



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 October 2018¹
EMA/PRAC/621126/2018 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nové znění informací o přípravku – výňatky z doporučení výboru PRAC k signálům

Přijato na zasedání výboru PRAC konaném ve dnech 3.-6. září 2018

Doplnění informací o přípravku v tomto dokumentu je výňatkem z dokumentu nazvaného „Doporučení výboru PRAC k signálům“, jenž obsahuje celé znění doporučení výboru PRAC k aktualizaci informací o přípravku a některé obecné pokyny, jak se signály zacházet. Dokument lze nalézt [zde](#) (pouze v angličtině).

Text, o který se mají informace o přípravku doplnit, je podtržený. Stávající text, který má být vypuštěn, je ~~přeskrtnutý~~.

1. Alemtuzumab – cytomegalovirová infekce (EPITT č. 19193)

Souhrn údajů o přípravku

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

[...]

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA byly hlášeny cytomegalovirové infekce, včetně případů reaktivace cytomegaloviru. Většina případů se vyskytla během prvních 2 měsíců podávání alemtuzumabu. Před zahájením léčby je vhodné přihlédnout k vyhodnocení imunitního sérostatusu podle místních pokynů.

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

² Figures in the hydrochlorothiazide product information were aligned with Czech conventions on 21 January 2019 (see section 5.1 on page 5).



4.8. Nežádoucí účinky

Tabulka 1

Infekce a infestace: cytomegalovirová infekce – frekvence méně časté

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek LEMTRADA podán

Upozornění a opatření

Infekce

[...]

U pacientů léčených přípravkem LEMTRADA byly hlášeny infekce virem zvaným **cytomegalovirus**. Většina případů se vyskytla během prvních 2 měsíců podávání alemtuzumabu. Pokud máte příznaky infekce, jako jsou horečka nebo zduřelé lymfatické uzliny, ihned se obraťte na svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100)

infekce: [...], cytomegalovirová infekce

2. Dimethyl-fumarát (Tecfidera) – imunitní trombocytopenická purpura a trombocytopenie (EPITT č. 19192)

Souhrn údajů o přípravku

4.8. Nežádoucí účinky

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Poruchy krve a lymfatického systému

Frekvence „méně časté“: Trombocytopenie

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 lidí:

- snížení počtu krevních destiček

3. Duloxetin – intersticiální plicní onemocnění (EPITT č. 19175)

Souhrn údajů o přípravku

4.8. Nežádoucí účinky

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Frekvence „vzácné“: intersticiální plicní onemocnění^X

^XOdhadovaná četnost je založena na klinických studiích kontrolovaných placebem.

a

Frekvence „vzácné“: eozinofilní pneumonie^Y

^YOdhadovaná četnost je založena na nežádoucích účincích nahlášených po uvedení přípravku na trh, nikoli na pozorováních v rámci klinických studií kontrolovaných placebem.

Příbalová informace

4. Možné nežádoucí účinky

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 1000)

[...]

Kašel, sípání a dušnost, které může doprovázet vysoká teplota

4. Fluorochinolony pro systémové a inhalační použití³ – aneurysma a disekce aorty (EPITT č. 18651)

Souhrn údajů o přípravku

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Epidemiologické studie uvádějí zvýšené riziko aneurysmatu a disekce aorty po <po>užití fluorochinolonů, zejména u starších osob.

Proto mají být u pacientů s výskytem aneurysmatu aorty v rodinné anamnéze, u pacientů, u nichž byly diagnostikovány preexistující aneurysma a/nebo disekce aorty, nebo u pacientů s jinými rizikovými faktory či predispozicemi k aneurysmatu či disekci aorty (jako jsou Marfanův syndrom, vaskulární Ehlersův-Danlosův syndrom, Takayasuova arteriitida, velkobuněčná arteriitida, Behcetův syndrom, hypertenze nebo prokázaná ateroskleróza) fluorochinolony používány až po pečlivém vyhodnocení přínosů a rizik a zvážení dalších možností léčby.

V případě náhlé bolesti v oblasti břicha, hrudníku nebo zad se pacientům doporučuje, aby neprodleně vyhledali lékaře na pohotovosti.

³ Ciprofloxacin, flumechin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, prulifloxacin, rufloxacin.

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete ≤název přípravku≥ ≤po>užívat

Upozornění a opatření

Před ≤po>užitím přípravku ≤název přípravku≥ informujte svého lékaře, pokud:

[...]

- Vám bylo diagnostikováno rozšíření tepny, tzv. výduť (aneurysma aorty nebo aneurysma periferní tepny),

- jste v minulosti prodělal(a) disekci aorty (trhlina ve stěně aorty),

- máte v rodinné anamnéze aneurysma či disekci aorty nebo další rizikové faktory či predispozice [jako jsou onemocnění pojivové tkáně, např. Marfanův syndrom nebo cévní Ehlersův-Danlosův syndrom, cévní onemocnění, např. Takayasuova arteriitida (zánět stěny tepny), velkobuněčná arteriitida, Behcetův syndrom, vysoký krevní tlak nebo prokázaná ateroskleróza].

[...]

V případě náhlé silné bolesti v oblasti břicha, hrudi nebo zad okamžitě jedte na pohotovost.

5. Hydrochlorothiazid – maligní kožní nádor (EPITT č. 19138)

Souhrn údajů o přípravku

4.4. Zvláštní upozornění a opatření

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

4.8. Nežádoucí účinky

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)

Frekvence „není známo“: Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

5.1. Farmakodynamické vlastnosti⁴

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách ($\sim 25\,000$ mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky ($\sim 100\,000$ mg) (viz též bod 4.4).

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X užívat

Upozornění a opatření

Před <užitím> <použitím> přípravku <X> se poraďte se svým <lékařem> <nebo> <lékárníkem> <nebo> <zdravotní sestrou> v případě, že:

- jste prodělal(a) rakovinu kůže nebo se vám na kůži během léčby objevila neočekávaná poškození. Léčba hydrochlorothiazidem, zejména dlouhodobé užívání vysokých dávek, může zvýšit riziko vzniku některých typů rakoviny kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor). Během <užívání> <používání> přípravku <X> si chraňte kůži před expozicí slunečnímu nebo ultrafialovému záření.

4. Možné nežádoucí účinky

Frekvence „není známo“: rakovina kůže a rtů (nemelanomový kožní nádor)

6. Ipilimumab – cytomegalovirová gastrointestinální infekce (EPITT č.19207)

Souhrn údajů o přípravku

4.4. Zvláštní upozornění a opatření

Gastrointestinální imunitně podmíněné reakce:

⁴ Figures in this paragraph were aligned with Czech conventions on 21 January 2019.

[...]

Pacienti musí být monitorováni s ohledem na gastrointestinální známky a příznaky, které mohou naznačovat imunitně podmíněnou kolitidu nebo gastrointestinální perforaci. Klinický obraz může zahrnovat průjem, zvýšenou četnost defekace, bolest břicha nebo hematochezii s horečkou nebo bez ní. ~~Průjem nebo kolitida, které se objevují po zahájení podávání ipilimumabu, musí být rychle vyšetřeny, aby se vyloučila infekce nebo jiné alternativní etiologie.~~ V klinických studiích byla imunitně podmíněná kolitida spojena se známkami zánětu sliznice spolu s ulcerací nebo bez ní a s lymfocytární či neutrofilní infiltrací. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy cytomegalovirové (CMV) infekce/reaktivace cytomegaloviru u pacientů s imunitně podmíněnou kolitidou refrakterní na léčbu kortikosteroidy. V případě průjmu či kolitidy se má okamžitě provést vyšetření stolice, aby se vyloučila infekce nebo jiné alternativní etiologie.

[...]

Zkušenosti z klinických studií s léčbou průjmu nebo kolitidy refrakterních na kortikosteroidy jsou omezené. U imunitně podmíněné kolitidy refrakterní na kortikosteroidy se má zvážit doplnění léčby kortikosteroidy o jiné imunosupresivní látky, pokud byly vyloučeny ostatní příčiny (včetně cytomegalovirové infekce/reaktivace cytomegaloviru hodnocené PCR vyšetřením bioptického vzorku tkáně a dalších virových, bakteriálních a parazitických etiologií). V klinických studiích bylo podáno 5 mg/kg infliximabu v jedné dávce, pokud nebyl přípravek kontraindikován. Infliximab se nesmí použít při podezření na gastrointestinální perforaci nebo sepsi (viz souhrn údajů o přípravku pro infliximab).