



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 May 2024¹
EMA/PRAC/189839/2024
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nýr texti fyrir lyfjaupplýsingar – Útdráttur úr ráðleggingum PRAC vegna öryggisboða

Samþykkt á fundi PRAC 8.-11. apríl 2024

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

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

1. Adagrasib – Alvarleg húðviðbrögð (SCARs) (EPITT nr. 20051)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Alvarleg húðviðbrögð (SCARs)

Í tengslum við notkun Krazati hefur verið tilkynnt um alvarleg húðviðbrögð, sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrepslos húðþekju og lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum.

Sjúklingar skulu vera upplýstir um merki og einkenni og fylgjast skal náið með þeim m.t.t. húðviðbragða. Ef grunur er um alvarleg húðviðbrögð, skal hætta notkun Krazati og vísa sjúklingnum til sérfræðings til að meta ástandið og ákveða meðferð. Ef Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrepslos húðþekju eða lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum er staðfest í tengslum við notkun adagrasibs skal hætta notkun Krazati fyrir fullt og allt.

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



Fylgiseðill

2. Varnaðarorð og varúðarreglur

Tilkynnt hefur verið um alvarleg og hugsanlega banvæn húðviðbrögð (svo sem Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardrepslos húðþekju og lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum) í tengslum við notkun Krazati.

Hættu að nota Krazati og leitaðu strax lækniástoðar ef þú færð einhver einkenni sem tengjast þessum alvarlegu húðviðbrögðum (sem geta m.a. verið rauðleitir, skotskífulaga eða hringlaga blettir, sem ekki eru upphleyptir, á bóknum, oft með blöðrumyndun í miðjunni, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og augum, útbreidd útbrot eða stækkaðir eitlar. Hiti og flensulín einkenni geta verið undanfari þessara alvarlegu húðútbrot).

2. Atezolizumab; avelumab; cemiplimab; dostarlimab; durvalumab; ipilimumab; nivolumab; nivolumab, relatlimab; pembrolizumab; tislelizumab; tremelimumab – Glútenóþol (coeliac disease) (EPITT nr. 19958)

Pembrolizumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Tafla 2: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá meðferð með pembrolizumabi

	Einlyfjameðferð	Ásamt krabbameinslyfjameðferð	Í samsettri meðferð með axitinibi eða lenvatinibi
Meltingarfæri			
Mjög sjaldgæfar	gatmyndun í smápörmum, <u>glútenóþol</u>	gatmyndun í smápörmum, <u>glútenóþol</u>	gatmyndun í smápörmum
<u>Tiðni ekki þekkt</u>			<u>glútenóþol</u>

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með pembrolizumabi einu og sér:

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

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppbembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum á pembrolizumabi ásamt krabbameinslyfjameðferð:

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

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum á pembrolizumabi í samsettri meðferð með axitinibi eða lenvatinibi:

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um með tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliqqjandi gögnum):

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Ipilimumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Tafla 4: Aukaverkanir hjá sjúklingum með langt gengið sortuæxli á meðferð með ipilimumabi 3 mg/kg

Meltingarfæri	
Mjög sjaldgæfar	<u>glútenóþol</u>

Tafla 5: Aukaverkanir við samsetta notkun ipilimumabs ásamt öðrum lyfjum

	Ásamt nivolumabi (með eða án krabbameinslyfjameðferðar)
Meltingarfæri	
Mjög sjaldgæfar	<u>glútenóþol</u>

Fylgiseðill

4 Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu 3 mg/kg af ipilimumabi eingöngu:

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

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum af ipilimumabi í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum (tíðni og alvarleiki aukaverkana getur verið mismunandi og fer eftir þeim krabbameinslyfjum sem notuð eru samhliða):

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

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppbembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Nivolumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Tafla 6: Aukaverkanir við nivolumab einlyfjameðferð

	Nivolumab einlyfjameðferð
Meltingarfæri	
Mjög sjaldgæfar	<u>glútenóþol</u>

Tafla 7: Aukaverkanir við notkun nivolumabs ásamt öðrum lyfjum

	Ásamt ipilimumabi (með eða án krabbameinslyfjameðferðar)	Ásamt krabbameinslyfjameðferð	Ásamt cabozantinibi
Meltingarfæri			
Mjög sjaldgæfar	<u>glútenóþol</u>		
<u>Tíðni ekki þekkt</u>		<u>glútenóþol</u>	<u>glútenóþol</u>

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum **með OPDIVO einu og sér:**

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

- Glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppbembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum **með OPDIVO í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum** (tíðni og alvarleiki aukaverkana geta verið mismunandi og fara eftir þeim krabbameinslyfjum sem notuð eru samhliða):

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

- Glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Nivolumab/relatlimab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Tafla með samantekt á aukaverkunum

Í töflu 2 má sjá tilkynningar um aukaverkanir í gagnasettinu fyrir sjúklinga sem fengu meðferð með nivolumabi ásamt relatlimabi, með miðgildi eftirfylgni 19,94 mánuði. Tíðnin sem er tilgreind hér á undan og í töflu 2 byggir á tíðni aukaverkana af hvaða ástæðu sem er. Aukaverkanirnar eru flokkaðar samkvæmt líffærakerfi og tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir í klínískum rannsóknum

Meltingarfæri	
<u>Tíðni ekki þekkt</u>	<u>glútenóþol</u>

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir sem hefur verið tilkynnt um með tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Atezolizumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Tafla 3: Samantekt aukaverkana sem fram komu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með atezolizumabi

Atezolizumab einlyfjameðferð		Atezolizumab í samsettri meðferð
Meltingarfæri		
<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>glútenóþol</u>	<u>glútenóþol</u>

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Ef Tecentriq er notað eitt sér

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir í klínískum rannsóknum á Tecentriq þegar lyfið er notað eitt sér:

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppbembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Ef Tecentriq er notað ásamt krabbameinslyfjum

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir í klínískum rannsóknum þar sem Tecentriq var gefið ásamt krabbameinslyfjum:

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppbembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Tislelizumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Tafla 2 Aukaverkanir af einlyfjameðferð með Tevimbra (N = 1.534)

Aukaverkanir	Tíðniflokkun (Öll stig)
Meltingarfæri	
<u>Glútenóþol</u>	<u>Mjög sjaldgæfar</u>

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við meðferð með Tevimbra einu og sér:

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppbembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Durvalumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Tafla 3. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI

	IMFINZI sem einlyfjameðferð	IMFINZI ásamt krabbameinslyfjameðferð
Meltingarfæri		
<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>Glútenóþol</u>	<u>Glútenóþol</u>

Table 4. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu IMFINZI ásamt tremelimumabi

	IMFINZI ásamt 75 mg af tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu	IMFINZI ásamt 300 mg af tremelimumabi
Meltingarfæri		
<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>Glútenóþol</u>	<u>Glútenóþol</u>

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum, sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMFINZI eingöngu:

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

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMFINZI ásamt krabbameinslyfjameðferð (tíðni og alvarleiki aukaverkana getur verið mismunandi eftir þeim krabbameinslyfjum sem eru notuð):

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

glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMFINZI ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu (tíðni og alvarleiki aukaverkana geta verið mismunandi eftir þeim krabbameinslyfjum sem eru notuð):

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

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMFINZI ásamt tremelimumabi:

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

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Tremelimumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Tafla 3. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi

	Tremelimumab 75 mg ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu		Tremelimumab 300 mg ásamt durvalumabi			
	Öll stig (%)	Stig 3-4 (%)	Öll stig (%)	Stig 3-4 (%)		
Meltingarfæri						
<u>Glútenóþol</u>	<u>Mjög sjaldgæfar^P</u>	<u>0.03</u>	<u>0.03</u>	<u>Mjög sjaldgæfar^P</u>	<u>0.03</u>	<u>0.03</u>

^P Greint frá í rannsóknum öðrum en POSEIDON rannsókninni og utan HCC þýðis. Tíðni er byggð á sameinuðum upplýsingum um sjúklinga sem fengu tremelimumab ásamt durvalumabi.

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fá IMJUDO ásamt durvalumabi:

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

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMJUDO ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu:

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

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Dostarlimab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með dostarlimabi: glútenóþol.

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir JEMPERLI eitt og sér.

Tíðni ekki þekkt:

Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliqqjandi gögnum:

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir JEMPERLI þegar það er gefið ásamt carboplatini og paclitaxeli.

Tíðni ekki þekkt:

Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliqqjandi gögnum:

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Cemiplimab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með cemiplimabi: glútenóþol.

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cemiplimabi einu sér:

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá (tíðni ekki þekkt):

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cemiplimabi ásamt krabbameinslyfjameðferð:

Aðrar aukaverkanir sem hefur verið tilkynnt um með tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Avelumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með avelúmabi: glútenóþol.

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum á avelúmabi einu og sér:

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um með tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum á avelúmabi samhliða axitinibi

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um með tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Glútenóþol (sem einkennist af magaverkjum, niðurgangi og uppþembu eftir neyslu fæðu sem inniheldur glúten)

3. Atezolizumab; avelumab; cemiplimab; dostarlimab; durvalumab; ipilimumab; nivolumab; nivolumab, relatlimab; pembrolizumab; tislelizumab; tremelimumab – Briskirtilsbilun (EPITT nr. 19955)

Nivolumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Tafla 6: Aukaverkanir við nivolumab einlyfjameðferð

	Nivolumab einlyfjameðferð
Meltingarfæri	
Mjög sjaldgæfar	vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu

Tafla 7: Aukaverkanir við notkun nivolumabs ásamt öðrum lyfjum

	Ásamt ipilimumabi (með eða án krabbameinslyfjameðferðar)	Ásamt krabbameinslyfjameðferð	Ásamt cabozantinibi
Meltingarfæri			
Mjög sjaldgæfar	<u>vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu</u>		
Tíðni ekki þekkt		<u>vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu</u>	<u>vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu</u>

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum **með OPDIVO einu og sér**:

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

Skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum **með OPDIVO í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfjum** (tíðni og alvarleiki aukaverkana geta verið mismunandi og fara eftir þeim krabbameinslyfjum sem notuð eru samhliða):

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

Skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Ipilimumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Tafla 4: Aukaverkanir hjá sjúklingum með langt gengið sortuæxli á meðferð með ipilimumabi 3 mg/kg^a

Meltingarfæri	
<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu</u>

Tafla 5: Aukaverkanir við samsetta notkun ipilimumabs ásamt öðrum lyfjum

	Ásamt nivolumabi (með eða án krabbameinslyfjameðferðar)
Meltingarfæri	
<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu</u>

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem fengu 3 mg/kg af ipilimumabi eingöngu:

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

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum **af ipilimumabi í samsettri meðferð með öðrum krabbameinslyfum** (tíðni og alvarleiki aukaverkana getur verið mismunandi og fer eftir þeim krabbameinslyfjum sem notuð eru samhliða):

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

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Nivolumab/relatlimab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Tafla 2: Aukaverkanir í klínískum rannsóknum

Meltingarfæri	
<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>Vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu</u>

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Pembrolizumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Tafla 2: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fá meðferð með pembrolizumabi

	Einlyfjameðferð	Ásamt krabbameinslyfjameðferð	Í samsettri meðferð með axitinibi eða lenvatinibi
Meltingarfæri			
Mjög sjaldgæfar	<u>vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu</u>	<u>vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu</u>	
<u>Tíðni ekki þekkt</u>			<u>vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu</u>

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með pembrolizumabi einu og sér:

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

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu), gat á smápörmum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum á pembrolizumabi ásamt krabbameinslyfjameðferð:

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

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu); gat á smápörmum

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum á pembrolizumabi í samsettri meðferð með axitinibi eða lenvatinibi:

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um með tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Atezolizumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Lýsing valinna aukaverkana

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með atezolizumabi: vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Ef Tecentriq er notað eitt sér

Aðrar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliqqjandi gögnum):

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Ef Tecentriq er notað ásamt krabbameinslyfjum

Aðrar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliqqjandi gögnum):

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Avelumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með avelúmabi: vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum á avelúmabi einu og sér:

Aðrar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið (tíðni ekki þekkt):

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í klínískum rannsóknum á avelúmabi samhliða axitinibi:

Aðrar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið (tíðni ekki þekkt):

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Cemiplimab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með cemiplimabi: vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cemiplimabi einu sér:

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá (tíðni ekki þekkt):

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cemiplimabi ásamt krabbameinslyfjameðferð:

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá (tíðni ekki þekkt):

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Dostarlimab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með dostarlimbi: vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu.

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir JEMPERLI eitt og sér.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá (tíðni ekki þekkt):

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir JEMPERLI þegar það er gefið ásamt carboplatini og paclitaxeli.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá (tíðni ekki þekkt):

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Tislelizumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með tislelizumabi: vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við meðferð með Tevimbra einu og sér:

Aðrar aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið (tíðni ekki þekkt):

Skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Durvalumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með durvalumabi: vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú færð einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum, sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMFINZI eingöngu:

Aðrar aukaverkanir sem hefur verið greint frá af óþekkttri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMFINZI ásamt krabbameinslyfjameðferð (tíðni og alvarleiki aukaverkana getur verið mismunandi eftir þeim krabbameinslyfjum sem eru notuð):

Aðrar aukaverkanir sem hefur verið greint frá af óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMFINZI ásamt tremelimumabi og krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur platínu (tíðni og alvarleiki aukaverkana geta verið mismunandi eftir þeim krabbameinslyfjum sem eru notuð):

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá með óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Greint hefur verið frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMFINZI ásamt tremelimumabi:

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá með óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Tremelimumab

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.8 Aukaverkanir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Áhrif lyfjaflokksins varðstöðvahemlar ónæmiskerfis

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við meðferð með öðrum varðstöðvahemlum ónæmiskerfisins sem einnig geta komið fyrir við meðferð með tremelimumabi: vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu.

Fylgiseðill

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fá IMJUDO ásamt durvalumabi:

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá með óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum í klínískum rannsóknum með sjúklingum sem fá IMJUDO ásamt durvalumabi og krabbameinslyfjameðferð:

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá með óþekktri tíðni (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

skortur eða minnkun á meltingarensímum sem myndast í briskirtli (vanstarfsemi í briskirtilsútseytingu)

4. Klórhexidín til notkunar á húð, ætlað til sótthreinsunar á húð, og viðeigandi samsetningar með föstum skammti – Viðvarandi skemmd á glæru og veruleg sjónskerðing (EPITT nr. 19970)

*Textann þarf markaðsleyfishafar að aðlaga eftir hverju lyfi**

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

~~Lyfið má ekki bera á augu.~~

Klórhexidín <Heiti lyfs> má ekki koma í snertingu við auga. Tilkynt hefur verið um alvarlega og viðvarandi skemmd á glæru, sem hugsanlega þarfnast ígræðslu (corneal transplant), eftir að auga var fyrir slysi útsett fyrir lyfjum sem innihalda klórhexidín er lausn barst út fyrir fyrirhugað aðgerðasvæði þrátt fyrir að verndandi ráðstafanir fyrir augu væru viðhafðar. Gæta skal ýtrustu varúðar við notkun <heiti lyfs> til að tryggja að lyfið berist ekki út fyrir fyrirhugað aðgerðasvæði og í augu. Sérstaklega skal gæta varúðar hjá sjúklingum í svæfingu sem geta ekki strax skýrt frá útsetningu í auga. Ef klórhexidín lausn <heiti lyfs> kemst í snertingu við augu skal skola þau vandlega með vatni án tafar. Leita skal ráða hjá augnlækni.

4.8 Aukaverkanir

Augu:

Tíðni ekki þekkt: Glærufleiður, þekjugalli/glæruskemmd, mjög varanleg sjónskerðing*.

Neðanmálsgrein: Tilkynt hefur verið um glærufleiður og mjög varanlega sjónskerðingu vegna útsetningar í auga fyrir slysi eftir markaðssetningu sem leiddi til að sjúklingar þurftu að fá ígrædda glæru (sjá kafla 4.4)

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota [heiti lyfs]

Leitaður ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en <heiti lyfs> er notað.

- Forðist snertingu við ~~augu~~, heila- og mænuhimnur (himnur sem umvefja heila og mænu) og miðeyra.

- <heiti lyfs> má ekki komast í snertingu við augu vegna hættu á sjónskemmdum. Ef það kemst í snertingu við augu skal skola þau vandlega með vatni án tafar. Við alla augnertingu, rauð augu eða verk í augum eða sjóntruflanir skal strax leita lækniástoðar.

Tilkynt hefur verið um alvarlegan glæruskemmd (skemmd á yfirborði augans) sem hugsanlega þarfnast ígræðslu glæru (corneal transplant) þegar samskonar lyf hafa komið í snertingu við auga fyrir slysi í aðgerðum, hjá sjúklingum í svæfingu (djúpum verkjalausum svefni).

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir sem ekki er vitað hve oft koma fyrir eru:

- ofnæmiskvillar í húð svo sem húðbólga, kláði, hörundsroði, exem, útbrot, ofsakláði, húðerting og blöðrur.
- glæruskemmd (skemmd á yfirborði auga) og varanleg augnskemmd þar með talið varanleg sjónskerðing (eftir útsetningu fyrir slysi við aðgerðir á höfði, andliti og hálsi hjá sjúklingum í svæfingu (djúpum verkjalausum svefni)

** Vegna mismunandi samantekta á eiginleikum lyfs eftir löndum og fylgiseðlum er ljóst að breyta/aðlaga þarf texta sem þegar er í lyfjaupplýsingum til að aðlaga nýjan texta sem er í þessum ráðleggingum PRAC.*

5. Ethambutol – Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) (EPITT no 20018)

No product with an Icelandic marketing authorisation falls within the scope of this PRAC recommendation. Therefore the text has not been translated into Icelandic / Ekkert lyf með íslenskt markaðsleyfi fellur undir þessa ákvörðun PRAC. Textarnir hafa því ekki verið þýddir á íslensku.

*Text to be adapted by marketing authorisation holders to individual products**

For products that have SJS and TEN included in their current summary of product characteristics (regardless of the section it is in):

Summary of product characteristics

4.4 Special warnings and precautions for use

Skin and subcutaneous tissue disorders

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) including Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), which can be life-threatening or fatal, have been reported post-marketing in association with ethambutol treatment.

At the time of prescription patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions.

If signs and symptoms suggestive of these reactions appear, ethambutol should be withdrawn immediately and an alternative treatment considered (as appropriate).

If the patient has developed a serious reaction such as SJS, TEN or DRESS with the use of ethambutol, treatment with ethambutol must not be restarted in this patient at any time.

For products with indication in children, the following paragraph should be added to this section 4.4:

In children, the presentation of a rash can be mistaken for the underlying infection or an alternative infectious process, and physicians should consider the possibility of a reaction to ethambutol in children that develop symptoms of rash and fever during therapy with ethambutol.

4.8 Undesirable effects

Skin and subcutaneous tissue disorders: Frequency: not known

drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) (see section 4.4)

Package leaflet

2. What you need to know before you take <product name>:

DO NOT TAKE <PRODUCT NAME> - OR - TELL YOUR DOCTOR BEFORE TAKING <PRODUCT NAME>:

If you have ever developed a severe skin rash or skin peeling, blistering and/or mouth sores after taking ethambutol.

Warnings and precautions - Take special care with <product name>:

Serious skin reactions including Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) have been reported in association with <product name> treatment. Stop taking <product name> and seek medical attention immediately if you notice any of the symptoms related to these serious skin reactions described in section 4.

4. Possible side effects

Skin and subcutaneous skin disorders

Stop using <product name> and tell your doctor immediately if you notice any of the following symptoms:

- ~~• Rash and strong local itching (pruritus), acute condition of the skin and mucous membranes associated is accompanied by serious symptoms and high fever, blisters on the oral mucosa, lips, eyes and genital organs (Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)¹~~
- reddish non-elevated, target-like or circular patches on the trunk, often with central blisters, skin peeling, ulcers of mouth, throat, nose, genitals and eyes. These serious skin rashes can be preceded by fever and flu-like symptoms (Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis).
- Widespread rash, high body temperature and enlarged lymph nodes (DRESS syndrome or drug hypersensitivity syndrome).

For products without SJS and TEN in their current SmPC:

Summary of product characteristics

4.4 Special warnings and precautions for use

Skin and subcutaneous tissue disorders

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) including drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), which can be life-threatening or fatal, have been reported post-marketing in association with ethambutol treatment.

At the time of prescription patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions.

If signs and symptoms suggestive of these reactions appear, ethambutol should be withdrawn immediately and an alternative treatment considered (as appropriate).

If the patient has developed a serious reaction such as DRESS with the use of ethambutol, treatment with ethambutol must not be restarted in this patient at any time.

For products with indication in children, the following paragraph should be added to this section 4.4:

In children, the presentation of a rash can be mistaken for the underlying infection or an alternative infectious process, and physicians should consider the possibility of a reaction to ethambutol in children that develop symptoms of rash and fever during therapy with ethambutol.

4.8 Undesirable effects

Skin and subcutaneous tissue disorders: Frequency: not known

drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) (see section 4.4)

Package leaflet

2. What you need to know before you use <product name>:

DO NOT TAKE <PRODUCT NAME> - OR - TELL YOUR DOCTOR BEFORE TAKING <PRODUCT NAME>:

If you have ever developed a severe skin rash or skin peeling, blistering and/or mouth sores after taking ethambutol.

Warnings and precautions - Take special care with <product name>:

Serious skin reactions including drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) have been reported in association with <product name> treatment. Stop taking <product name> and seek medical attention immediately if you notice any of the symptoms related to these serious skin reactions described in section 4.

4. Possible side effects

Skin and subcutaneous skin disorders

Stop taking <product name> and tell your doctor immediately if you notice any of the following symptoms:

- Widespread rash, high body temperature and enlarged lymph nodes (DRESS syndrome or drug hypersensitivity syndrome).

** Due to differences in the national summaries of product characteristics and package leaflets, it is acknowledged that text already included in the product information will have to be modified/adjusted in order to accommodate the new text stated in this PRAC recommendation.*