα κόπρανα πρέπει να διενεργούνται αμέσως μετά την εκδήλωση διάρροιας ή κολίτιδας ώστε να αποκλείεται λοιμώδης ή άλλη αιτιολογία.

[...]

Η εμπειρία από κλινικές δοκιμές όσον αφορά τη διαχείριση της ανθιστάμενης στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή διάρροιας ή κολίτιδας είναι περιορισμένη. ~~Ωστόσο, η~~ Η προσθήκη εναλλακτικού ανοσοκατασταλτικού παράγοντα στο δοσολογικό σχήμα κορτικοστεροειδών μπορεί\_ πρέπει να εξετάζεται στην περίπτωση σχετιζόμενης με το ανοσοποιητικό κολίτιδας η οποία ανθιστάται στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή, εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες (συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης/επανενεργοποίησης του κυτταρομεγαλοϊού κατόπιν αξιολόγησης με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) επί βιοψίας, και άλλης ιογενούς, βακτηριακής και παρασιτικής αιτιολογίας) **μπορεί να εξεταστεί.** Στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών, προστέθηκε εφάπαξ δόση ινφλιξιμάμμης 5 mg/kg, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη. Η ινφλιξιμάμμη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπόνοιας γαστρεντερικής διάτρησης ή σήψης (βλ. Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος για την ινφλιξιμάμμη).