



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 October 2018<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/625304/2018  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nové znenie informácií o lieku – výňatky z odporúčaní výboru PRAC týkajúcich sa signálov

Prijaté na zasadnutí výboru PRAC v dňoch 3. až 6. septembra 2018

Znenie informácií o lieku v tomto dokumente je vyňaté z dokumentu s názvom Odporúčania výboru PRAC týkajúce sa signálov, ktorý obsahuje celý text odporúčaní výboru PRAC na aktualizáciu informácií o lieku, ako aj určité všeobecné usmernenie k spracovaniu signálov. Môžete ich nájsť [tu](#) (len v angličtine).

Nový text, ktorý bude pridaný do informácií o lieku, je podčiarknutý. Súčasný text, ktorý bude vypustený, je ~~prečiarknutý~~.

### 1. Alemtuzumab – infekcia vyvolaná cytomegalovírusom (EPITT č. 19193)

#### Súhrn charakteristických vlastností lieku

##### 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Infekcie

[...]

U pacientov liečených <názov lieku> boli hlásené infekcie vyvolané cytomegalovírusom (CMV) vrátane prípadov reaktivácie vírusu CMV. Väčšina prípadov sa vyskytla počas dvoch mesiacov po začatí podávania alemtuzumabu. Pred začatím terapie sa má zvážiť vyhodnotenie imunitného sérologického stavu podľa miestnych usmernení.

##### 4.8. Nežiaduce účinky

Tabuľka 1

Infekcie a nákazy: infekcia vyvolaná cytomegalovírusom - frekvencia neznáma

---

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



## **Písomná informácia pre používateľa**

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný <názov lieku>

Upozornenia a opatrenia

Infekcie

[...]

U pacientov liečených <názov lieku> boli hlásené infekcie vyvolané vírusom nazývaným **cytomegalovírus**. Väčšina prípadov sa vyskytla počas dvoch mesiacov po začatí podávania alemtuzumabu. Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú príznaky infekcie, ako je horúčka alebo opuch žliaz.

4. Možné vedľajšie účinky

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

**Infekcie:** [...], infekcia vyvolaná cytomegalovírusom

## **2. Dimetylfumarát (Tecfidera) – imunitná (idiopatická) trombocytopenická purpura a trombocytopénia (EPITT č. 19192)**

### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

4.8. Nežiaduce účinky

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Poruchy krvi a lymfatického systému

Frekvencia „menej časté“: trombocytopénia

## **Písomná informácia pre používateľa**

4. Možné vedľajšie účinky

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb:

- zníženie počtu krvných doštičiek

### 3. Duloxetín – intersticiálna choroba pľúc (EPITT č. 19175)

#### Súhrn charakteristických vlastností lieku

##### 4.8. Nežiaduce účinky

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Frekvencia „zriedkavé“: intersticiálna choroba pľúc<sup>X</sup>

<sup>X</sup>Odhadovaná frekvencia na základe klinických skúšaní kontrolovaných placebom.

a

Frekvencia „zriedkavé“: eozinofilná pneumónia<sup>Y</sup>

<sup>Y</sup>Odhadovaná frekvencia nežiaducich reakcií zo sledovaní po uvedení lieku na trh, ktoré neboli pozorované v klinických skúšaniach kontrolovaných placebom.

#### Písomná informácia pre používateľa

##### 4. Možné vedľajšie účinky

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb)

[...]

Kašeľ, sipot pri dýchaní a dýchavičnosť, ktoré môžu byť sprevádzané vysokými teplotami

### 4. Fluorochinolóny na systémové a inhalačné použitie<sup>2</sup> – aneuryzma aorty a disekcia aorty (EPITT č. 18651)

#### Súhrn charakteristických vlastností lieku

##### 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V epidemiologických štúdiách bolo zistené zvýšené riziko aneuryzmy aorty a disekcie aorty po použití fluorochinolónov, najmä u starších osôb.

Fluorochinolóny sa preto majú používať len po starostlivom posúdení pomeru prínosu a rizika a po zvážení iných liečebných možností u pacientov s aneuryzmou v rodinnej anamnéze, alebo u pacientov s diagnostikovanou už existujúcou aneuryzmou aorty a/alebo disekciou aorty, a tiež v prípade výskytu iných rizikových faktorov alebo ochorení, ktoré sú predispozíciou pre aneuryzmu aorty a disekciu aorty (napr. Marfanov syndróm, vaskulárny Ehlersov-Danlosov syndróm, Takayasuova arteritída, obrovskobunková arteritída, Behcetova choroba, hypertenzia, známa ateroskleróza).

V prípade náhlej abdominálnej bolesti, bolesti v hrudníku alebo bolesti chrbta sa pacienti majú bezodkladne obrátiť na lekársku pohotovosť.

---

<sup>2</sup> ciprofloxacín; flumechín; levofloxacín; lomefloxacín; moxifloxacín; norfloxacín; ofloxacín; pefloxacín; prulifloxacín; rufloxacín.

## **Písomná informácia pre používateľa**

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <názov lieku>

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete <užívať> <používať> <názov lieku>, obráťte sa na svojho lekára <alebo> <,> <lekárnik> <alebo zdravotnú sestru>:

[...]

- ak vám bolo diagnostikované rozšírenie alebo vydutie veľkej krvnej cievy (aneuryzma aorty alebo periférna aneuryzma veľkej cievy).

- ak ste niekedy mali trhlinu v stene veľkej krvnej cievy (disekciu aorty).

- ak sa vo vašej rodine vyskytla aneuryzma aorty alebo disekcia aorty alebo iné rizikové faktory a predispozičné ochorenia (napríklad ochorenia spojivového tkaniva, ako je Marfanov syndróm alebo vaskulárny Ehlersov-Danlosov syndróm, alebo poruchy ciev, ako je Takayasuova arteritída, obrovskobunková arteritída, Behcetova choroba, vysoký krvný tlak alebo známa ateroskleróza).

[...]

Ak pocítite náhlu silnú bolesť v bruchu, hrudi alebo chrbte, bezodkladne sa obráťte na lekársku pohotovosť.

## **5. Hydrochlorotiazid – rakovina kože (EPITT č. 19138)**

### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

#### 4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlorotiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

#### 4.8. Nežiaduce účinky

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Frekvencia „neznáme“: Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

*Opis vybraných nežiaducich reakcií*

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

#### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

### **Písomná informácia pre používateľa**

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <názov lieku>

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete <užívať> <používať> <názov lieku>, obráťte sa na svojho lekára <alebo> <,> <lekárnik> <alebo zdravotnú sestru>

- ak ste mali rakovinu kože alebo sa u vás počas liečby objavil neočakávaný nález na koži. Liečba hydrochlorotiazidom, najmä dlhodobé používanie vysokých dávok, môže zvýšiť riziko vzniku niektorých druhov rakoviny kože a rakoviny pier (nemelanómová rakovina kože). Počas <užívania> <používania> <názov lieku> si chráňte kožu pred slnečným žiarením a UV lúčmi.

4. Možné vedľajšie účinky

Frekvencia „neznáme“ (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): Rakovina kože a rakovina pier (nemelanómová rakovina kože)

## **6. Ipilimumab – gastrointestinálna infekcia vyvolaná cytomegalovírusom (EPITT č. 19207)**

### **Súhrn charakteristických vlastností lieku**

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gastrointestinálne reakcie súvisiace s imunitným systémom:

[...]

Pacienti musia byť sledovaní kvôli gastrointestinálnym prejavom a príznakom, ktoré môžu naznačovať imunitne podmienenú kolitídu alebo perforáciu gastrointestinálneho traktu. Klinické prejavy môžu zahŕňať hnačku, zvýšenú frekvenciu defekácie, bolesť brucha alebo hematochéziu s horúčkou alebo bez horúčky. ~~Hnačka alebo kolitída vyskytujúca sa po začatí liečby ipilimumabom sa musí urýchlene vyhodnotiť, aby sa vylúčila infekčná alebo iná alternatívna etiológia.~~ V klinických skúšaníach bola imunitne podmienená kolitída spojená s preukázaným zápalom sliznice, s vredmi alebo bez vredov, a s infiltráciou lymfocytov a neutrofilov. U pacientov s imunitne podmienenou kolitídou, ktorá nereagovala na liečbu kortikosteroidmi, boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady cytomegalovírusovej (CMV) infekcie/reaktivácie. Ak sa vyskytne hnačka alebo kolitída, je potrebné vyšetriť stolicu na infekciu, aby sa vylúčila infekčná alebo iná etiológia.

[...]

Skúsenosti z klinických skúšaní týkajúce sa liečby hnačky alebo kolitídy, ktoré nereagovali na liečbu kortikosteroidmi, sú obmedzené. ~~Môže sa však zväžiť p~~ Pridanie alternatívneho imunosupresíva ku kortikosteroidovému režimu sa má zväžiť pri imunitne podmienenej kolitíde, ktorá nereaguje na liečbu kortikosteroidmi, ak sa vylúčili iné príčiny (vrátane cytomegalovírusovej infekcie/reaktivácie vyhodnotenej pomocou vírusovej PCR na biopsii, a iná vírusová, bakteriálna a parazitická etiológia). V klinických skúšaníach bola pridaná jednorazová dávka infliximabu 5 mg/kg, pokiaľ jeho podanie nebolo kontraindikované. Infliximab sa nesmie použiť v prípade podozrenia na perforáciu gastrointestinálneho traktu alebo na sepsu (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku s obsahom infliximabu).