



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020¹
EMA/PRAC/227797/2020 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Muutoksia valmistetietojen sanamuotoon – otteita PRAC:n signaaleja koskevista suosituksista

PRAC:n 14.–17. huhtikuuta 2020 antamat suositukset

Tässä asiakirjassa olevat valmistetietojen sanamuodot on otettu asiakirjasta, jonka otsikko on "PRAC recommendations on signals" ja joka sisältää valmistetietojen päivittämistä koskevien suositusten tekstin kokonaisuudessaan sekä joitakin yleisohjeita signaalien käsittelemiseen. Asiakirja on saatavilla [tässä](#) (vain englanniksi).

Valmistetietoihin lisättävä uusi teksti on [alleviivattu](#). Nykyinen teksti, joka on poistettava, on [yliviivattu](#).

1. Andeksaneetti alfa – virheellisiä testituloksia anti-FXa-aktiivisuuden arvoista (EPITT no 19493)

Valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Käytön rajoitukset

[...]

~~Vaikka enenevässä määrin suositellaan, että anti-FXa-aktiivisuus määritettäisiin hätätilanteissa, käytettävissä ei ole suositusta siitä, miten andeksaneetti alfa -annos muutetaan. Sen vuoksi hoidon seurannan pitää perustua pääasiassa kliinisiin parametreihin, jotka osoittavat asianmukaista vastetta (ts. hemostaasin saavuttaminen), tehon puutetta (ts. verenvuodon uusiutuminen) ja haittatapahtumia (ts. tromboemboliset tapahtumat). Andeksaneetti alfalla annetun hoidon seurannan ei tule perustua anti-FXa-aktiivisuuteen. Kaupalliset anti-FXa-aktiivisuutta määrittävät testit eivät sovellu anti-FXa-aktiivisuuden mittaamiseen andeksaneetti alfan antamisen jälkeen, koska näillä testeillä tulokseksi saatavat anti-FXa-aktiivisuuden arvot ovat virheellisesti liian korkeita, minkä vuoksi andeksaneetti alfan kumoava aktiivisuus arvioidaan merkittävästi liian pieneksi.~~

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

² The Finnish translation of the product information for insulin was amended on 9 September 2020 in line with the English original text (see page 5).



[...]

5.1. Farmakodynamiikka

[...]

Farmakodynaamiset vaikutukset

Andeksaneetti alfan vaikutuksen mittareina voidaan käyttää farmakodynaamisia markkereita, muun muassa ~~anti-FXa-aktiivisuus~~) ja käytettävissä olevan FXa:n estäjän vapaata fraktiota samoin kuin trombiinimuodostuksen palautumista.

~~Anti-FXa-aktiivisuus korreloi heikosti kliiniseen tehoon ja turvallisuuteen, minkä vuoksi se ei sovellu annostusohjeiden avuksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Kaupalliset anti-FXa-aktiivisuutta määrittävät testit eivät sovellu anti-FXa-aktiivisuuden mittaamiseen andeksaneetti alfan antamisen jälkeen. Koska andeksaneetti alfan sitoutuminen FXa:n estäjään on palautuvaa, näissä testeissä käytetty näytteen suuri laimennus johtaa siihen, että estäjä dissosioituu andeksaneetti alfa. Tämä puolestaan johtaa siihen, että anti-FXa-aktiivisuuden arvojen havaitaan kohoavan, mikä on virheellistä. Tämän vuoksi andeksaneetti alfan kumoava aktiivisuus arvioidaan merkittävästi liian pieneksi.~~

Terveillä tutkimushenkilöillä tehdyissä prospektiivisissa, satunnaistetuissa, lumekontrolloiduissa annostutkimuksissa määritettiin FXa:n estäjien (apiksabaani tai rivaroksabaani) anti-FXa-aktiivisuuden kumoamiseen ja trombiinimuodostuksen palauttamiseen tarvittava andeksaneetti alfan annos ja annostusohjelma muunnelluilla testeillä, jotka eivät ole kaupallisesti saatavilla.

2. Ibuprofeeni, ketoprofeeni ja kiinteäannoksiset yhdistelmät systeemiseen käyttöön – infektoiden vakava paheneminen (EPITT no 19415)

Valmisteyhteenveto

4.2. Annostus ja antotapa

Oireiden lievittämiseen on käytettävä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan (ks. kohta 4.4).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen

[Kauppanimi] voi peittää infektion oireita, jolloin asianmukaisen hoidon aloittaminen voi viivästyä, mikä pahentaa infektion seurauksia. Näin on havaittu tapahtuvan bakteeriperäisen sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen ja vesirokon bakteeriperäisten komplikaatioiden yhteydessä. Kun [kauppanimi]-valmistetta käytetään infektioon liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

Pakkausseloste

2. Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos

[...] sinulla on infektio – katso tarkempia tietoja jäljempänä kohdasta ”Infektiot”.

[...]

Infektiot

[Kauppanimi] voi peittää infektion merkkejä, joita ovat muun muassa kuume ja kipu. Siksi on mahdollista, että [kauppanimi] voi viivästyttää infektion asianmukaisen hoidon aloittamista, jolloin komplikaatioiden riski kasvaa. Näin on havaittu tapahtuvan bakteerien aiheuttaman keuhkokuumeen ja vesirokkoon liittyvien bakteeriperäisten ihoinfektioiden yhteydessä. Jos käytät tätä lääkettä silloin, kun sinulla on infektio, ja jos infektion oireet jatkuvat tai pahenevat, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

3. Miten [kauppanimi]-valmistetta käytetään?

Oireiden lievittämiseen on käytettävä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan. Jos sinulla on infektio, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos oireet (kuten kuume ja kipu) jatkuvat tai pahenevat (ks. kohta 2).

3. Idelalisibi – yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) (EPITT no 19500)

Valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vakavat ihoreaktiot Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi

~~Kuolemaan johtaneita~~ Idelalisibin käytön yhteydessä on ilmennyt Stevens-Johnsonin oireyhtymää, ja toksista epidermaalista nekrolyysiä sekä yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) tapauksia on ilmoitettu ilmenneen. ~~Kuolemaan johtaneita Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin tapauksia on ilmoitettu, kun idelalisibia annettiin samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka on liitetty näihin oireyhtymiin. Idelalisibin antaminen on lopetettava keskeytettävä~~ välittömästi, jos potilaalla epäillään Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä tai yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää, ja potilasta on hoidettava sen mukaisesti.

4.8. Haittavaikutukset

Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut lääkkeiden haittavaikutukset koehenkilöillä, joilla oli hematologisia maligniteetteja ja jotka saivat idelalisibia, ja markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

Haittavaikutukset	Kaikki asteet	Aste \geq 3
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>		
<u>Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)****</u>	<u>Tuntematon</u>	<u>Ei käytettävissä (NA)</u>

****Havaittu markkinoille tulon jälkeen saatujen tietojen perusteella

Vakavat ihoreaktiot Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4)

Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä sekä yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) on ilmennyt, ~~harvoin~~, kun idelalisibia on annettu samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa, jotka on liitetty näihin oireyhtymiin (bendamustiini, rituksimabi, allopurinoli ja amoksisilliini sekä sulfametoksatsoli/trimetopriimi). [...]

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [kauppanimi]-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

...Vaikeaa rakkulamuodostusta iholla sekä Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja yleisoireista eosinofiilistä oireyhtymää (DRESS) on ilmoitettu idelalisibihoidon yhteydessä. Joillakin potilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti Zydeliä sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttaneen näitä mahdollisesti hengenvaarallisia reaktioita. Lopeta idelalisibin käyttö ja hakeudu lääkäriin välittömästi, jos huomaat mitä tahansa kohdassa 4 kuvatuista oireista. Rakkuloita voi muodostua myös suun, sukupuolielinten ja/tai silmien limakalvoille. Ihon kuoriutuminen saattaa johtaa vakavaan infektiin.

Kerro lääkärille heti,

- [...]
- jos sinulla ilmenee turvotusta tai rakkuloita suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja/tai silmien limakalvoilla.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

LOPETA Zydelin ottaminen ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista:

- Punertavat läiskät keholla, pienet tarkkarajaiset ihonvärin muutokset, joiden keskellä on usein rakkuloita, ihon kuoriutuminen, suun, kurkun, nenän, sukupuolielinten ja silmien haavaumat. Näitä vakavia ihottumia voivat edeltää kuume ja flunssankaltaiset oireet (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- Laajalle levinnyt ihottuma, korkea kuume ja laajentuneet imusolmukkeet (yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) tai lääkeyliherkkysoireyhtymä).
- ~~ihon punoitus ja rakkuloita iholla~~
- ~~turvotus ja rakkuloita suun, sukupuolielinten ja/tai silmien limakalvoilla.~~

4. Insuliini³ – ihoamyloidoosi (EPITT no 19499)

Valmisteyhteenveto

4.2. Annostus ja antotapa

Antotapa

[...]

[Kauppanimi] pistetään ihon alle vatsanpeitteisiin, reiteen, olkavarteen, hartialihaksen alueelle tai pakaraan. Pistoskohtia on vaihdettava sovitun pistosalueen sisällä lipodystrofian ja ihoamyloidoosin vaaran pienentämiseksi (ks. kohta 4.4 ja 4.8).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita on ohjeistettava vuorottelemaan pistoskohtaa jatkuvasti lipodystrofian ja ihoamyloidoosin kehittymisen vaaran vähentämiseksi. Jos insuliinin pistämistä jatketaan niihin kohtiin, joilla esiintyy näitä muutoksia, on olemassa mahdollinen vaara, että insuliinin imeytyminen hidastuu ja verensokerin hallinta heikentyy. Injektiokohdan äkillisestä vaihtamisesta terveelle alueelle on ilmoitettu aiheutuvan hypoglykemiaa. Verensokerin seuranta suositellaan pistoskohdan vaihtamisen jälkeen, ja diabeteslääkkeiden annoksen muuttamista voidaan harkita.

4.8. Haittavaikutukset

Iho ja ihonalainen kudus

Yleisyys "tuntematon": Ihoamyloidoosi

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Lipodystrofia Iho ja ihonalainen kudus:

Lipodystrofiaa ja ihoamyloidoosia voi ilmaantua pistoskohtaan. Ne viivästyttävät insuliinin paikallista imeytymistä. Pistoskohdan jatkuva vuorottelu sovitulla pistosalueella saattaa vähentää tai ehkäistä näitä muutoksia (ks. kohta 4.4).

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [kauppanimi]-valmistetta

Ihomuutokset pistoskohdassa

Pistoskohtaa on vaihdettava jatkuvasti⁴ ihomuutosten, kuten ihonalaisten kyhmyjen, ehkäisemiseksi. Insuliini ei välttämättä tehoa hyvin, jos pistät sitä kyhmyiselle alueelle (ks. kohta Miten [kauppanimi]-valmistetta käytetään). Jos tällä hetkellä pistät insuliinia kyhmyiselle alueelle, keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin alat pistää sitä muualle. Lääkäri voi kehottaa sinua seuraamaan verensokeriarvoja nykyistä tiiviimmin ja muuttamaan insuliinin tai muiden diabeteslääkkeidesi annosta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Ihomuutokset pistoskohdassa

³ Koskee kaikkia insuliinia sisältäviä valmisteita.

⁴ "Pistoskohtaa on vaihdettava jatkuvasti" was missing in the translation initially published on 11 May 2020.

Jos pistät insuliinia liian usein samaan paikkaan, ihonalainen rasvakudos voi joko kutistua (lipoatrofia) tai paksuuntua (lipohypertrofia). Ihonalaisia kyhmyjä voi aiheuttaa myös amyloidi-nimisen proteiinin kertyminen (ihoamyloidoosi). Insuliini ei välttämättä tehoa hyvin, jos pistät sitä kyhmyiselle alueelle. Vaihda pistoskohtaa jokaisen pistoksen yhteydessä. Se auttaa ehkäisemään näitä ihomuutoksia.

Jos pakkausselosteen kohdassa 4 mainitun lipodystrofian riskin yleisyydeksi on merkitty jokin muu kuin edellä mainittu ihon amyloidoosin yleisyys, on syytä harkita seuraavaa päivitystä:

4. Mahdolliset haittavaikutukset

[...]

~~Muita haittavaikutuksia ovat:~~

[...]

~~Melko harvinaiset haittavaikutukset (joita saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):~~

~~Ihonalaiset muutokset siinä kohdassa, johon pistät insuliinia (lipodystrofia):~~

Ihomuutokset pistoskohdassa

Jos pistät insuliinia liian usein samaan paikkaan, ihonalainen rasvakudos voi kutistua (lipoatrofia) tai paksuuntua (lipohypertrofia) (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta): Ihonalaisia kyhmyjä voi aiheuttaa myös amyloidi-nimisen proteiinin kertyminen (ihoamyloidoosi, jonka yleisyys ei kuitenkaan ole tiedossa). Insuliini ei välttämättä tehoa hyvin, jos pistät sitä kyhmyiselle alueelle. Vaihda pistoskohtaa jokaisen pistoksen yhteydessä. Se auttaa ehkäisemään näitä ihomuutoksia.

Muita haittavaikutuksia ovat:

[...]

Melko harvinaiset (saattaa aiheutua enintään yhdelle potilaalle sadasta)

[...]