



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 October 2018¹
EMA/PRAC/621114/2018
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Jauns zāļu apraksta formulējums – izraksti no PRAC ieteikumiem par signāliem

Pieņemts PRAC sēdē 2018. gada 3.-6. septembrī

Zāļu aprakstu frāzes šajā dokumentā ir iegūtas no dokumenta „PRAC ieteikumi par signāliem”, kas satur pilnu tekstu par PRAC ieteikumiem zāļu informācijas atjaunināšanai, kā arī dažas vispārīgas vadlīnijas par darbu ar signāliem. Tas ir atrodams [šeit](#) (tikai angļu valodā).

Zāļu aprakstam pievienotais jaunais teksts ir pasvītrots. Pašreizējais teksts, kas tiks dzēsts, ir pārsvītrots.

1. Alemtuzumabs – citomegalovīrusa infekcija (EPITT Nr. 19193)

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Infekcijas

[...]

Ziņots par citomegalovīrusa (CMV) infekcijām, tostarp CMV reaktivizācijas gadījumiem, ar LEMTRADA ārstētajiem pacientiem. Vairums šo gadījumu radās 2 mēnešu laikā pēc alemtuzumaba lietošanas. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāapsver imunitātes seroloģiskā stāvokļa izvērtēšana saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

1. tabula

Infekcijas un infestācijas: citomegalovīrusa infekcija – biežums retāk

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



Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms *LEMTRADA* lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Infekcijas

[...]

Pacientiem, kuri ārstēti ar *LEMTRADA*, ziņots par vīrusa, saukta par **citomegalovīrusu**, ierosinātām infekcijām. Vairums šo gadījumu radās 2 mēnešu laikā pēc alemtuzumaba lietošanas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir infekcijas simptomi, piemēram, drudzis vai pietūkuši dziedzeri.

4. Iespējamās blakusparādības

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Infekcijas: [...], citomegalovīrusa infekcija.

2. Dimetilfumarāts (Tecfidera) – imūnā trombocitopēniskā purpura un trombocitopēnija (EPITT Nr. 19192)

Zāļu apraksts

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Biežums "retāk": trombocitopēnija

Lietošanas instrukcija

4. Iespējamās blakusparādības

Retāk sastopamas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- trombocītu skaita samazināšanās asinīs

3. Duloksetīns – intersticiāla plaušu slimība (EPITT Nr. 19175)

Zāļu apraksts

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības

Biežums "reti": intersticiāla plaušu slimība^X

^XAprēķinātais biežums pamatojoties uz placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem.

un

Biežums "reti": ezinofilā pneimonija^Y

^YAprēķinātais biežums pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņotajām blakusparādībām. Nav novērota ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

Lietošanas instrukcija

4. Iespējamās blakusparādības

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

[...]

klepus, sēkšana un elpas trūkums, kas var būt vienlaikus ar paaugstinātu temperatūru

4. Sistēmiski lietojami un inhalējami fluorhinoloni² – aortas aneirisma un disekcija (EPITT Nr. 18651)

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Epidemioloģiskajos pētījumos ir ziņots par paaugstinātu aortas aneirisma un disekcijas risku pēc fluorhinolonu lietošanas, īpaši gados vecākiem pacientiem.

Tāpēc pacientiem ar aneirismu ģimenes anamnēzē vai pacientiem, kuriem jau iepriekš diagnosticēta aortas aneirisma un/vai aortas disekcija vai kuriem ir citi riska faktori vai stāvokļi, kas rada noslieci uz aortas aneirismu un disekciju (piemēram, Marfāna (Marfan) sindroms, asinsvadu Ēlersa-Danloza (Ehlers-Danlos) sindroms, Takajasu (Takayasu) arterīts, milzšūnu arterīts, Behčeta (Behcet's) slimība, hipertensija, apstiprināta ateroskleroze), fluorhinoloni jālieto tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska izvērtēšanas un citu ārstēšanas iespēju apsvēršanas.

Gadījumā, ja pēkšņi rodas sāpes vēderā, krūškurvī vai mugurā, pacientiem jāiesaka nekavējoties vērsties pie ārsta neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļā.

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms [zāļu] lietošanas konsultējieties ar ārstu:

[...]

- ja Jums ir diagnosticēts paplašinājums vai "izspiedums" lielajā asinsvadā (aortas aneirisma vai lielo asinsvadu perifērā aneirisma);

² Ciprofloksacīns; flumehīns; levofloksacīns; lomefloksacīns; moksifloksacīns; norfloksacīns; ofloksacīns; pefloksacīns; prulifloksacīns; rufloksacīns.

- ja Jums iepriekš ir bijusi aortas disekcijas epizode (aortas sienas plīsums);

- ja kādam Jūsu ģimenes loceklim ir bijusi aortas aneirisma vai aortas disekcija, citi riska faktori vai noslieci veicinoši stāvokļi (piemēram, tādās saistaudu slimības kā Marfāna sindroms, asinsvadu Ēlersa-Danlo sindroms vai asinsvadu slimības, piemēram, Takajasu arterīts, milzšūnu arterīts, Behčeta slimība, paaugstināts asinsspiediens vai apstiprināta ateroskleroze).

[...]

Ja Jūs sajūtat pēkšņas spēcīgas sāpes vēderā, krūškurvī vai mugurā, nekavējoties vērsieties neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļā.

5. Hidrohlortiazīds — ādas vēzis (EPITT Nr. 19138)

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai. Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējamais nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Labdabīgi, ļaundabīgi un nezināmas etioloģijas audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Biežums "nav zināmi": nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Nemelanomas ādas vēzis: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Nemelanomas ādas vēzis: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva $\geq 50\,000$ mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95 % TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95 % TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo

šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95 % TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms X lietošanas konsultējieties ar ārstu <vai> <farmaceitu> <vai> medmāsu>

- ja Jums ir bijis ādas vēzis vai ja Jums ārstēšanas laikā rodas negaidīts ādas bojājums. Ārstēšana ar hidrohlortiazīdu, īpaši ilgstoša lielu devu lietošana, var palielināt dažu veidu ādas un lūpas vēža (nemelanomas ādas vēža) risku. X lietošanas laikā aizsargājiet ādu pret saules gaismas un UV staru iedarbību

4. Iespējamās blakusparādības

Biežums "nav zināmi": ādas un lūpas vēzis (nemelanomas ādas vēzis)

6. Ipilimumabs — citomegalovīrusa izraisīta kuņģa-zarnu trakta infekcija (EPITT Nr. 19207)

Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar imūno sistēmu saistītās kuņģa-zarnu trakta blakusparādības

[...]

Pacienti ir jākontrolē, vai neparādās kuņģa-zarnu trakta blakusparādību pazīmes un simptomi, kas varētu liecināt par imūnās sistēmas radītu kolītu vai kuņģa-zarnu trakta perforāciju. Klīniskās izpausmes var būt caureja, biežāka vēdera izeja, sāpes vēderā vai svaigu asiņu piejaukums izkārnījumos; ar vai bez drudža. **Caureja vai kolīts, kas parādās pēc ipilimumaba lietošanas uzsākšanas, nekavējoties jāizmeklē, lai izslēgtu infekcijas vai citu etioloģiju.** Klīniskajos pētījumos ar imūno sistēmu saistītā kolīta gadījumā konstatēja gļotādas iekaisumu ar vai bez čūlām un limfocītu un neitrofilo leukocītu infiltrāciju. Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par citomegalovīrusa (CMV) infekcijas/reaktīvācijas gadījumiem pacientiem ar kortikosteroīdu rezistentu imūnās sistēmas radītu kolītu. Caurejas vai kolīta gadījumā ir jāveic fēču izmeklēšana uz infekcijām, lai izslēgtu infekciozu vai citu alternatīvu etioloģiju.

[...]

Klīnisko pētījumu pieredze par kortikosteroīdu rezistentas caurejas vai kolīta ārstēšanu ir ierobežota. **Tomēr š** Šādos gadījumos **var apsvērt ir jāapsver** alternatīva imūnsupresīva līdzekļa pievienošana kortikosteroīdu shēmai kortikosteroīdu rezistentā imūnās sistēmas radīta kolīta

gadījumā, ja ir izslēgti citi cēloņi (tostarp citomegalovīrusa (CMV) infekcija/reaktivācija, kas pārbaudīta ar virālu polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) biopsijas materiālā, un cita virāla, bakteriāla un parazitiska etioloģija). Klīniskajos pētījumos, ja nepastāvēja kontrindikācijas, pievienoja vienreizēju infliksimaba devu 5 mg/kg. Infliksimabu nedrīkst lietot, ja pastāv aizdomas par kuņģa-zarnu trakta perforāciju vai sepsi (skatīt infliksimaba zāļu aprakstu).