

1 October 2018¹
EMA/PRAC/621118/2018
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Novi tekst informacija o lijeku – izvadci iz preporuka PRAC-a vezanih uz signale

Usvojeno na sjednici PRAC-a od 3. do 6. rujna 2018.

Tekst informacija o lijeku u ovom dokumentu preuzet je iz dokumenta naziva "Preporuke PRAC-a vezane uz signale" koji sadrži cijeli tekst preporuka PRAC-a kojim se ažuriraju informacije o lijeku kao i opću smjernicu o upravljanju signalima. Dokument je dostupan [ovdje](#) (samo na engleskom jeziku).

Novi tekst koji se dodaje informacijama o lijeku je podcrtan. Trenutni tekst kojeg treba obrisati je ~~precrtan~~.

1. Alemtuzumab – Citomegalovirusna infekcija (EPITT br. 19193)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Infekcije

[...]

U bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA prijavljene su citomegalovirusne (CMV) infekcije, uključujući slučajeve reaktivacije CMV-a. Najviše slučajeva pojavilo se unutar 2 mjeseca od početka liječenja alemtuzumabom. Prije početka terapije može se razmotriti provjera imunološkog serostatusa, sukladno nacionalnim smjernicama.

4.8. Nuspojave

Tablica 1

Infekcije i infestacije: citomegalovirusna infekcija – učestalost: manje često

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

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek LEMTRADA

Upozorenja i mjere opreza

Infekcije

[...]

U bolesnika koji se liječe lijekom LEMTRADA prijavljene su infekcije virusom zvanim **citomegalovirus**. Najviše slučajeva pojavilo se unutar 2 mjeseca od početka liječenja alemtuzumabom. Ako se pojave simptomi infekcije kao što su vrućica ili otečene žlijezde, odmah se obratite liječniku.

4. Moguće nuspojave

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

Infekcije: [...], citomegalovirusna infekcija

2. Dimetil fumarat (Tecfidera) – imuna trombocitopenična purpura i trombocitopenija (EPITT br. 19192)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.8. Nuspojave

Tablični popis nuspojava

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Učestalost „manje često”: Trombocitopenija

Uputa o lijeku

4. Moguće nuspojave

Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u do 1 na 100 osoba:

- smanjenje broja krvnih pločica

3. Duloksetin – intersticijska plućna bolest (EPITT br. 19175)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.8. Nuspojave

Tablični popis nuspojava

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Učestalost „rijetko”: Intersticijska plućna bolest^x

^xProcjena učestalosti na temelju placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja

i

Učestalost „rijetko”: Eozinofilna pneumonija^y

^y Procijenjena učestalost nuspojava prijavljenih tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet; nisu uočene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Uputa o lijeku

4. Moguće nuspojave

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

[...]

Kašalj, piskanje pri disanju i nedostatak zraka mogu biti popraćeni visokom temperaturom

4. Fluorokinoloni za sistemsku primjenu i inhaliranje ² – aneurizma i disekcija aorte (EPITT br. 18651)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U epidemiološkim ispitivanjima prijavljen je povećan rizik od aneurizme i disekcije aorte nakon uzimanja fluorokinolona, posebno u starijoj populaciji.

Stoga se fluorokinoloni smiju primjenjivati samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika i nakon razmatranja drugih mogućnosti liječenja u bolesnika s aneurizmatском bolesti u obiteljskoj anamnezi, ili u bolesnika kojima je prethodno dijagnosticirana aneurizma i/ili disekcija aorte ili u kojih postoje drugi rizični faktori ili stanja koja predstavljaju predispoziciju za aneurizmu i disekciju aorte (npr. Marfanov sindrom, vaskularni oblik Ehlers-Danlosova sindrom, Takayasuov arteritis, arteritis orijaških stanica, Behcetova bolest, hipertenzija, poznata ateroskleroza).

U slučajevima iznenadne boli u abdomenu, prsištu ili leđima, bolesnike je potrebno savjetovati da se odmah obrate liječniku u hitnoj medicinskoj službi.

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [lijek]

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku prije uzimanja [lijek]:

[...]

² Ciprofloksacin; flumequin; levofloksacin; lomefloksacin; moksifloksacin; norfloksacin; ofloksacin; pefloksacin; prulifloksacin; rufloksacin.

- ako vam je dijagnosticirano proširenje ili „napuhivanje“ velike krvne žile (aneurizma aorte ili aneurizma periferne velike krvne žile).

- ako ste već prethodno doživjeli epizodu disekcije aorte (razdvajanje stijenki aorte).

- ako u obiteljskoj povijesti bolesti imate aneurizmu aorte ili disekciju aorte, ili druge rizične faktore ili stanja zbog kojih ste skloniji pojavi aneurizme ili disekcije (npr. poremećaji vezivnog tkiva kao što je Marfanov sindrom ili vaskularni oblik Ehlers-Danlosova sindrom ili vaskularni poremećaji kao što je Takayasuov arteritis, arteritis orijaških stanica, Behcetova bolest, visoki krvni tlak ili poznata ateroskleroza).

[...]

Ako osjetite iznenadnu jaku bol u trbuhu, prsnom košu ili leđima, odmah idite na hitnu pomoć.

5. Hidroklorotiazid – rak kože (EPITT br. 19138)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

4.8. Nuspojave

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Učestalost „nepoznata“: Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)

Opis odabranih nuspojava

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

5.1. Farmakodinamička svojstva

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati X

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku <ili> <ljekarniku> <ili> <medicinskoj sestri> prije nego što <uzmete> <primijenite> X.

- ako ste imali rak kože ili ako Vam se pojavi neočekivana lezija (promjena) na koži tijekom liječenja. Liječenje hidroklorotiazidom, naročito dugotrajna primjena uz visoke doze, može povećati rizik od nekih vrsta raka kože ili usana (nemelanomski rak kože). Zaštitite svoju kožu od izlaganja suncu i UV zrakama za vrijeme <uzimanja> <primjene> X

4. Moguće nuspojave

Učestalost „nepoznata“: Rak kože i usana (nemelanomski rak kože)

6. Ipilimumab – Citomegalovirusna infekcija probavnog sustava (EPITT br. 19207)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza

Imunološki uzrokovane nuspojave probavnog sustava:

[...]

Bolesnici se moraju nadzirati zbog znakova i simptoma probavnog sustava koji bi mogli ukazivati na imunološki uzrokovan kolitis ili gastrointestinalnu perforaciju. Klinička slika može uključivati proljev, povećanu učestalost stolice, bol u abdomenu ili hematoheziju, s vrućicom ili bez nje. ~~**Proljev ili kolitis koji nastanu nakon uvođenja terapije ipilimumabom moraju se hitno ispitati kako bi se isključili infektivni ili drugi uzroci.**~~ U kliničkim ispitivanjima, imunološki uzrokovan kolitis bio je povezan s dokazanom upalom sluznice, s ulceracijama ili bez njih, i limfocitnom ili neutrofilnom infiltracijom. Slučajevi citomegalovirusne infekcije/reaktivacije (CMV) nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su kod bolesnika s imunološki uzrokovanim kolitisom refraktornim na kortikosteroide. Nakon

pojave proljeva ili kolitisa potrebno je napraviti pretragu stolice na infektivne uzročnike kako bi se isključile infektivne ili neke druge etiologije.

[...]

Iskustvo u liječenju proljeva ili kolitisa refraktornih na kortikosteroide u kliničkim ispitivanjima je ograničeno. ~~Međutim, može se~~ Potrebno je razmotriti dodavanje drugog imunosupresivnog lijeka kortikosteroidnom režimu kod imunološki uzrokovanog kolitisa refraktornog na kortikosteroide ako su isključeni drugi uzroci (uključujući citomegalovirusnu infekciju/reaktivaciju (CMV) provjerenu pomoću PCR-a na uzorku dobivenom biopsijom, te druge virusne, bakterijske i parazitarne etiologije). U kliničkim se ispitivanjima dodavala jednokratna doza infliksimaba od 5 mg/kg, osim u slučaju kontraindikacije. Infliksimab se ne smije primjenjivati ukoliko se sumnja na gastrointestinalnu perforaciju ili na sepsu (vidijeti sažetak opisa svojstava lijeka za infliksimab).