



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 October 2018¹
EMA/PRAC/621117/2018
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Új kísérőirat szövegezés – Kivonatok a PRAC szignálokkal kapcsolatos ajánlásaiból

A PRAC 2018. szeptember 3-6-i ülésén elfogadva

Az ebben a dokumentumban található kísérőiratokhoz kidolgozott szövegek „A PRAC ajánlái a szignálokkal kapcsolatban” című dokumentumból származnak, amely a PRAC kísérőiratok frissítésével kapcsolatos ajánlásainak teljes szövegét, valamint a szignálok kezelésével kapcsolatos általános iránymutatást tartalmaz. A teljes szöveg [itt](#) található (csak angolul).

Az újonnan a kísérőiratokhoz adandó szövegrészek aláhúzással vannak megjelölve. A törlésre jelölt jelenleg létező szövegrészek ~~áthúzással~~ vannak megjelölve.

1. Alemtuzumab – Cytomegalovírus fertőzés (EPITT-szám 19193)

Alkalmazási előírás

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fertőzések

[...]

A LEMTRADA-val történő kezelés kapcsán cytomegalovírus (CMV) fertőzések, köztük CMV-reaktiváció eseteinek előfordulásáról számoltak be. Az esetek többsége az alemtuzumab adagolását követő 2 hónapban jelentkezett. A terápia megkezdése előtt a helyi irányelvek szerint az immunrendszer szerostatusának értékelése fontolóra vehető.

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

1. Táblázat

Fertőző betegségek és parazitaferőzések: cytomegalovírus fertőzés – gyakoriság nem gyakori

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



Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a LEMTRADA alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Fertőzések

[...]

A LEMTRADA-val kezelt betegeknél **citomegalovírus által okozott** vírusfertőzésről számoltak be. Az esetek többsége az alemtuzumab adagolását követő 2 hónapban jelentkezett. Ha Önnél fertőzés tünetei, mint például láz vagy nyirokcsomó-duzzanatok jelentkeznek, azonnal tájékoztassa erről **kezelőorvosát**.

4. Lehetséges mellékhatások

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet)

Fertőzések: [...], citomegalovírus fertőzés

2. Dimetil-fumarát (Tecfidera) – Immunmediált trombocitopéniás purpura és trombocitopénia (EPITT-szám 19192)

Alkalmazási előírás

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

„Nem gyakori” gyakoriság: Thrombocytopenia

Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások

Nem gyakori mellékhatások

100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet:

- vérlemezkek számának csökkenése

3. Duloxetin – Intersticiális tüdőbetegség (EPITT-szám 19175)

Alkalmazási előírás

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinális betegségek és tünetek

„Ritka” gyakoriság: Interstitialis tüdőbetegség^X

^XPlacebo-kontrollos klinikai vizsgálatok alapján becsült gyakoriság.

és

„Ritka” gyakoriság: Eosinophil pneumonia^Y

^YA forgalomba hozatal utáni felügyelet során jelentett mellékhatások becsült gyakorisága; ezeket nem figyelték meg a placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban.

Betegtájékoztató

4. Lehetséges mellékhatások

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)

[...]

Köhögés, ziháló légzés és légszomj, amelyeket láz kísérhet

4. Fluorokinolonok szisztémás és inhalációs használatra² – Aorta aneurizma és disszekció (EPITT-szám 18651)

Alkalmazási előírás

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az epidemiológiai vizsgálatok a fluorokinolonok bevitelét követően az aorta aneurysma és aorta dissectio fokozott kockázatáról számoltak be, különösen időseknél.

Ezért a fluorokinolonokat kizárólag gondos előny-kockázat értékelést és más terápiás lehetőségek mérlegelését követően szabad csak alkalmazni az aneurysma betegség pozitív családi anamnézisével rendelkező betegek esetében, vagy már meglévő aorta aneurysmával és/vagy aorta dissectióval diagnosztizált betegeknél, illetve egyéb kockázati tényezők vagy aorta aneurysmára és dissectióra hajlamosító betegségek (pl.: Marfan-szindróma, vaszkuláris Ehlers-Danlos-szindróma, Takayasu-arteritis, óriássejtes arteritis, Behcet-kór, hypertonia, ismert atherosclerosis) esetén.

Hirtelen hasi, mellkasi vagy hátfájdalom esetén a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy azonnal forduljanak egy sürgősségi osztályon dolgozó orvoshoz.

² Ciprofloxacin; flumequin; levofloxacin; lomefloxacin; moxifloxacin; norfloxacin; ofloxacin; pefloxacin; prulifloxacin; rufloxacin.

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer] szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) [gyógyszer] szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

[...]

- ha Önnél a nagy véregek megnagyobbodását vagy „kidudorodását” diagnosztizálták (aorta aneurizma vagy nagy erek perifériás aneurizmája);

- ha Önnél korábban előfordult aorta disszekció epizód (szakadás az aorta falában);

- ha a családjában előfordult aorta aneurizma vagy aortadisszekció, vagy Önnél fennállnak egyéb kockázati tényezők vagy hajlamosító betegségek (pl.: kötőszöveti betegségek, mint például Marfan-szindróma, vagy vaszkuláris Ehlers-Danlos-szindróma, illetve érbetegségek, mint például Takayasu-arteritisz, óriássejtes arteritisz, Behcet-kór, magas vérnyomás vagy ismert ateroszklerózis);

[...]

Ha hirtelen, éles fájdalmat érez a hasában, a mellkasában vagy a hátában, haladéktalanul menjen a sürgősségi betegellátó osztályra.

5. Hidroklorotiazid – Bőrrák (EPITT sz.: 19138)

Alkalmazási előírás

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nem melanóma típusú bőrrák

A nem melanóma típusú bőrrák (NMSC) [basalsejtes rák (BCC) és laphámsejtes rák (SCC)] megnövekedett kockázatát figyelték meg a hidroklorotiazid (HCTZ) növekvő kumulatív dóziséval összefüggésben a Dán Nemzeti Rákregiszteren alapuló két epidemiológiai tanulmányban. Az NMSC lehetséges mechanizmusa a HCTZ fotoszenzitivitást okozó hatása.

A HCTZ-t szedő betegeket tájékoztatni kell az NMSC kockázatáról, valamint arról, hogy rendszeresen ellenőrizték bőrüket – különös tekintettel az esetleges új elváltozásokra – és haladéktalanul jelentsenek minden gyanús bőrelváltozást. A bőrrák kockázatának minimalizálása érdekében a betegeket tanáccsal kell ellátni a lehetséges megelőző intézkedésekkel, például a napfény és az UV-sugárzás korlátozásával, valamint a napfénynek való kitettség esetén a megfelelő védelem alkalmazásával kapcsolatban. A gyanús bőrelváltozásokat azonnal meg kell vizsgálni, potenciálisan beleértve a biopsziás szövettani vizsgálatokat is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban NMSC-t diagnosztizáltak, a HCTZ használatát felül kell vizsgálni (lásd még 4.8 pont).

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

„Nem ismert” gyakoriságú: Nem melanóma típusú bőrrák (Basalsejtes rák és Laphámsejtes rák)

Kiválasztott mellékhatások leírása

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC): Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dóziszfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid (HCTZ) és az NMSC között (lásd még 4.4 és 5.1 pont).

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

Nem melanóma típusú bőrrák (NMSC): Epidemiológiai tanulmányokból származó, rendelkezésre álló adatok alapján kumulatív dóziszfüggő kapcsolatot figyeltek meg a hidroklorotiazid HCTZ és az NMSC között. Az egyik tanulmány 71 533 BCC-ben és 8 629 SCC-ben szenvedő beteget vizsgált, a hozzájuk tartozó 1 430 833, illetve 172 462 létszámú kontrollcsoportokkal. A magas HCTZ használat (legalább 50 000 mg kumulatív dózis) kapcsolatba hozható volt a következő korrigált esélyhányados (OR) értékekkel: 1,29 (95% CI: 1,23–1,35) a BCC és 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) az SCC esetében. Mind a BCC, mind az SCC esetében egyértelmű volt a kumulatív dózis-hatás kapcsolat. Egy másik tanulmány az ajakrák (SCC) és a HCTZ közötti lehetséges összefüggést mutatta ki: 633 ajakrákkal kapcsolatos esetet hasonlítottak össze egy 63 067 létszámú kontrollcsoporttal, kockázatalapú mintavételi stratégia alkalmazásával. Kumulatív dózis-hatás kapcsolatot mutattak ki a következő korrigált OR értékkel: 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) megemelkedett 3,9-re (3,0-4,9) magas szintű gyógyszerhasználat esetén (~25 000 mg) és az OR 7,7 (5,7-10,5) volt a legmagasabb kumulatív dózis esetén (~100 000 mg) (lásd még 4.4 pont).

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók az X szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az X <szedése><alkalmazása> előtt beszéljen

<kezelőorvosával><vagy><,><gyógyszerészével><vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel>

- ha volt már bőrrákja, vagy ha a kezelés során váratlan bőrelváltozást tapasztal. A hidroklorotiaziddal, különösen a nagy dózissal történő hosszú távú kezelés növelheti a bőr- és ajakrák egyes típusainak (nem melanóma típusú bőrrák) kockázatát. Védje bőrét a napsugárzástól és az UV-sugaraktól az X <szedése><alkalmazása> alatt

4. Lehetséges mellékhatások

„Nem ismert” gyakoriságú: Bőr- és ajakrák (Nem melanóma típusú bőrrák)

6. Ipilimumab – Cytomegalovírus gastrointestinalis fertőzés (EPITT sz.: 19207)

Alkalmazási előírás

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Immunrendszeri eredetű emésztőrendszeri reakciók:

[...]

A betegeknél monitorozni kell az immunrendszeri eredetű colititre vagy gastrointestinalis perforatóra utaló gastrointestinalis jeleket és tüneteket. A klinikai megjelenési formák közé tartozhat a hasmenés, a bélmozgások gyakoriságnak növekedése, a hasi fájdalom vagy haematochezia, lázzal vagy anélkül. ~~Az ipilimumab elkezdése után kialakuló hasmenést vagy colitist azonnal ki kell vizsgálni, és a fertőzőes vagy egyéb, alternatív etiológiákat ki kell zárni.~~ A klinikai vizsgálatokban az immunrendszeri eredetű colitis nyálkahártya-gyulladással társult, fekélyképződéssel vagy anélkül, valamint lymphocyta- és neutrophil-infiltrációval járt. A cytomegalovírus (CMV) fertőzés/reaktiválás forgalomba hozatal utáni eseteit jelentették a kortikoszteroid-refrakter immunrendszeri eredetű colitisszal rendelkező betegek esetében. Székletfertőzést analizáló vizsgálatokat kell végezni a hasmenés vagy colitis megjelenésekor annak érdekében, hogy a fertőzőes vagy egyéb alternatív etiológiákat kizárjuk.

[...]

A kortikoszteroid-refrakter hasmenés vagy colitis kezelésére vonatkozó, klinikai vizsgálatokból szerzett tapasztalat korlátozott. **Ugyanakkor** A kortikoszteroid kezelésnek egy alternatív immunszuppresszív szerrel történő kiegészítése mérlegelendő kortikoszteroid-refrakter immunrendszeri eredetű colitisban ha más okokat kizártak (ideértve a biopszián történő virális PCR-rel értékelt cytomegalovírus (CMV) fertőzést/reaktiválást és más, virális, bakteriális vagy parazita etiológiát is) mérlegelhető. A klinikai vizsgálatokban egyetlen 5 mg/kg-os adag infliximabot adtak, kivéve, ha az ellenjavallt volt. Gastrointestinalis perforatio vagy sepsis gyanúja esetén tilos az infliximabot alkalmazni (lásd az infliximab alkalmazási előírását).