



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020¹
EMA/PRAC/227788/2020 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Novo besedilo informacij o zdravilu – izvlečki iz priporočil odbora PRAC o signalih

Sprejeto na seji odbora PRAC od 14. do 17. aprila 2020

Besedilo informacij o zdravilu v tem dokumentu izvira iz dokumenta z naslovom „Priporočila odbora PRAC o signalih“, ki vsebuje celotno besedilo priporočil odbora PRAC za posodobitev informacij o zdravilu in nekatere splošne napotke za obdelavo signalov. Dokument je na voljo [tukaj](#) (samo v angleščini).

Novo besedilo, ki ga je treba dodati v informacije o zdravilu, je podčrtano. Trenutno besedilo, ki ga je treba izbrisati, je ~~prečrtano~~.

1. Andeksanet alfa – napačni rezultati testa stopnje aktivnosti proti faktorju Xa (št. EPITT 19493)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Omejitve uporabe

[...]

~~Čeprav se vedno bolj priporoča ugotavljanje aktivnosti proti Fxa v nujnih situacijah, priporočila za prilagojeno odmerjanje andeksaneta alfa niso na voljo. Zato mora spremljanje med zdravljenjem mora v glavnem temeljiti na kliničnih parametrih, ki kažejo na ustreznost odziva (npr. doseganje hemostaze), pomanjkanje učinkovitosti (npr. ponovna krvavitev) in neželene dogodke (npr. tromboembolične dogodke). Spremljanje med zdravljenjem z andeksanetom alfa ne sme temeljiti na aktivnosti proti FXa. Komercialni testi aktivnosti proti FXa so neprimerni za merjenje aktivnosti proti FXa po dajanju andeksaneta alfa, saj ti testi pokažejo napačno zvišane stopnje aktivnosti proti FXa in tako povzročijo precejšnje podcenjevanje odprave aktivnosti proti FXA, ki jo povzroča andeksanet alfa.~~

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

² The Slovenian translation of the insulin package leaflet was aligned with the English original text on 29 June 2020 (see pages 5 and 6).



[...]

5.1. Farmakodinamične lastnosti

[...]

Farmakodinamični učinki

Učinke andeksaneta alfa je mogoče meriti s farmakodinamičnimi označevalci, vključno z aktivnostjo proti FXa s prosto frakcijo razpoložljivega zaviralca FXa ter obnovo tvorbe trombina.

~~Aktivnost proti FXa šibko korelira s klinično učinkovitostjo in varnostjo, zaradi česar ni primerna smernica za odmerjanje (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Komercialni testi aktivnosti proti FXa so neprimerni za merjenje aktivnosti proti FXa po dajanju andeksaneta alfa. Zaradi reverzibilne vezave andeksaneta alfa na zaviralec FXa močno redčenje vzorca, ki se trenutno uporablja pri teh testih, vodi do disociacije zaviralca od andeksaneta alfa, kar privede do zaznavanja napačno zvišane stopnje aktivnosti proti FXa in tako povzroči precejšnje podcenjevanje odprave aktivnosti proti FXa, ki jo povzroča andeksanet alfa.~~

V prospektivni, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji razpona odmerkov pri zdravih prostovoljcih so z modificiranimi testi, ki niso komercialno na voljo, določili odmerek in shemo odmerjanja andeksaneta alfa, potrebna za odpravo aktivnosti proti FXa in obnovo tvorbe trombina pri zaviralcih FXa (apiksaban ali rivaroksaban).

2. Ibuprofen, ketoprofen in fiksne kombinacije za sistemsko uporabo – resna poslabšanja okužb (št. EPITT 19415)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Za lajšanje simptomov je treba uporabljati najmanjši učinkoviti odmerek najkrajši možni čas (glejte poglavje 4.4).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Prikritje simptomov osnovnih okužb

Zdravilo [ime zdravila] lahko prikrije simptome okužbe, kar lahko privede do zapoznele uvedbe ustreznega zdravljenja in s tem do poslabšanja izida okužbe. To so opazili pri zunajbolnišnični pljučnici in bakterijskih zapletih noric. Kadar se zdravilo [ime zdravila] daje zaradi zvišane telesne temperature ali za lajšanje bolečine, povezanih z okužbo, se svetuje spremljanje okužbe. V nebolnišničnem okolju se mora bolnik v primeru vztrajanja ali poslabšanja simptomov posvetovati z zdravnikom.

Navodilo za uporabo

2. Opozorila in previdnostni ukrepi

S farmacevtom ali zdravnikom se posvetujte, če:

[...] imate okužbo – glejte spodnji naslov „Okužbe“.

[...]

Okužbe

Zdravilo [ime zdravila] lahko prikrije znake okužbe, kot sta zvišana telesna temperatura in bolečina. Zato je mogoče, da se zaradi zdravila [ime zdravila] lahko odloži ustrezno zdravljenje okužbe, kar lahko privede do povečanega tveganja za zaplete. To so opazili pri pljučnici, ki jo povzročajo bakterije, in pri bakterijskih kožnih okužbah, povezanih z noricami. Če jemljete to zdravilo, ko imate okužbo, in vaši simptomi vztrajajo ali se poslabšajo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

3. Kako uporabljati zdravilo [ime zdravila]

Za lajšanje simptomov je treba uporabljati najmanjši učinkoviti odmerek najkrajši možni čas. Če imate okužbo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, če simptomi (kot sta zvišana telesna temperatura in bolečina) vztrajajo ali se poslabšajo (glejte poglavje 2).

3. Idelalizib – reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)(št. EPITT 19500)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hude kožne reakcije Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza

Pri zdravljenju z idelalizibom so se pojavili poročali se o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS), in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) s smrtnimi izidi, ko so idelalizib. Poročali so o primerih SJS in TEN s smrtnimi izidi, ko so idelalizib dajali sočasno z drugimi zdravili, povezanimi s tema sindromoma. Pri sumu na SJS, ali TEN ali DRESS je treba idelalizib nemudoma ukiniti prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti.

4.8. Neželeni učinki

Preglednica 2: Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri osebah s hematološkimi malignostmi, ki so dobivali idelalizib, in v obdobju trženja zdravila

Neželeni učinek	Katera koli stopnja	≥ 3. stopnja
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		
<u>reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)****</u>	<u>neznana pogostnost</u>	<u>ni relevantno</u>

**** opaženo v obdobju trženja zdravila

Hude kožne reakcije Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4)

Redko se poročali so o primerih SJS, in TEN in DRESS, ko so idelalizib dajali sočasno z drugimi zdravili, povezanimi s temi sindromi tema sindromoma (bendamustin, rituksimab, alopurinol, in amoksicilin in sulfametoksazol/trimetoprim). [...]

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Opozorila in previdnostni ukrepi

~~...V povezavi z zdravljenjem z idelalizibom so Pporočali se o stanjih s hudimi kožnimi mehurji, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo ter reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), pri nekaterih ljudeh, ki so prejeli zdravilo Zydelig sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo ta življenjsko ogrožajoča stanja. Če opazite katerega koli izmed simptomov, opisanih v poglavju 4, nemudoma prenehajte uporabljati idelalizib in poiščite zdravniško pomoč. Mehurji se lahko pojavijo tudi na ustni sluznici, spolovilih in/ali luščenje kože lahko povzroči resno okužbo.~~

Takoj povejte zdravniku:

- [...]
- če imate otekle in mehurjasto ustno sluznico, grlo, nos, spolovila in/ali oči

4. Možni neželeni učinki

PRENEHAJTE jemati zdravilo Zydelig in takoj poiščite zdravniško pomoč, če se pojavi kar koli od naslednjega:

- rdečkaste zaplate na trupu, majhne, zamejene spremembe kožne barve, pogosto z mehurji na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred temi resnimi kožnimi izpuščaji se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).
- razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (sindrom DRESS ali sindrom preobčutljivosti na zdravilo).
- ~~— pordela ali mehurjasta koža,~~
- ~~— otekla in mehurjasta ustna sluznica, spolovila in/ali oči.~~

4. Insulin³ – kožna amiloidoza (št. EPITT 19499)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

[...]

Zdravilo [ime zdravila] se daje subkutano z injekcijo v trebušno steno, stegno, nadlaket, deltoidni predel ali glutealni predel. Znotraj istega predela je treba mesta injiciranja vedno menjavati, da se zmanjša tveganje za lipodistrofijo in kožno amiloidozo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

³ Nanaša se na vsa zdravila, ki vsebujejo insulin.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike je treba poučiti, naj nenehno menjavajo mesto injiciranja, da se zmanjša tveganje za pojav lipodistrofije in kožne amiloidoze. Po injiciranju insulina na mesta, kjer se pojavijo ti učinki, obstaja potencialno tveganje za zapoznelo absorpcijo insulina in poslabšan glikemični nadzor. Poročali so, da nenadna sprememba mesta injiciranja na neprizadeto območje privede do hipoglikemije. Po menjavi mesta injiciranja se priporoča spremljanje glukoze v krvi, v pošte v pa pride tudi prilagoditev odmerkov antidiabetičnih zdravil.

4.8. Neželeni učinki

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: Kožna amiloidoza

Opis izbranih neželenih učinkov

~~Lipodistrofija~~ Bolezni kože in podkožja:

Na mestu injiciranja se lahko pojavita lipodistrofija in kožna amiloidoza in upočasnita lokalno absorpcijo insulina. Stalno menjavanje mesta injiciranja znotraj določenega predela injiciranja lahko pripomore k zmanjšanju ali preprečevanju teh učinkov (glejte poglavje 4.4).

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo [ime zdravila]

Kožne spremembe na mestu injiciranja:

Mesto injiciranja je treba menjavati, da se preprečijo kožne spremembe, kot so podkožne zatrdline. Insulin morda ne bo učinkoval zelo dobro, če ga injicirate v predel z zatrdlino (glejte Kako uporabljati zdravilo [ime zdravila]). Obrnite se na zdravnika, če si zdravilo trenutno injicirate v predel z zatrdlino, preden si ga začnete injicirati v drug predel. Zdravnik vam bo morda naročil, da si skrbneje preverjate sladkor v krvi in da si prilagodite odmerek insulina ali drugih antidiabetičnih zdravil.

4. Možni neželeni učinki

Kožne spremembe na mestu injiciranja:

Če si insulin prepogosto injicirate na isto mesto, se maščobno tkivo lahko skrči (lipoatrofija⁴) ali zadebeli (lipohipertrofija). Podkožne zatrdline lahko nastanejo tudi zaradi kopičenja beljakovine, imenovane amiloid (kožna amiloidoza). Insulin morda ne bo učinkoval zelo dobro, če ga injicirate v predel z zatrdlino. Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja, da preprečite tovrstne kožne spremembe.

Če je tveganje za lipodistrofijo v poglavju 4 navodila za uporabo navedeno s pogostnostjo, ki se razlikuje od zgoraj navedene pogostnosti za kožno amiloidozo, se predlaga naslednja posodobitev:

4. Možni neželeni učinki

[...]

⁴ »Lipodistrofija« was replaced by »lipoatrofija« on 29 June 2020 as per the English original text.

Med drugimi neželenimi učinki so:

[...]

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

Spremembe pod kožo, kjer uporabljate injekcijo (lipodistrofija):

Kožne spremembe na mestu injiciranja:

Če si insulin prepogosto injicirate na isto mesto, se maščobno tkivo lahko skrči (lipoatrofija⁵) ali zadebeli (lipohipertrofija) (*lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov*). Podkožne zatrdline lahko nastanejo tudi zaradi kopičenja beljakovine, imenovane amiloid (kožna amiloidoza; pogostnost njenega pojavljanja ni znana). Insulin morda ne bo učinkoval zelo dobro, če ga injicirate v predel z zatrdlino. Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja, da preprečite tovrstne kožne spremembe.

Med drugimi neželenimi učinki so:

[...]

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

[...]

⁵ »Lipodistrofija« was replaced by »lipoatrofija« on 29 June 2020 as per the English original text.