



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 October 2018¹
EMA/PRAC/621120/2018
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Muutoksia valmistetietojen sanamuotoon – otteita PRAC:n signaaleja koskevista suosituksista

Hyväksytty PRAC:n 3.–6. syyskuuta 2018 pitämässä kokouksessa

Tässä asiakirjassa olevat valmistetietojen sanamuodot on otettu asiakirjasta, jonka otsikko on "PRAC recommendations on signals" ja joka sisältää valmistetietojen päivittämistä koskevien suositusten tekstin kokonaisuudessaan sekä joitakin yleisohjeita signaalien käsittelemiseen. Asiakirja on saatavilla [tässä](#) (vain englanniksi).

Valmistetietoihin lisättävä uusi teksti on [alleviivattu](#). Nykyinen teksti, joka on poistettava, on [yliviivattu](#).

1. Alemtutsumabi – sytomegalovirusinfektio (EPITT no 19193)

Valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infektiot

[...]

Lemtradalla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu sytomegalovirusinfektioita ja niiden uudelleenaktivoitumista. Useimmat tapaukset ilmenivät kahden kuukauden kuluessa alemtutsumabihoidon aloittamisesta. Ennen hoidon aloittamista voidaan harkita immunologisen serostatuksen arviointia paikallisten ohjeiden mukaan.

4.8. Haittavaikutukset

Taulukko 1

Infektiot: Sytomegalovirusinfektio – yleisyys tuntematon

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



Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lemtradaa?

Varoitukset ja varotoimet

Infektiot

[...]

Lemtradalla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu **sytomegalovirus**-nimisen viruksen aiheuttamia infektioita. Useimmat infektiot ilmaantuivat kahden kuukauden kuluessa alemtutsumabihoidon aloittamisesta. Kerro lääkärille heti, jos sinulla on infektion oireita, esimerkiksi kuumetta tai turvonneet rauhaset.

4. Mahdolliset sivuvaikutukset

Melko harvinaiset sivuvaikutukset (joita saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

Infektiot: [...], sytomegalovirusinfektio

2. Dimetyylifumaraatti (Tecfidera) – Immunologinen trombosytopeninen purppura ja trombosytopenia (EPI TT no 19192)

Valmisteyhteenveto

4.8. Haittavaikutukset

Taulukko haittavaikutuksista

Veri ja imukudos

Yleisyys "melko harvinainen": Trombosytopenia

Pakkausseloste

4. Mahdolliset sivuvaikutukset

Melko harvinaiset sivuvaikutukset

Näitä voi esiintyä *enintään yhdellä potilaalla sadasta*:

- Verihiutaleiden väheneminen

3. Duloksetiini – Interstitiaalinen keuhkosairaus (EPITT no 19175)

Valmisteyhteenveto

4.8. Haittavaikutukset

Taulukko haittavaikutuksista

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleisyys ”harvinainen”: Interstitiaalinen keuhkosairaus^X

^XArvioitu yleisyys perustuu lumelääkekontrolloituihin klinisiin tutkimuksiin.

ja

Yleisyys ”harvinainen”: Eosinofiilinen keuhkokuume^Y

^YArvioitu yleisyys markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa ilmoitettujen haittavaikutusten perusteella; ei havaittu lumelääkekontrolloiduissa klinisissä tutkimuksissa.

Pakkausseloste

4. Mahdolliset sivuvaikutukset

Harvinaiset sivuvaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

[...]

Yskä, hengityksen vinkuminen ja hengenahdistus, johon voi liittyä korkea kuume

4. Systemisesti ja inhaloiden käytettävät fluorokinolonit² – Aortan aneurysma ja dissekaatio (EPITT no 18651)

Valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu, että aortan aneurysman ja dissekaation riski on suurentunut fluorokinolonien käyttämisen jälkeen etenkin vanhemmilla ihmisillä.

Tämän vuoksi fluorokinoloneja on käytettävä vasta hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin ja vasta muiden hoitovaihtoehtojen harkinnan jälkeen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt aneurysmasairauksia, tai potilailla, joille on diagnosoitu olemassa oleva aortan aneurysma ja/tai dissekaatio, tai jos potilaalla on muita riskitekijöitä tai sairauksia, jotka saattavat aiheuttaa aortan aneurysman tai dissekaation (esimerkiksi Marfanin oireyhtymä, vaskulaarinen Ehlers-Danlosin oireyhtymä, Takayasan arteriitti, jättisoluarteriitti, Behcetin tauti, kohonnut verenpaine, tiedossa oleva ateroskleroosi).

Potilaita on kehotettava ottamaan välittömästi yhteyttä päivystyspoliklinikan lääkäriin, jos heille ilmaantuu äkillistä vatsa-, rinta- tai selkäkipua.

² Siprofloksasiini; flumeekiini; levofloksasiini; lomefloksasiini; moksifloksasiini; norfloksasiini; ofloksasiini; pefloksasiini; prulifloksasiini; rufloksasiini.

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [valmistetta]?

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat [valmistetta],

[...]

- jos sinulla on diagnosoitu suuren verisuonen laajentuma tai "pullistuma" (aortan aneurysma tai suuren verisuonen perifeerinen aneurysma)

- jos sinulla on ollut aiemmin aortan dissekaatio (repeämä aortan seinämässä)

- jos sukulaisillasi on ollut aortan aneurysma tai dissekaatio tai muita riskitekijöitä tai altistavia sairauksia (esimerkiksi sidekudossairauksia, kuten Marfanin oireyhtymä, tai vaskulaarinen Ehlers-Danlosin oireyhtymä, tai verisuonisairauksia, kuten Takayasan arteriitti, jättisoluarteriitti, Behcetin tauti, korkea verenpaine tai tiedossa oleva ateroskleroosi).

[...]

Jos tunnet äkillistä kovaa kipua vatsassa, rinnassa tai selässä, hakeudu välittömästi päivystykseen.

5. Hydroklooritiatsidi – ihosyöpä (EPITT no 19138)

Valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehotettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisyoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultravioletisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

4.8. Haittavaikutukset

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)

Yleisyys "tuntematon": Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

5.1. Farmakodynamiikka

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X:ää

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin <tai> <apteekkihenkilökunnan> <tai sairaanhoitajan> kanssa ennen kuin <otat> <käytät> X:ää,

- jos sinulla on ollut ihosyöpä tai jos sinulle kehittyy yllättävä ihomuutos hoidon aikana. Hydroklooritiatsidilla annettava hoito, etenkin sen pitkäaikainen käyttö suurilla annoksilla, saattaa suurentaa tiettyntyyppisten iho- ja huulisyöpien (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä) riskiä. Suojaa ihosi auringonvalolta ja UV-säteiltä, kun käytät X:ää.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Yleisyys "tuntematon": Iho- ja huulisyöpä (ei-melanoomatyypinen ihosyöpä)

6. Ipilimumabi – sytomegaloviruksen aiheuttama maha-suolikanavan infektio (EPITT no 19207)

Valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maha-suolikanavan immuunivälitteiset reaktiot:

[...]

Potilasta on seurattava sellaisten maha-suolikanavan merkkien ja oireiden varalta, jotka voivat viitata immuunivälitteiseen koliittiin tai maha-suolikanavan perforaatioon. Nämä voivat ilmetä kliinisesti mm. ripulina, ulostamiskertojen lisääntymisenä, vatsakipuna tai veriulosteena, johon voi liittyä kuumetta. ~~Ipilimumabihoidon aloittamisen jälkeen ilmenevä ripuli tai koliitti on tutkittava viipymättä, jotta voidaan poissulkea infektiot tai muut vaihtoehtoiset syyt.~~ Kliinisissä tutkimuksissa immuunivälitteinen koliitti assosioitui näyttöön limakalvotulehduksesta, joka saattoi olla myös haavainen ja sisältää lymfosyytti- ja neutrofiili-infiltraatteja. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, joissa sytomegaloviruksen aiheuttama infektio on kehittynyt tai aktivoitunut uudelleen niillä potilailla, joilla on kortikosteroidihoitoon reagoimaton immuunivälitteinen koliitti. Ripulin tai koliitin ilmaantumisen yhteydessä on tehtävä ulosteen viljelytutkimukset, jotta voidaan sulkea pois infektioperäiset tai muut vaihtoehtoiset etiologiat.

[...]

Kliinisistä tutkimuksista on saatu vain vähän kokemusta kortikosteroidiin vastaamattoman ripulin tai koliitin hoidosta. Kortikosteroidihoidon täydentämistä vaihtoehtoisella immunosuppressantilla **voidaan kuitenkin harkita** on harkittava kortikosteroidihoitoon vastaamattoman immuunivälitteisen koliitin yhteydessä, jos muut syyt on suljettu pois (mukaan lukien sytomegaloviruksen aiheuttama infektio / sen uudelleenaktivoituminen, kun se on todettu biopsiasta tehdyllä viruksen PCR-tutkimuksella, ja muut virus-, bakteeri- ja loiseläinperäiset etiologiset syyt). Kliinisissä tutkimuksissa hoitoon lisättiin yksi 5 mg/kg:n infliksimabiannos, jollei tämä ollut vasta-aiheinen. Infliksimabia ei saa käyttää, jos potilaalla epäillään mahasuolikanavan perforaatiota tai sepsistä (ks. infliksimabivalmisteen valmisteyhteenveto).