



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 October 2018¹
EMA/PRAC/667056/2018 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nýr texti fyrir lyfjaupplýsingar – Útdráttur úr ráðleggingum PRAC vegna ræsimerkja

Samþykkt á fundi PRAC 3.-6. september 2018

Textinn í þessu skjali fyrir lyfjaupplýsingar er útdráttur úr skjali sem nefnist 'PRAC ráðleggingar vegna ræsimerkja (*PRAC recommendations on signals*)' en í því skjali er heildartexti með ráðleggingum PRAC um uppfærslu á lyfjaupplýsingum ásamt almennum leiðbeiningum um hvernig skuli afgreiða ræsimerki. Skjalið er hægt að nálgast [hér](#) (aðeins á ensku).

Nýr texti sem bæta á við lyfjaupplýsingar er undirstrikaður. Texti sem á að eyða er ~~yfirstrikaður~~.

1. Alemtuzumab – Stórfrumuveirusýking (Cytomegalovirus infection) (EPITT nr. 19193)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sýkingar

[...]

Tilkynnt hefur verið um stórfrumuveirusýkingar (cytomegalovirus (CMV) infections), þ.m.t. tilvik um endurvirkjun stórfrumuveirusýkinga, hjá sjúklingum sem hafa verið í meðferð með LEMTRADA. Flest tilvik komu fram innan 2 mánaða eftir gjöf alemtuzumabs. Áður en meðferð er hafin skal hafa í huga að meta stöðu ónæmis (immune serostatus) í sermi í samræmi við leiðbeiningum á hverjum stað.

4.8. Aukaverkanir

Tafla 1

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra: Stórfrumuveirusýking – tíðni sjaldgæfar

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

² The Icelandic translation of the hydrochlorothiazide product information was updated on 11 October 2018 (see pages 4-5).



Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að LEMTRADA

Varnaðarorð og varúðarreglur

Sýkingar

[...]

Tilkynnt hefur verið um sýkingar af völdum veiru sem nefnist **stórfrumuveira** (cytomegalovirus) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með LEMTRADA. Flest tilvik komu fram innan 2 mánaða eftir gjöf alemtuzumabs. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu svo sem hita eða bólgna kirtla.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Sjaldgæfar (geta komi fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

Sýkingar: [...], stórfrumuveirusýking

2. Dímetýlfúmarat – Blóðflagnafæðarpurpuri af ónæmistoga (immune thrombocytopenic purpura) og blóðflagnafæð (EPITT nr. 19192)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8. Aukaverkanir

Listi yfir aukaverkanir, settur upp í töflu

Blóð og eitlar

Tíðni „sjaldgæfar“: Blóðflagnafæð

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Sjaldgæfar aukaverkanir

Þessar geta komið fram hjá allt 1 af hverjum 100 einstaklingum:

- fækkun blóðflagna

3. Duloxetine – Millivefslungnasjúkdómur (EPITT nr. 19175)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8. Aukaverkanir

Listi yfir aukaverkanir, settar upp í töflu

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Tíðni „mjög sjaldgæfar“: Millivefslungnasjúkdómur^X

^XTíðni áætluð út frá niðurstöðum úr klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu

og

Tíðni „mjög sjaldgæfar“: Rauðkyrningalungnabólga^Y

^YTíðni áætluð út frá aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu; hafa ekki komið fyrir í klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu.

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

[...]

Hósti, önghljóð og mæði sem fylgt getur hár hiti.

4. Flúorókinólónar til altækrar notkunar og til innöndunar³ – Ósæðargúlpur og ósæðarrof (EPITT nr. 18651)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Niðurstöður úr faraldsfræðilegum ránsóknum hafa sýnt fram á aukin hættu á ósæðargúlpi og ósæðarrofi eftir notkun flúorókinólóna, einkum hjá öldruðum.

Því skal aðeins nota flúorókinólóna eftir nákvæmt mat á ávinningi/áhættu og íhugun um önnur meðferðarúrræði hjá sjúklingum með fjölskyldusögu um sjúkdóma sem tengjast slagæðagúlpum og hjá sjúklingum sem greindir hafa verið með ósæðargúlp og/eða ósæðarrof, eða ef til staðar eru aðrir áhættuþættir eða ástand sem eykur hættu á ósæðargúlpi og ósæðarrofi (t.d. Marfans-heilkenni, æðaafbrigði Ehlers Danlos heilkennis, Takayasu slagæðabólga, risafrumuslagæðarbólga, Behcet sjúkdómur, háþrýstingur, þekkt æðakölkun).

Upplýsa skal sjúklinginn um að hafa strax samband við lækni á bráðamóttöku finni hann fyrir skyndilegum kvið-, brjóst- eða bakverk.

³ Ciprofloxacin; flumequine; levofloxacin; lomefloxacin; moxifloxacin; norfloxacin; ofloxacin; pefloxacin; prulifloxacin; rufloxacin.

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota [lyfjaheiti]

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en [lyfjaheiti] er notað:

[...]

- ef þú hefur verið greind(ur) með stækkun eða gúlp á stórri æð (ósæðargúlp eða gúlp á stórri æð í útlimum).

- ef þú hefur áður fengið ósæðarrof (rifa á ósæðarvegg).

- ef þú hefur fjölskyldusögu um ósæðargúlp eða ósæðarrof eða aðra áhættuþætti eða ástand sem eykur hættu á slíku (t.d. bandvefsvilla svo sem Marfans-heilkenni, eða æðaafrigði Ehlers Danlos heilkennis eða æðakvilla svo sem Takayasu slagæðabólgu, risafrumu slagæðarbólgu, Behcet sjúkdóm, háan blóðþrýsting eða þekkt æðakölkun).

[...]

Ef þú færð skyndilega mikinn kvið-, brjóst- eða bakverk áttu að fara strax á bráðamóttöku.

5. Hydrochlorothiazid – Húðkrabbamein (EPITT nr. 19138)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli

Í tveimur faraldsfræðilegum rannsóknum, sem byggja á skrá um krabbamein hjá Dönum, hefur komið í ljós aukin hættu á húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli [grunnfrumukrabbamein (basal cell carcinoma) og flöguþekjukrabbamein (squamous cell carcinoma)] við útsetningu fyrir stækkandi uppsöfnuðum skammti⁴ af hydrochlorothiazidi. Ljósnaemisáhrif hydrochlorothiazids geta hugsanlega verið þáttur sem leiðir til húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli.

Upplýsa skal sjúklinga sem nota hydrochlorothiazid um hættuna á krabbameini, sem ekki er sortuæxli, og ráðleggja þeim að fylgjast með húðinni m.t.t. allra nýrra skemmda og tilkynna strax um allar grunsamlegar húðskemmdir. Ráðleggja skal sjúklingum um hugsanlegar fyrirbyggjandi aðgerðir svo sem að takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og UV geislum og nota nægilega vörn þegar þeir eru í sólarljósi⁵ til að minnka hættuna á húðkrabbameini. Grunsamlegar húðskemmdir skal skoða strax, hugsanlega með sýnatöku og vefjagreiningu⁶. Notkun hydrochlorothiazids getur einnig⁷ þurft að endurmeta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.8).

4.8. Aukaverkanir

Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind⁸ (einnig blöðrur og separ)

⁴ Lagfæring á þýðingu (4 orð), 11.10.2018

⁵ Lagfæring á þýðingu-umorðað. 11.10.2018

⁶ Lagfæring á þýðingu m.a. til samræmis við DHCP bréf. 11.10.2018

⁷ Bætt við orði í samræmi við enskan texta. 11.10.2018

⁸ Lagfæring í samræmi við nýlegan appendix II við QRD template. 11.10.2018

Tíðni „tíðni ekki þekkt“: Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli (grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa⁹ komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt¹⁰ milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli (sjá einnig kafla 4.4 og 5.1).

5.1. Lyfhrif

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli: Byggt á fyrirliggjandi upplýsingum úr faraldsfræðilegum rannsóknum hafa komið í ljós skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt milli hydrochlorothiazids og húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli. Ein rannsókn¹¹ tók til hóps sem náði yfir 71.533 tilvik um grunnfrumukrabbamein og 8.629 flöguþekjukrabbamein parað við 1.430.833 og 172.462 einstaklinga í viðmiðunarpýði¹², talið í sömu röð. Mikil notkun hydrochlorothiazids (≥ 50.000 mg uppsafnað)¹³ tengdist leiðréttu líkindahlutfalli (adjusted odds ratio (OR))¹⁴ sem var 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) fyrir grunnfrumukrabbamein og¹⁵ 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) fyrir flöguþekjukrabbamein. Skýr skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt sáust fyrir bæði grunnfrumukrabbamein og flöguþekjukrabbamein. Önnur rannsókn sýndi hugsanleg tengsl milli varakrabbameins (flöguþekjukrabbameins) og útsetningar fyrir hydrochlorothiazidi: 633 tilvik um varakrabbamein parað við 63.067 einstaklinga í viðmiðunarpýði, þar sem notað var áhættumiðað úrtak¹⁶ (risk-set sampling strategy). Sýnt var fram á skammtaháð tengsl við uppsafnaðan skammt með leiðréttu líkindahlutfalli OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sem jókst upp¹⁷ í OR 3,9 (3,0-4,9) við mikla notkun¹⁸ (~25.000 mg) og OR 7,7 (5,7-10,5) fyrir stærsta uppsafnaðan skammt¹⁹ (~100.000 mg) (sjá einnig kafla 4.4).

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að²⁰ nota X

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum<eða> <,> <lyfjafræðingi> <eða hjúkrunarfræðingnum> áður en X er notað

- ef þú færð húðkrabbamein eða óvænta húðskemmd meðan á meðferð stendur. Meðferð með hydrochlorothiazidi, einkum við langtímanotkun²¹ stórra skammta, getur aukið hættu á sumum gerðum af húð- eða varakrabbameini (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli). Þú skalt vernda húðina²² gegn sólarljósi og UV geislum á meðan þú <tekur> <notar> X

⁹ Leiðrétt beygingarvilla. 11.10.2018

¹⁰ Leiðrétt til samræmis við enskan texta, eintala en ekki fleirtala. Sama leiðrétting á þremur stöðum neðar í texta.- 11.10.2018

¹¹ Leiðrétt til samræmis við enskan texta. 11.10.2018

¹² Lagfæring á þýðingu. Sama lagfæring einnig neðar. 11.10.2018

¹³ Lagfært hefur verið í þessum kafla 5.1 punktar og kommur í tölum, þ.e. 50,000 breytt í 50.000 og nokkur fleiri dæmi önnur breytt úr punkti í kommu 11.10.2018

¹⁴ Notoað „leiðrétt“ í stað „lagfært“ og sett skýring á OR. M.a. til samræmis við DHCP bréf. – 11.10.2018

¹⁵ Þýðing á „and“. – 11.10.2018

¹⁶ Lagfæring á þýðingu í samræmi við DHCP bréf -11.10.2018.

¹⁷ Lagfæring á þýðingu, m.a. til samræmis við DHCP bréf - 11.10.2018

¹⁸ Lagfæring á þýðingu m.a. í samræmi við DHCP bréf. 11.10.2018

¹⁹ Lagfæring á þýðingu, eintala en ekki fleirtala.11.2018

²⁰ Lagfær ásláttarvilla 11.10.2018

²¹ Skrifað í einu orði en ekki tveimur. 11.10.2018

²² Leiðrétt beygingarvilla. 11.10.2018.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tíðni „tíðni ekki þekkt“: Húð- og varakrabbamein (húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli)

6. Ipilimumab – Stórfrumuveirusýking í þörmum (Cytomegalovirus gastrointestinal infection) (EPITT nr. 19207)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ónæmistengdar aukaverkanir í meltingarfærum

[...]

Hafa verður eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna frá meltingarfærum sem gætu bent til ónæmistengdrar ristilbólgu eða rofs í meltingarvegi. Klínísk einkenni geta verið niðurgangur, aukin tíðni hægðalosunar, kviðverkir eða blóð í hægðum, með eða án hita. ~~Niðurgangur eða ristilbólgu sem kemur fram eftir að meðferð með ipilimumabi er hafin verður að meta strax til þess að útiloka sýkingar eða aðrar orsakir.~~ Í klínískum rannsóknum komu fram merki um slímhúðarbólgu, með eða án sármyndana og íferð eitilfrumna og daufkyrninga í tengslum við ónæmistengda ristilbólgu. Tilkynnt hefur verið um stórfrumuveirusýkingar/endurvirkjun hjá sjúklingum með ónæmistengda ristilbólgu sem svara ekki barksterameðferð. Þegar niðurgangur eða ristilbólga kemur fram skal gera nákvæma athugun á sýkingum í saur til að útiloka smit eða aðra orsök.

[...]

Reynsla úr klínískum rannsóknum af meðhöndlun endurtekens niðurgangs eða ristilbólgu sem svarar ekki barksterameðferð er takmörkuð. ~~Hins vegar má í huga skal~~ á að bæta öðru ónæmisbælandi lyfi við barksterameðferð við ónæmistengda ristilbólgu sem svarar ekki barksterameðferð ef önnur orsök er útilokuð (þ.m.t. stórfrumuveirusýking/endurvirkjun metið með veiru PCR (pólýmerasakeðjuverkun) á vefjasýni og aðrar sjúkdómsorsakir tengdar veirum, bakteríum og snýkjudyrum. Í klínískum rannsóknum var stökum skammti af infliximab 5 mg/kg bætt við, nema um frábendingu væri að ræða. Ekki má nota infliximab ef grunur leikur á rofi í meltingarvegi eða sýklasótt (sjá upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir infliximab).