



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 October 2018¹
EMA/PRAC/621116/2018
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nuovo testo delle informazioni sul prodotto – Estratti dalle raccomandazioni del PRAC in merito ai segnali

Adottato nella riunione del PRAC del 3-6 settembre 2018

Il testo relativo alle informazioni sul prodotto contenuto in questo documento è estratto dal documento intitolato "Raccomandazioni del PRAC in merito a segnali", che contiene l'intero testo delle raccomandazioni del PRAC per l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto, insieme ad alcuni orientamenti generali sulla gestione dei segnali. Il documento è disponibile [qui](#) (soltanto in lingua inglese).

Il nuovo testo da aggiungere alle informazioni sul prodotto è sottolineato. Il testo attuale da cancellare è ~~barrato~~.

1. Alemtuzumab – Infezione da citomegalovirus (EPITT n. 19193)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni

[...]

Sono state segnalate infezioni da citomegalovirus (CMV), inclusi casi di riattivazione del CMV in pazienti trattati con LEMTRADA. La maggior parte dei casi si è verificata nei due mesi successivi all'inizio del trattamento con alemtuzumab. Prima dell'inizio della terapia, potrebbe essere considerato lo stato del sistema immunitario (sierologia) secondo le linee guida locali.

4.8. Effetti indesiderati

Tabella 1

Infezioni ed infestazioni: infezione da citomegalovirus - frequenza non comune

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



Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere LEMTRADA

Avvertenze e precauzioni

Infezioni

[...]

Sono state segnalate infezioni dovute a un virus denominato **citomegalovirus** in pazienti trattati con LEMTRADA. La maggior parte dei casi si è verificata nei due mesi successivi all'inizio del trattamento con alemtuzumab. Informi immediatamente il medico se dovesse riscontrare sintomi di infezione quali febbre e ghiandole ingrossate.

4. Possibili effetti indesiderati

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

Infezioni: [...], infezione da citomegalovirus

2. Dimetilfumarato (Tecfidera) – Porpora trombocitopenica immune e trombocitopenia (EPITT n. 19192)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.8. Effetti indesiderati

Tabella delle reazioni avverse

Patologie del sistema emolinfopoietico

Frequenza "non comune": Trombocitopenia

Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati

Effetti indesiderati non comuni

Possono interessare *fino a 1 persona su 100*:

- riduzione delle piastrine nel sangue

3. Duloxetina – Malattia polmonare interstiziale (EPITT n. 19175)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.8. Effetti indesiderati

Tabella delle reazioni avverse

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Frequenza “rara”: Malattia polmonare interstiziale^X

^XFrequenza stimata in base a studi clinici controllati con placebo

e

Frequenza “rara”: Polmonite eosinofila^Y

^YFrequenza delle reazioni avverse segnalate stimata in base alla sorveglianza dopo l'immissione in commercio; non osservate in studi clinici controllati con placebo.

Foglio illustrativo

4. Possibili effetti indesiderati

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000)

[...]

Tosse, respiro sibilante e respiro affannoso eventualmente accompagnati da febbre

4. Fluorochinoloni per uso sistemico e per via inalatoria² – Aneurisma e dissezione dell'aorta (EPITT n. 18651)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta dopo l'assunzione di fluorochinoloni, specialmente nella popolazione anziana.

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

² Ciprofloxacina; flumequina; levofloxacina; lomefloxacina; moxifloxacina; norfloxacina; ofloxacina; pefloxacina; prulifloxacina; rufloxacina.

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere [prodotto]

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere [prodotto]:

[...]

- se le è stato diagnosticato un aumento delle dimensioni o "ingrossamento" di un grande vaso sanguigno (aneurisma dell'aorta o aneurisma periferico di un grande vaso sanguigno).

- se ha già subito in precedenza episodi di dissezione dell'aorta (una lacerazione della parete dell'aorta).

- se ha precedenti familiari di aneurisma dell'aorta, di dissezione dell'aorta o di altri fattori di rischio o condizioni predisponenti (ad esempio patologie del tessuto connettivo quali la sindrome di Marfan, la sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, o se è affetto da patologie vascolari quali l'arterite di Takayasu, l'arterite a cellule giganti, la sindrome di Behcet, pressione del sangue elevata o aterosclerosi nota).

[...]

Se avverte un dolore improvviso all'addome, al petto, o alla schiena, si rechi immediatamente al pronto soccorso.

5. Idroclorotiazide - Cancro della pelle (EPITT n. 19138)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma(NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

4.8. Effetti indesiderati

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Frequenza "non nota": cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50\,000$ mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (*risk-set sampling*). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere X

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico <o> <al farmacista> <o all'infermiere> prima di <prendere> <usare> X

- se ha avuto in passato il cancro della pelle o se sta sviluppando una lesione della pelle imprevista durante il trattamento. Il trattamento con idroclorotiazide, in particolare un utilizzo a lungo termine con dosi elevate, può aumentare il rischio di alcuni tipi di cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma). Protegga la sua pelle dall'esposizione al sole e ai raggi UV durante <l'assunzione> <l'utilizzo> di X

4. Possibili effetti indesiderati

Frequenza "non nota": cancro della pelle e delle labbra (cancro della pelle non melanoma)

6. Ipilimumab – Infezione gastrointestinale da citomegalovirus (EPITT n. 19207)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni

Reazioni gastrointestinali immuno-correlate:

[...]

I pazienti devono essere monitorati per individuare segni e sintomi gastrointestinali che potrebbero essere indicativi di una colite immuno-correlata o di una perforazione gastrointestinale. La presentazione clinica può comprendere diarrea, aumento della frequenza dei movimenti intestinali, dolore addominale o ematochezia, con o senza febbre. ~~La diarrea o la colite che si manifestano dopo l'inizio del trattamento con ipilimumab devono essere valutate immediatamente per escludere infezioni o altre eziologie alternative.~~ Negli studi clinici, la colite immuno-correlata è stata associata ad evidenze di infiammazione delle mucose, con o senza ulcerazioni, e di infiltrazione di linfociti e neutrofili. Durante la sorveglianza post-marketing sono stati segnalati casi di infezione/riattivazione da citomegalovirus (CMV) in pazienti affetti da colite immuno-correlata refrattaria ai corticosteroidi . Se si manifestano diarrea o colite, per escludere infezioni o altre eziologie alternative, occorre eseguire l'esame delle feci.

[...]

L'esperienza degli studi clinici sulla gestione della diarrea o della colite refrattarie ai corticosteroidi è limitata. ~~Tuttavia, è possibile considerare~~ Occorre considerare l'aggiunta di un agente immunosoppressivo alternativo al regime a base di corticosteroidi nel trattamento della colite immuno-correlata refrattaria ai cortisteroidi se si escludono altre cause (tra cui l'infezione/la riattivazione da citomegalovirus (CMV) valutata con PCR virale durante una biopsia e altre eziologie virali, batteriche e parassitarie). Negli studi clinici, a meno di controindicazioni, è stata aggiunta una singola dose di 5 mg/kg di infliximab. Infliximab non deve essere utilizzato in caso di sospetta perforazione gastrointestinale o sepsi (vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto di infliximab).