



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 October 2018¹
EMA/PRAC/621128/2018 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Ny lydelse för produktinformation – Utdrag ur PRAC:s rekommendationer om signaler

Antagna vid PRAC:s möte den 3–6 september 2018

Ordalydelsen för produktinformationen i detta dokument är ett utdrag ur dokumentet med titeln "PRAC:s rekommendationer om signaler", som innehåller hela texten till PRAC:s rekommendationer för uppdatering av produktinformation samt viss allmän vägledning om hantering av signaler. Dokumentet finns [här](#) (endast på engelska).

Ny text som ska läggas till i produktinformationen är understruken. Befintlig text som ska strykas är ~~genomstruken~~.

1. Alemtuzumab – Infektion med cytomegalovirus (EPI TT no 19193)

Produktresumé

4.4. Varningar och försiktighet

Infektioner

[...]

Cytomegalovirusinfektioner (CMV) inräknat fall av reaktivering av CMV har rapporterats hos patienter behandlade med LEMTRADA. De flesta av fallen inträffade inom 2 månader efter påbörjad dosering av alemtuzumab. Innan behandling inleds kan utvärdering av immunologisk serostatus övervägas i enlighet med lokala riktlinjer.

4.8. Biverkningar

Tabell 1

Infektioner och infestationer: cytomegalovirusinfektion - frekvens mindre vanliga

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

² The Swedish translation of the hydrochlorothiazide product information was updated on 11 October 2018 (see page 6).



Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du får LEMTRADA

Varningar och försiktighet

Infektioner

[...]

Infektioner med ett virus som kallas **cytomegalovirus** har rapporterats hos patienter som behandlas med LEMTRADA. De flesta av fallen inträffade inom 2 månader efter påbörjad dosering av alemtuzumab. Kontakta omedelbart läkare om du får infektionssymtom såsom feber eller svullna körtlar.

4. Eventuella biverkningar

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

Infektioner: [...], infektion med cytomegalovirus

2. Dimetylfumarat (Tecfidera) – immunologisk trombocytopen purpura och trombocytopeni (EPIIT no 19192)

Produktresumé

4.8. Biverkningar

Sammanfattande tabell över biverkningar

Blodet och lymfsystemet

Frekvens "mindre vanliga": Trombocytopeni

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos *upp till 1 av 100 användare*:

- minskat antal blodplättar

3. Duloxetin – Interstitiell lungsjukdom (EPITT no 19175)

Produktresumé

4.8. Biverkningar

Sammanfattande tabell över biverkningar

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Frekvens "sällsynta": Interstitiell lungsjukdom^X

^XBeräknad frekvens baserad på placebokontrollerade kliniska prövningar och

Frekvens "sällsynta": Eosinofil pneumoni^Y

^YBeräknad frekvens av biverkningar efter att läkemedlet börjat marknadsföras; ej observerade i placebo-kontrollerade kliniska prövningar.

Bipacksedel

4. Eventuella biverkningar

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

[...]

Hosta, pipande andning och andfåddhet som kan åtföljas av hög kroppstemperatur

4. Fluorokinoloner för systemisk och inhalerad användning³ – Aortaaneurysm och -dissektion (EPITT no 18651)

Produktresumé

4.4. Varningar och försiktighet

I epidemiologiska studier rapporteras en ökad risk för aortaaneurysm och -dissektion efter intag av fluorokinoloner, i synnerhet hos äldre personer.

Fluorokinoloner ska därför endast användas efter noggrann bedömning av nytta-risk-förhållandet och efter övervägning av andra behandlingsalternativ för patienter med positiv familjeanamnes av aneurysmsjukdom, eller för patienter som diagnostiserats med befintlig aortaaneurysm och/eller aortadissektion, eller i närvaro av andra riskfaktorer eller tillstånd som predisponerar för aortaaneurysm och -dissektion (t.ex. Marfans syndrom, vaskulärt Ehlers-Danlos syndrom, Takayasus arterit, jättecellsartrit, Behçets sjukdom, hypertoni, känd ateroskleros).

Vid plötsligt insättande buk-, rygg- eller bröstsmärta ska patienterna rådask att omedelbart kontakta läkare på akutvårdsavdelning.

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

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar [produkt]

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar [produkt]:

[...]

- om du har diagnostiserats med en förstoring eller "utbuktning" av ett stort blodkärl (aortaaneurysm eller perifert aneurysm i ett stort blodkärl).

- om du har haft en aortadissektion (en bristning i aortaväggen).

- om någon i din familj har eller har haft aortaaneurysm eller aortadissektion eller har andra riskfaktorer eller tillstånd som ökar risken för detta (t.ex. bindvävssjukdomar såsom Marfans syndrom, eller vaskulärt Ehlers-Danlos syndrom, eller kärlsjukdomar såsom Takayusus arterit, jättecellsarterit, Behçets sjukdom, högt blodtryck, eller känd ateroskleros).

[...]

Om du känner en plötslig, svår smärta i magen, bröstet eller ryggen ska du genast gå till en akutmottagning.

5. Hydroklorotiazid – Hudcancer (EPITT no 19138)

Produktresumé

4.4. Särskilda varningar och försiktighet

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (NMSC) [basalcellscancer (BCC) och skivepitelcancer (SCC)] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklorotiazid (HCTZ) har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av HCTZ kan fungera som en möjlig mekanism för NMSC.

Patienter som tar HCTZ ska informeras om risken för NMSC och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesionser. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesionser ska genast undersökas och undersökning ska eventuellt inbegripa histologiska undersökningar av biopsier. Användningen av HCTZ kan också behövas övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av NMSC (se även avsnitt 4.8).

4.8. Biverkningar

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)

Ingen känd frekvens: Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av BCC och 8 629 fall av SCC matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med enjusterad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för HCTZ: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0-4,9) för hög användning (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7-10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar X

Varningar och försiktighet

Tala med läkare <eller> <apotekspersonal> <eller sjuksköterska> innan du <tar> <använder> X

- om du har haft hudcancer eller om du får en oförutsedd hudförändring under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, särskilt långvarig användning med höga doser, kan öka risken för vissa typer av hud- och läppcancer (icke-melanom hudcancer). Skydda din hud från exponering för solljus och UV-strålar medan du <tar> <använder> X

4. Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens: Hud- och läppcancer (Icke-melanom hudcancer)

6. Ipilimumab – Gastrointestinal infektion med cytomegalovirus (EPI TT no 19207)

Produktresumé

4.4. Särskilda varningar och försiktighet

Immunrelaterade gastrointestinala reaktioner:

[...]

Patienter ska monitoreras för gastrointestinala tecken och symtom som kan indikera immunrelaterad kolit eller gastrointestinal perforation. Kliniska tecken kan inkludera diarré, mer frekventa tarmrörelser, buksmärta, eller hematochezi med eller utan feber. **Diarré eller kolit som uppkommer efter initiering av ipilimumab ska genast bedömas för att utesluta infektion eller andra alternativa etiologier.** I kliniska prövningar associerades immunrelaterad kolit med tecken på

slemhinneinflammation, med eller utan ulcerationer, och lymfocytär och neutrofil infiltration. Fall efter godkännande för försäljning av infektion/reaktivering av cytomegalovirus (CMV) har rapporterats hos patienter med kortikosteroid-refraktär immunrelaterad kolit. Avföringen ska undersökas vid diarré eller kolit för att utesluta infektiösa eller andra alternativa etiologier.

[...]

Erfarenheten från kliniska prövningar angående behandling av diarré eller kolit, som inte svarar på kortikosteroidbehandling, är begränsad. Tillägg av ett alternativt immunsuppressivt medel till kortikosteroidbehandlingen⁴ ~~kan dock~~ ska dock övervägas vid kortikosteroidrefraktär immunrelaterad kolit om andra orsaker uteslutits (inklusive infektion/reaktivering av cytomegalovirus (CMV) utvärderat med virus PCR på biopsi, samt annan viral, bakteriell och parasitär etiologi) ~~övervägas~~. I kliniska prövningar lades en singeldos infliximab 5 mg/kg till, såvida detta inte var kontraindicerat. Infliximab får inte användas vid misstanke om gastrointestinal perforation eller sepsis (se infliximabs produktresumé).

⁴ 'till kortikosteroidbehandlingen' was missing in the Swedish translation initially published and was added on 11 October 2018.