



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 October 2018¹
EMA/PRAC/667058/2018 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Anbefaling fra prac etter signalutredning – oppdatering av produktinformasjon

Vedtatt 3.- 6. september 2018 PRAC

Ny tekst som skal inn i produktinformasjonen er understreket. Nåværende tekst som skal slettes er ~~gjennomstrek~~et.

1. Alemtuzumab – Cytomegalovirus infeksjon (EPITT nr. 19193)

Preparatomtale

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Infeksjoner

[...]

Cytomegalovirus (CMV)-infeksjoner inkludert tilfeller med reaktivering av CMV er rapportert hos pasienter som blir behandlet med Lemtrada. Flesteparten av tilfellene oppstod innen 2 måneder etter doseringen av alemtuzumab. Før behandlingsstart kan immunstatus vurderes i henhold til lokale retningslinjer.

4.8. Bivirkninger

Tabell 1

Infeksiøse og parasittære sykdommer: cytomegalovirusinfeksjon – frekvens «mindre vanlige»

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du blir gitt Lemtrada

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

² The Norwegian translation of the hydrochlorothiazide product information was amended on 22 November 2018 (see pages 4 and 5).



Advarsler og forsiktighetsregler

Infeksjoner

[...]

Infeksjoner med et virus som kalles **cytomegalovirus** er rapportert hos pasienter som er behandlet med Lemtrada. Flesteparten av tilfellene oppstod innen 2 måneder etter doseringen av legemidlet. Informer legen din øyeblikkelig hvis du har symptomer på infeksjon, slik som feber eller hovne lymfekjertler.

4. Bivirkninger

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

Infeksjoner [...], cytomegalovirusinfeksjon

2. Dimetylfumarat – immunmediert trombocytopenisk purpura og trombocytopeni (EPITT nr. 19192)

Preparatomtale

4.8. Bivirkninger

Bivirkninger i tabellform

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Frekvens 'mindre vanlige': Trombocytopeni

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos opptil *1 av 100 personer*:

- lav konsentrasjon av blodplater

3. Duloksetin – Interstitiell lungesykdom (EPITT nr. 19175)

Preparatomtale

4.8. Bivirkninger

Liste over bivirkninger

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Frekvens 'sjeldne': Interstitiell lungesykdom^x

^xEstimert frekvens basert på placebo-kontrollerte kliniske utprøvinger

og

Frekvens 'sjeldne': Eosinofil pneumoni^Y

^YEstimert frekvens av bivirkninger rapportert etter markedsføring; ikke observert i placebo-kontrollerte kliniske utprøvinger.

Pakningsvedlegg

4. Mulige bivirkninger

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

[...]

Hosting, hvesing og kortpustethet som kan være ledsaget av feber

4. Fluorokinoloner til systemisk bruk og til inhalasjon³ – Aortaaneurisme og disseksjon (EPITT nr. 18651)

Preparatomtale

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Epidemiologiske studier har vist en økt risiko for aortaaneurisme og -disseksjon etter bruk av fluorokinoloner, særlig hos eldre.

Fluorokinoloner bør derfor kun brukes etter nøye vurdering av nytte og risiko, og etter vurdering av andre behandlingsmetoder hos pasienter med aneurisme i familieanamnesen, hos pasienter som har aortaaneurisme og/eller -disseksjon, eller andre risikofaktorer som predisponerer for dette (f.eks. Marfans syndrom, Ehlers-Danlos' sykdom av vaskulær type, Takayusus arteritt, kjempecellearteritt, Behçets syndrom, hypertensjon, kjent aterosklerose).

Ved plutselig abdominal-, bryst- eller ryggsmerte, bør pasientene rådes til å kontakte legevakt umiddelbart.

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker [legemiddelnavn]

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker [legemiddelnavn]:

[...]

- dersom legen din har fortalt deg at en av dine store blodårer har en utvidelse eller «buler ut» (dette kalles også for aneurisme i hovedpulsåren eller perifer aneurisme)

- dersom du tidligere har hatt episoder med brist i hovedpulsåren (dette kalles også aortadisseksjon, eller brist i pulsårens indre vegg)

¹ Ciprofloxacin: flumekin, levoplksacin, lomefloxacin, moksifloksacin, norfloksacin, ofloksacin, pefloksacin, prulifloxacin, rufloxacin.

- dersom noen i familien din har en sykehistorie med utvidelser eller brist i hovedpulsåren eller dersom du har andre risikofaktorer (f.eks. bindevevssykdommen Marfan syndrom, Ehlers-Danlos' sykdom, karsykdommer som Takayasu arteritt, Kjempecellerarteritt, Behçets syndrom, høyt blodtrykk, eller kjent aterosklerose).

[...]

Dersom du føler en plutselig og kraftig smerte i magen, brystet eller ryggen, må du kontakte legevakten umiddelbart.

5. Hydroklorotiazid – Hudkreft (EPITT nr. 19138)

Preparatomtale

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Ikke-melanom hudkreft

I to epidemiologiske studier fra det danske «Cancerregister» er det sett en økning i risiko for ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom) i pasienter med høy kumulativ dose av hydroklorotiazid (HCTZ).

Fotosensitiserende effekter av HCTZ kan virke som en mulig mekanisme for ikke-melanom hudkreft.

Pasienter som tar HCTZ bør informeres om risikoen for ikke-melanom hudkreft, samt rådes til å sjekke huden sin regelmessig for nye lesjoner, og raskt ta kontakt med lege ved mistenksomme hudforandringer. Forebyggende tiltak er begrenset eksponering for sol og ultrafiolett stråling (UV). Ved eksponering for sol og UV, bør pasienten informeres om å bruke tilstrekkelig beskyttelse for å minimere risikoen for hudkreft⁴. Mistenksomme hudforandringer bør undersøkes umiddelbart, om nødvendig med histologiske undersøkelser av biopsier. Hos pasienter med ikke-melanom hudkreft i anamnesen bør forskrivning av HCTZ revurderes (se også pkt. 4.8).

4.8. Bivirkninger

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)⁵

Frekvens "ikke kjent": Ikke-melanom hudkreft (basalcellekarsinom og epitelcellekarsinom)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft (se også pkt. 4.4 og 5.1).

5.1. Farmakodynamiske egenskaper

Ikke-melanom hudkreft: Basert på tilgjengelig data fra epidemiologiske studier, er det sett en sammenheng mellom bruk av HCTZ i høye kumulative doser og forekomst av ikke-melanom hudkreft. En studie omfattet en populasjon bestående av 71 533 tilfeller av basalcellekarsinom (BCC) og 8629 tilfeller av epitelcellekarsinom (SCC). Begge gruppene ble sammenlignet med henholdsvis 1 430 833 og 172 462 befolkningskontroller. Høy bruk av HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativ dose) ble assosiert med justert odds ratio (OR) på 1,29 (95 % KI: 1,23-1,35) for BCC og 3,98 (95 % KI: 3,68-4,31)⁶ for SCC.

⁴ 'ikke-melanom hudkreft' was replaced by 'hudkreft'.

⁵ MedDRA SOC updated as per current terminology.

⁶ Missing figures in the translation initially published on 1 October 2018.

En klar sammenheng i kumulativ doserespons ble observert for både BCC og SCC⁷. En annen studie viste en mulig sammenheng mellom leppekreft (SCC) og eksponering for HCTZ: 633 tilfeller av leppekreft ble sammenlignet med 63 067 befolkningskontroller ved bruk av en parvis matching strategi. Studien demonstrerte at risikoen økte med økende kumulativ dose, med en justert OR på 2,1 (95 % KI: 1,7-2,6), økende til OR på 3,9 (3,0-4,9) ved høy bruk (~25 000 mg) og OR på 7,7 (5,7-10,5) for den høyeste kumulative dosen (~100 000 mg) (se også pkt. 4.4).

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker X

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege <eller> <, > <apotek> <eller sykepleier> før du bruker X.

- dersom du har hatt hudkreft eller hvis du utvikler uventete hudforandringer under behandlingen. Behandling med hydroklorotiazid, særlig ved høye doser over en lengre periode, kan øke risikoen for enkelte typer hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft). Beskytt huden din mot sollys og ultrafiolett (UV)-stråling mens du <tar> <bruker> X.

4. Mulige bivirkninger

Frekvens "ikke kjent": Hud- og leppekreft (ikke-melanom hudkreft)

6. Ipilimumab – Gastrointestinal cytomegalovirusinfeksjon (EPITT nr. 19207)

Preparatomtale

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Immunrelaterte gastrointestinale reaksjoner

[...]

Pasienter skal følges opp iht. gastrointestinale tegn og symptomer som kan indikere immunrelatert kolitt eller gastrointestinal perforasjon. Klinisk manifestasjon kan inkludere diaré, økt avføringsfrekvens, abdominalsmerter eller hematokesi med eller uten feber. ~~Diareé eller kolitt som oppstår etter oppstart av ipilimumab skal umiddelbart undersøkes for å ekskludere infeksjøs eller annen alternativ etiologi.~~ I kliniske studier var immunrelatert kolitt assosiert med tegn på mukosal inflammasjon, med eller uten ulcerasjon, og lymfocytisk og nøytrofil infiltrasjon. Etter markedsføring er det rapportert om tilfeller av cytomegalovirus (CMV)-infeksjoner/reakivering hos pasienter med kortikosteroid-refraktær immunrelatert kolitt. Ved diaré eller kolitt bør avføringen undersøkes for å ekskludere infeksjøs eller annen alternativ etiologi.

[...]

Erfaring fra kliniske studier vedrørende behandling av kortikosteroid-refraktær diaré eller kolitt er begrenset. ~~Midlertidig kan tilleggshandling med av et annet immunsuppressivt middel til kortikosteroidregimet vurderes.~~ bør vurderes ved kortikosteroid-refraktær immunrelatert kolitt dersom andre årsaker er utelukket (inkludert cytomegalovirus (CMV)-infeksjon/reakivering vurdert med viral PCR av biopsi, og annen viral, bakteriell eller parasittær etiologi). I kliniske studier ble en enkeltdose med infliksimab 5 mg/kg lagt til, med mindre det var kontraindisert. Infliksimab skal ikke brukes dersom gastrointestinal perforasjon eller sepsis mistenkes. (Se preparatomtalen for infliksimab).

⁷ Missing sentence in the translation initially published on 1 October 2018.