



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020¹
EMA/PRAC/227794/2020
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Νέα διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος - Αποσπάσματα από τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις ενδείξεις

Εγκρίθηκαν κατά τη συνεδρίαση της PRAC στις 14-17 Απριλίου 2020

Η διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος που περιλαμβάνεται στο παρόν έγγραφο προέρχεται από το έγγραφο με τίτλο «Συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις ενδείξεις», το οποίο περιέχει ολόκληρο το κείμενο των συστάσεων της PRAC σχετικά με την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος, καθώς και ορισμένες γενικές οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό των ενδείξεων. Διατίθεται επίσης [εδώ](#) (μόνο στην αγγλική γλώσσα).

Το νέο κείμενο που προστίθεται στις πληροφορίες του προϊόντος είναι υπογραμμισμένο. Το υφιστάμενο κείμενο που διαγράφεται επισημαίνεται με ~~διακριτή γραφή~~.

1. Andexanet alfa – Εσφαλμένα αποτελέσματα δοκιμών για τα επίπεδα της αντι-FXa δραστηριότητας (EPITT αριθ. 19493)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Περιορισμοί χρήσης

[...]

Αν και ο καθορισμός της αντι-FXa δραστηριότητας σε καταστάσεις έκτακτης ανάγκης συνιστάται όλο και περισσότερο, δεν υπάρχει καμία σύσταση για προσαρμοσμένη δοσολογία του andexanet alfa. Ως εκ τούτου, η παρακολούθηση της αγωγής θα πρέπει να βασίζεται κατά κύριο λόγο στις κλινικές παραμέτρους που υποδεικνύουν την κατάλληλη ανταπόκριση (δηλ. την επίτευξη αιμόστασης), την απουσία αποτελεσματικότητας (δηλ. την επανεμφάνιση αιμορραγίας) και τις ανεπιθύμητες ενέργειες (δηλ. τα θρομβοεμβολικά επεισόδια). Η παρακολούθηση της αγωγής με andexanet alfa δεν θα πρέπει να

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



βασίζεται στην αντι-FXa δραστηριότητα. Οι εμπορικές δοκιμές της anti-FXa δραστηριότητας είναι ακατάλληλες για τη μέτρηση της αντι-FXa δραστηριότητας κατόπιν της χορήγησης του andexanet alfa, καθώς οι δοκιμές αυτές οδηγούν σε εσφαλμένα αυξημένα επίπεδα αντι-FXa δραστηριότητας, προκαλώντας έτσι σημαντική υποτίμηση της δραστηριότητας αναστροφής δράσης του andexanet alfa.

[...]

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

[...]

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Οι επιδράσεις του andexanet alfa μπορούν να μετρηθούν μέσω φαρμακοδυναμικών δεικτών, συμπεριλαμβανομένου ~~συμπεριλαμβανομένων~~ της αντι-FXa δραστηριότητας και του ελεύθερου κλάσματος του διαθέσιμου αναστολέα του FXa, καθώς και μέσω της αποκατάστασης της παραγωγής θρομβίνης.

Η αντι-FXa δραστηριότητα συσχετίζεται ελάχιστα με την κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, καθιστώντας την ακατάλληλη για δοσολογική καθοδήγηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Οι εμπορικές δοκιμές της αντι-FXa δραστηριότητας είναι ακατάλληλες για τη μέτρηση της αντι-FXa δραστηριότητας κατόπιν της χορήγησης του andexanet alfa. Λόγω της αναστρέψιμης δέσμευσης του andexanet alfa στον αναστολέα FXa, η υψηλή αραιώση δείγματος που χρησιμοποιείται επί του παρόντος σε αυτές τις δοκιμές οδηγεί σε αποσύνδεση του αναστολέα από το andexanet alfa, με αποτέλεσμα την ανίχνευση εσφαλμένα αυξημένων επιπέδων anti-FXa δραστηριότητας, προκαλώντας έτσι σημαντική υποτίμηση της δραστηριότητας αναστροφής δράσης του andexanet alfa.

Σε προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες κυμαινόμενης δόσης που διενεργήθηκαν σε υγιείς συμμετέχοντες, καθορίστηκαν η δόση και το δοσολογικό σχήμα του andexanet alfa που απαιτούνται για την αναστροφή της αντι-FXa δραστηριότητας και την αποκατάσταση της παραγωγής θρομβίνης για τους αναστολείς του FXa (απιξαμπάνη ή ριβαροξαμπάνη) με τροποποιημένες μελέτες που δεν είναι διαθέσιμες εμπορικά.

2. Ιβουπροφαίνη, κετοπροφαίνη και συνδυασμοί σταθερής δόσης για συστηματική χρήση - Σοβαρή επιδείνωση λοιμώξεων (ΕΡΙΤΤ αριθ. 19415)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κατώτερη ενεργός δόση για τη μικρότερη διάρκεια που είναι απαραίτητη για την ανακούφιση από τα συμπτώματα (βλ. ενότητα 4.4).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Απόκρυψη συμπτωμάτων υποκείμενων λοιμώξεων

Το [ονομασία προϊόντος] μπορεί να αποκρύψει συμπτώματα λοίμωξης, οδηγώντας ενδεχομένως σε καθυστερημένη έναρξη της κατάλληλης αγωγής και, επομένως, επιδεινώνοντας την έκβαση της λοίμωξης. Αυτό έχει παρατηρηθεί σε περιστατικά βακτηριακής πνευμονίας της κοινότητας και βακτηριακών επιπλοκών της ανεμευλογιάς. Όταν το [ονομασία προϊόντος] χορηγείται για την

ανακούφιση από τον πυρετό ή τον πόνο σε σχέση με λοίμωξη, συνιστάται η παρακολούθηση της λοίμωξης. Σε μη νοσοκομειακά περιβάλλοντα, ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί γιατρό, εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον φαρμακοποιό ή τον γιατρό σας εάν:

[...] έχετε λοίμωξη - ανατρέξτε στην ενότητα «Λοιμώξεις» παρακάτω.

[...]

Λοιμώξεις

Το [ονομασία προϊόντος] μπορεί να αποκρύψει ενδείξεις λοιμώξεων, όπως πυρετό και πόνο. Είναι επομένως πιθανό το [ονομασία προϊόντος] να καθυστερήσει την κατάλληλη αγωγή για τη λοίμωξη, γεγονός που μπορεί να επιφέρει αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών. Αυτό έχει παρατηρηθεί σε περιστατικά πνευμονίας προκαλούμενης από βακτήρια και βακτηριακών δερματικών λοιμώξεων που σχετίζονται με την ανεμυελογιά. Εάν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο ενώ έχετε λοίμωξη και τα συμπτώματα της λοίμωξης επιμένουν ή επιδεινώνονται, συμβουλευτείτε αμέσως γιατρό.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το [ονομασία προϊόντος]

Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κατώτερη ενεργός δόση για τη μικρότερη διάρκεια που είναι απαραίτητη για την ανακούφιση από τα συμπτώματα. Εάν έχετε λοίμωξη και τα συμπτώματα (όπως πυρετός ή πόνος) επιμένουν ή επιδεινώνονται (βλ. ενότητα 2), συμβουλευτείτε αμέσως γιατρό.

3. Ιδεαλισίμπη - αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS)(EPITT αριθ. 19500)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

~~Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις-σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση~~

~~Περισσότερα-Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS) με θανατηφόρα έκβαση έχουν αναφερθεί παρατηρήθηκαν με τη χορήγηση ιδεαλισίμπης. Περισσότερα σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) αναφέρθηκαν κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιδεαλισίμπης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με τα εν λόγω σύνδρομα. Σε περίπτωση υπόνοιας συνδρόμου SJS, ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) ή αντίδρασης στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS), η χρήση της ιδεαλισίμπης πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής να λαμβάνει κατάλληλη θεραπεία.~~

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που έλαβαν ιδεαλισίμπη, καθώς και μετεγκριτικά

Αντίδραση	Οποιοσδήποτε βαθμός	Βαθμός ≥ 3
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>		
<u>Αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS)</u>	<u>Άγνωστο</u>	<u>Άνευ αντικειμένου</u>

**** παρατηρήθηκε σε μετεγκριτικά δεδομένα

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις-σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (βλ. παράγραφο 4.4)

~~Σπανίως~~, Περιστατικά συνδρόμου SJS, και τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης (TEN) και αντίδρασης στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS) παρατηρήθηκαν κατά τη συγχορήγηση ιδεαλισίμπης και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με τα εν λόγω σύνδρομα (βενδαμουςτίνη, ριτουξιμάμπη, αλλοπουρινόλη, και αμοξυκιλλίνη και σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη). [...]

Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [ονομασία προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

~~...Με τη θεραπεία ιδεαλισίμπης έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές παθήσεις φλυκταίνωσης, μεταξύ των οποίων σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση, καθώς και αντίδραση στο φάρμακο με συμπτώματα ηωσινοφιλίας και συστημικού συνδρόμου (DRESS) σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν Zydelig σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν αυτές τις δυνητικά απειλητικές για τη ζωή παθήσεις. Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που περιγράφονται στην παράγραφο 4, σταματήστε τη χρήση της ιδεαλισίμπης και αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια. Η φλυκταίνωση μπορεί να παρατηρείται επίσης στο εσωτερικό του στόματος ή/και των γεννητικών οργάνων. Το ξεφλούδισμα του δέρματος μπορεί να προκαλέσει σοβαρή λοίμωξη.~~

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας:

- [...]
- εάν παρατηρήσετε οίδημα και φλυκταίνωση στο εσωτερικό του στόματος, στον φάρυγγα, στη μύτη, στα γεννητικά όργανα, ή/και στα μάτια

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ να παίρνετε το Zydelig και αναζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- Κοκκινωπές πλάκες στον κορμό, μικρές αλλαγές στο χρώμα του δέρματος, συχνά με φλύκταινες στο κέντρο, αποφολίδωση του δέρματος, έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά

όργανα και τα μάτια. Αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα μπορεί να εκδηλώνονται μετά από πυρετό και γριπώδη συμπτώματα (σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση).

- Γενικευμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος και διογκωμένοι λεμφαδένες (σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο).
- Ερυθρότητα και φλυκταίνωση του δέρματος
- Οίδημα και φλυκταίνωση στο εσωτερικό του στόματος, στα γεννητικά όργανα ή/και στα μάτια

4. Ινσουλίνη² – Δερματική αμυλοείδωση (ΕΡΙΤΤ αριθ 19499)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης

[...]

Το [ονομασία προϊόντος] χορηγείται με υποδόρια ένεση στο κοιλιακό τοίχωμα, στον μηρό, στο άνω τμήμα του βραχίονα, στη δελτοειδή περιοχή ή στην γλουτιαία περιοχή. Τα σημεία χορήγησης της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται συνεχώς εντός της ίδιας περιοχής για τον περιορισμό του κινδύνου λιποδυστροφίας και δερματικής αμυλοείδωσης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες σχετικά με τη διαρκή εναλλαγή των σημείων χορήγησης της ένεσης για τον περιορισμό του κινδύνου λιποδυστροφίας και δερματικής αμυλοείδωσης. Σε περίπτωση χορήγησης της ινσουλίνης σε σημεία που εμφανίζουν τις εν λόγω αντιδράσεις υπάρχει κίνδυνος καθυστερημένης απορρόφησης ινσουλίνης και επιδείνωσης του γλυκαιμικού ελέγχου. Σύμφωνα με αναφορές, η αιφνίδια αλλαγή του σημείου χορήγησης της ένεσης και η χορήγηση σε σημείο που δεν έχει επηρεαστεί είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Μετά την αλλαγή του σημείου χορήγησης της ένεσης, συνιστάται παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος, ενώ μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο τροποποίησης της δόσης της αντιδιαβητικής αγωγής.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνότητα «μη γνωστή»: Δερματική αμυλοείδωση

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λιποδυστροφία Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Η λιποδυστροφία και η δερματική αμυλοείδωση ενδέχεται να εμφανιστούν στο σημείο χορήγησης της ένεσης και να καθυστερήσουν την τοπική απορρόφηση της ινσουλίνης. Η διαρκής εναλλαγή των σημείων χορήγησης της ένεσης σε μια συγκεκριμένη περιοχή ενδέχεται να συμβάλλει στη μείωση ή πρόληψη των εν λόγω αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

² Αφορά όλα τα προϊόντα που περιέχουν ινσουλίνη.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

2.Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το [ονομασία προϊόντος]

Δερματικές αλλαγές στο σημείο χορήγησης της ένεσης:

Για την πρόληψη δερματικών αλλαγών, όπως ο σχηματισμός εξογκώματος κάτω από το δέρμα, το σημείο χορήγησης της ένεσης πρέπει να εναλλάσσεται. Η ινσουλίνη ενδέχεται να μην είναι αρκετά αποτελεσματική εάν ενίεται σε περιοχή με εξογκώματα (βλ. την παράγραφο Πώς να χρησιμοποιήσετε το [ονομασία προϊόντος]). Εάν το σημείο χορήγησης της ένεσης που χρησιμοποιείτε επί του παρόντος παρουσιάζει εξογκώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τις ενέσεις σε διαφορετική περιοχή. Ο γιατρός θα σας συμβουλεύσει να ελέγχετε πιο προσεκτικά τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας και να προσαρμόζετε τη δόση της ινσουλίνης ή όποιας άλλης αντιδιαβητικής αγωγής λαμβάνετε.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Δερματικές αλλαγές στο σημείο χορήγησης της ένεσης:

Εάν κάνετε την ένεση ινσουλίνης πολύ συχνά στο ίδιο μέρος, ο λιπώδης ιστός ενδέχεται να υποστεί συρρίκνωση (λιποατροφία) ή πάχυνση (λιποϋπερτροφία). Τα εξογκώματα κάτω από το δέρμα ενδέχεται να προκληθούν από συσσώρευση αμυλοειδούς πρωτεΐνης (δερματική αμυλοείδωση). Η ινσουλίνη ενδέχεται να μην είναι πολύ αποτελεσματική εάν η ένεση γίνεται σε περιοχή με εξογκώματα. Για να αποτρέψετε την εμφάνιση αυτών των δερματικών αλλαγών, συνιστάται να εναλλάσσετε κάθε φορά το σημείο χορήγησης της ένεσης.

Εάν η συχνότητα του κινδύνου λιποδυστροφίας στην παράγραφο 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης είναι διαφορετική από την προαναφερόμενη συχνότητα κινδύνου για τη δερματική αμυλοείδωση, προτείνεται η ακόλουθη επικαιροποίηση:

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

[...]

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

[...]

Όχι-συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

Αλλαγές κάτω από το δέρμα στο σημείο χορήγησης της ένεσης (λιποδυστροφία):

Δερματικές αλλαγές στο σημείο χορήγησης της ένεσης:

Εάν κάνετε ένεση ινσουλίνης πολύ συχνά στο ίδιο σημείο, ο λιπώδης ιστός μπορεί να υποστεί συρρίκνωση (λιποατροφία) ή πάχυνση (λιποϋπερτροφία) (ενδέχεται να εμφανιστεί σε έως 1 στα 100 άτομα). Εξογκώματα κάτω από το δέρμα ενδέχεται επίσης να σχηματισθούν από τη συσσώρευση μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται αμυλοειδές (δερματική αμυλοείδωση, η συχνότητα εμφάνισης αυτής της αντίδρασης δεν είναι γνωστή). Η ινσουλίνη ενδέχεται να μην είναι πολύ αποτελεσματική εάν η ένεση γίνεται σε περιοχή με εξογκώματα. Για να αποτρέψετε την εμφάνιση αυτών των δερματικών αλλαγών, συνιστάται να εναλλάσσετε κάθε φορά το σημείο χορήγησης της ένεσης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

[...]

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

[...]