



1 October 2018<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/621129/2018  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Novo besedilo informacij o zdravilu – izvlečki iz priporočil odbora PRAC o signalih

Sprejeto na seji odbora PRAC med 3. in 6. septembrom 2018

Besedilo informacij o zdravilu v tem dokumentu izvira iz dokumenta z naslovom „Priporočila odbora PRAC o signalih“, ki vsebuje celotno besedilo priporočil odbora PRAC za posodobitev informacij o zdravilu in nekatere splošne napotke za obdelavo signalov. Dokument je na voljo [tukaj](#) (samo v angleščini).

Novo besedilo, ki ga je treba dodati v informacije o zdravilu, je podčrtano. Trenutno besedilo, ki ga je treba izbrisati, je ~~prečrtano~~.

### 1. Alemtuzumab – okužba s citomegalovirusom (EPITT št. 19193)

#### Povzetek glavnih značilnosti zdravila

##### 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okužbe

[...]

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom LEMTRADA, so poročali o okužbah s citomegalovirusom (CMV), vključno z reaktivacijo virusa CMV. Večina primerov se je pojavila v dveh mesecih po odmerku alemtuzumaba. Pred začetkom zdravljenja lahko v skladu z lokalnimi smernicami pride v poštev ocena imunskega serološkega statusa.

##### 4.8. Neželeni učinki

Preglednica 1

Infekcijske in parazitske bolezni: okužba s citomegalovirusom – pogostnost „občasni“

---

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



## Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo LEMTRADA

Opozorila in previdnostni ukrepi

Okužbe

[...]

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom LEMTRADA, so poročali o okužbah z virusom, imenovanim citomegalovirus. Večina primerov se je pojavila v dveh mesecih po odmerku alemtuzumaba. Če imate simptome okužbe, na primer povišano telesno temperaturo ali otekle bezgavke, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

4. Možni neželeni učinki

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

**Okužbe:** [...], okužba s citomegalovirusom

## 2. Dimetilfumarat (Tecfidera) – imunska trombocitopenična purpura in trombocitopenija (EPITT št. 19192)

### Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.8. Neželeni učinki

Preglednica z neželenimi učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogostnost „občasni“: trombocitopenija

### Navodilo za uporabo

4. Možni neželeni učinki

Občasni neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri *največ 1 od 100 bolnikov*:

- zmanjšanje števila trombocitov

## 3. Duloksetin – intersticijska bolezen pljuč (EPITT št. 19175)

### Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.8. Neželeni učinki

Preglednica z neželenimi učinki

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Pogostnost „redki“: intersticijska bolezen pljuč<sup>x</sup>

<sup>x</sup>Ocenjena pogostnost na podlagi kliničnih preskušanj, nadzorovanih s placebom

in

Pogostnost „redki“: eozinofilna pljučnica<sup>y</sup>

<sup>y</sup>Ocenjena pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali v obdobju trženja; niso bili opaženi v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom.

## Navodilo za uporabo

### 4. Možni neželeni učinki

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

[...]

Kašelj, piskanje v pljučih in zadihanost, ki jih lahko spremlja visoka telesna temperatura

## 4. Fluorokinoloni za sistemsko in inhalacijsko uporabo<sup>2</sup> – aortna anevrizma in disekcija (EPITT št. 18651)

### Povzetek glavnih značilnosti zdravila

#### 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za aortno anevrizmo in disekcijo po vnosu fluorokinolonov, zlasti pri starejši populaciji.

Pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme ali pri bolnikih, ki so jim postavili diagnozo **obstoječe aortne anevrizme in/ali aortne disekcije, ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja ali stanj, ki so predispozicija za aortno anevrizmo in disekcijo (npr. Marfanov sindrom, vaskularna oblika Ehlers-Danlosovega sindroma, Takayasujev arteritis, velikocelični arteritis, Behçetova bolezen, hipertenzija, znana ateroskleroza), se smejo zato fluorokinoloni uporabljati le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter razmisleku o drugih možnostih zdravljenja.**

Ob nenadni bolečini v trebuhu, hrbtu ali prsnem košu se bolnikom priporoča, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom na urgentnem oddelku.

## Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila [ime zdravila] se posvetujte z zdravnikom:

[...]

---

<sup>2</sup> Ciprofloksacin; flumekevin; levofloksacin; lomefloksacin; moksifloksacin; norfloksacin; ofloksacin; pefloksacin; prulifloksacin; rufloksacin.

- če so vam postavili diagnozo povečanja ali „izbokline“ velike krvne žile (aortna anevrizma ali periferna anevrizma velike žile);

- če ste že kdaj doživeli epizodo aortne disekcije (raztrganina aortne stene);

- če imate družinsko zdravstveno zgodovino aortne anevrizme ali aortne disekcije ali druge dejavnike tveganja ali stanja, ki povečajo nagnjenost k nastanku teh bolezni (npr. vezivnotkivne bolezni, kot je Marfanov sindrom, ali žilne oblike Ehlers-Danlosovega sindroma ali žilne bolezni, kot so Takayasujev arteritis, velikocelični arteritis, Behçetova bolezen, visok krvni tlak ali znana ateroskleroza).

[...]

Če v trebuhu, prsih ali hrbtu začutite nenadno hudo bolečino, takoj obiščite urgentno ambulanto.

## **5. Hidroklorotiazid – kožni rak (EPITT št. 19138)**

### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

#### 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### *Nemelanomski kožni rak*

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

#### 4.8. Neželeni učinki

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Pogostnost „neznana“: Nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

##### *Opis izbranih neželenih učinkov*

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

## 5.1. Farmakodinamične lastnosti

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno  $\geq 50.000$  mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obolevnosti (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

## Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom <jemanja> <uporabe> zdravila X se posvetujte <z> zdravnikom <ali> <farmaceutom> <ali> <medicinsko sestro>:

- če ste imeli kožnega raka ali če se vam med zdravljenjem pojavijo nepričakovane kožne spremembe. Zdravljenje s hidroklorotiazidom, še posebej na dolgi rok z velikimi odmerki, lahko poveča tveganje za razvoj nekaterih vrst kožnega raka ali raka ustnice (nemelanomski kožni rak). Med <jemanjem> <uporabo> zdravila X zaščitite kožo pred izpostavljenostjo soncu in UV-žarkom.

4. Možni neželeni učinki

Pogostnost „neznana“: Kožni rak in rak ustnice (nemelanomski kožni rak)

## 6. Ipilimumab – okužba prebavil s citomegalovirusom (EPITT št. 19207)

### Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Imunsko pogojeni neželeni učinki v prebavilih:

[...]

Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov v prebavilih, ki bi lahko kazali na pojav imunsko pogojenega kolitisa ali perforacije v prebavilih. Klinična slika lahko vključuje drisko, pogostejše odvajanje blata, bolečine v trebuhu ali hematohezijo s povišano telesno temperaturo ali

brez. ~~Drisko ali kolitis, ki se pojavita po uvedbi zdravljenja z ipilimumabom, je treba nemudoma ovrednotiti, da se izključi okužb ali drug vzrok.~~ V kliničnih preskušanjih je bil imunsko pogojeni kolitis povezan z znaki vnetja sluznice z razjedami ali brez ter z infiltracijo z limfociti in nevtrofilci. Med obdobjem trženja zdravila so se pri bolnikih z imunsko pogojenim kolitisom, odpornim na zdravljenje s kortikosteroidi, pojavili primeri okužbe/reaktivacije okužbe s citomegalovirusom. Ob pojavu driske ali kolitisa je treba izvesti analizo blata glede okužb, da se izključijo okužba ali drugi vzroki.

[...]

Izkušenj iz kliničnih preskušanj z zdravljenjem driske ali kolitisa, ki sta odporna na zdravljenje s kortikosteroidi, je malo. Pri imunsko pogojenem kolitisu, odpornem na zdravljenje s kortikosteroidi, je treba razmisliti. ~~Razmisliti je treba~~ o dodatnem zdravljenju z drugim imunosupresivom, poleg zdravljenja s kortikosteroidi, če so izključeni drugi vzroki (vključno z okužbo/reaktivacijo okužbe s citomegalovirusom, ocenjenega z virusnim testom PCR po biopsiji, in drugo virusno, bakterijsko in parazitno etiologijo). V kliničnih preskušanjih so dodatno uporabili ~~en sam~~ enkratni odmerek infliksimaba (5 mg/kg), če njegova uporaba ni bila kontraindicirana. Infliksimaba se ne sme uporabiti v primeru suma na perforacijo v prebavilih ali sepso (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za infliksimab).