EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020[1]
EMA/PRAC/227784/2020 Corr[2]
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń

Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 14–17 kwietnia 2020 r.

Informacje o produkcie leczniczym, zawarte w niniejszym dokumencie, pochodzą z dokumentu zatytułowanego „Zalecenia PRAC dotyczące zgłoszeń", zawierającego pełną treść zaleceń PRAC dotyczących aktualizacji druków informacyjnych produktu leczniczego, a także pewne ogólne wskazówki odnoszące się do zgłoszeń. Dokument jest dostępny ***tutaj*** (wyłącznie w angielskiej wersji językowej).

Nowy tekst, który ma być dodany w drukach informacyjnych produktu, jest podkreślony. Bieżący tekst, który ma być usunięty, jest ~~przekreślony~~.

1. Andeksanet alfa — błędne wyniki oznaczania aktywności anty-FXa (EPITT nr 19493)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ograniczenia stosowania

[…]

~~Chociaż coraz częściej zalecane jest oznaczanie aktywności anty-FXa w sytuacjach nagłych, brak jest zaleceń dotyczących dostosowywania dawkowania andeksanetu alfa. Z tego powodu~~ Mmonitorowanie leczenia powinno opierać się głównie na parametrach klinicznych wskazujących na właściwą odpowiedź (tzn. uzyskanie hemostazy), braku skuteczności (tzn. ponowne krwawienie) i działaniach niepożądanych (tzn. zdarzenia zakrzepowo-zatorowe). Leczenia andeksanetem alfa nie należy monitorować na podstawie aktywności anty-FXa. Dostępne w handlu testy aktywności anty-FXa są nieodpowiednie do jej oznaczania po podaniu andeksanetu alfa, ponieważ uzyskane wyniki oznaczenia

[1] Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to PRAC recommendations on safety signals.
[2] The Polish translation of the product information for ibuprofen and ketoprofen was amended on 27 August 2020 (see pages 2 and 3).

Official address Domenico Scarlattilaan 6 ● 1083 HS Amsterdam ● The Netherlands
Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us
Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000 An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2020. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

aktywności anty-FXa są zawyżone, co prowadzi do znacznego niedoszacowania zmiany aktywności andeksanetu alfa.

[…]

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

[…]

Działanie farmakodynamiczne

Skutki działania andeksanetu alfa można oceniać ilościowo markerami farmakodynamicznymi, w tym ~~aktywnością anty-FXa, jak również~~ wolną frakcją dostępnego inhibitora FXa, a także przywracaniem wytwarzania trombiny.

~~Aktywność anty-FXa jest słabo skorelowana ze skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem stosowania, co sprawia, że nie jest odpowiednia jako wytyczna dotycząca dawkowania (patrz punkt 4.4 i 5.1).~~ Dostępne w handlu testy aktywności anty-FXa są nieodpowiednie do oznaczania aktywności anti-FXa po podaniu andeksanetu alfa. Ze względu na odwracalność wiązania andeksanetu alfa do inhibitora FXa, wysoki stopień rozcieńczenia próbki stosowany obecnie w takich testach prowadzi do dysocjacji inhibitora i andeksanetu alfa, co powoduje zawyżone wyniki oznaczenia aktywności anty-FXa, a więc jest przyczyną znacznego niedoszacowania zmiany aktywności andeksanetu alfa.

W prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem różnych dawek u zdrowych osób ustalono dawkę i schemat dawkowania andeksanetu alfa, niezbędne do odwrócenia aktywności anty-FXa i przywrócenia wytwarzania trombiny dla inhibitorów FXa (apiksabanu i rywaroksabanu). W tym celu zastosowano niedostępne w handlu, zmodyfikowane testy.

2. Ibuprofen, ketoprofen i produkty złożone o stałej dawce do stosowania ogólnego — poważne nasilenie zakażeń (EPITT nr 19415)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

[Nazwa własna] może maskować objawy[3] zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli lek [nazwa własna] stosowany jest z powodu gorączki lub bólu związanych z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

[3] The word „podmiotowe" was deleted on 27 August 2020.

Ulotka dla pacjenta

2. Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy poinformować farmaceutę lub lekarza, jeżeli:

[…] u pacjenta występuje zakażenie — patrz poniżej, punkt zatytułowany „Zakażenia”.

[…]

Zakażenia

[Nazwa własna] może ukryć objawy[4] zakażenia, takie jak gorączka i ból. W związku z tym [nazwa własna] może opóźnić zastosowanie odpowiedniego leczenia zakażenia, a w konsekwencji prowadzić do zwiększonego ryzyka powikłań. Zaobserwowano to w przebiegu wywołanego przez bakterie zapalenia płuc i bakteryjnych zakażeń skóry związanych z ospą wietrzną. Jeśli pacjent przyjmuje ten lek podczas występującego zakażenia, a objawy zakażenia utrzymują się lub nasilają, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek [nazwa własna]

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów. Jeśli w przebiegu zakażenia jego objawy (takie jak gorączka i ból) utrzymują się lub nasilają, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem (patrz punkt 2).

3. Idelalizyb — reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS) (EPITT nr 19500)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciężkie reakcje skórne ~~Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka~~

Stosowanie idelalizybu wiązało się z występowaniem zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznego, martwiczego oddzielania się naskórka oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS). Podczas stosowania idelalizybu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi powiązanymi z tego typu schorzeniami zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka, zakończone zgonem. W przypadku podejrzewania zespołu Stevensa-Johnsona, ~~lub~~ toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka lub zespołu DRESS należy natychmiast zakończyć stosowanie idelalizybu i zastosować odpowiednie leczenie pacjenta.

4.8. Działania niepożądane

Tabela 2: Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi, otrzymujących idelalizyb

[4] The word „przedmiotowe” was deleted on 27 August 2020.

Działanie niepożądane	Dowolny stopień	Stopień ≥ 3
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS)****	Częstość nieznana	Nie dotyczy

**** Obserwowana w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Ciężkie reakcje skórne ~~Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka~~ (patrz punkt 4.4)

Podczas stosowania idelalizybu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi (zawierającymi bendamustynę, rytuksymab, allopurynol, ~~i~~ amoksycylinę i sulfametoksazol z trimetoprimem) powiązanymi z tego typu schorzeniami, występowały ~~rzadkie~~ przypadki zespołu Stevensa-Johnsona, ~~i~~ toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka i zespołu DRESS. […]

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [nazwa własna]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

...Zgłaszano ciężkie zmiany skórne w postaci pęcherzy, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka oraz reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), związane z leczeniem idelalizybem ~~u niektórych osób otrzymujących lek Zydelig jednocześnie z innymi lekami, o których wiadomo, że mogą powodować potencjalne zagrożenie życia~~. Jeśli wystąpi którykolwiek z objawów wymienionych w punkcie 4., należy przerwać stosowanie idelalizybu i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.~~Pęcherze mogą występować również na błonie śluzowej jamy ustnej, narządów płciowych i (lub). Oddzielanie się naskórka może prowadzić do ciężkich infekcji.~~

Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku:

- […]
- wystąpienia obrzęku lub pęcherzy na błonie śluzowej jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i (lub) oczu.

4. Możliwe działania niepożądane

W przypadku wystąpienia któregoś z poniższych, należy PRZERWAĆ przyjmowanie leku Zydelig i natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną:

- zaczerwienione plamy na tułowiu, niewielkie, ograniczone zmiany barwy skóry, często z położonymi w ich środku pęcherzami, oddzielanie się naskórka, owrzodzenia w jamie ustnej, gardle, nosie, na narządach płciowych i w obrębie oczu. Występowanie takich poważnych wysypek skórnych mogą poprzedzać gorączka i objawy grypopodobne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka),
- wysypka z zajęciem znacznej powierzchni skóry, wysoka temperatura ciała i powiększone węzły chłonne (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości na lek).
- ~~zaczerwienienie skóry lub pęcherze na skórze,~~
- ~~obrzęk lub pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej, narządów płciowych i (lub) oczu.~~

4. Insulina[5] — amyloidoza skórna (EPITT nr 19499)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podania

[…]

[Nazwa własna] podaje się we wstrzyknięciu podskórnym przez wstrzyknięcie w okolicę brzucha, udo, ramię, okolicę mięśnia naramiennego lub okolicę pośladkową. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłaniania insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

4.8. Działania niepożądane

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: amyloidoza skórna

Opis wybranych działań niepożądanych

~~Lipodystrofia~~ Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Lipodystrofia ~~może~~ i amyloidoza skórna mogą wystąpić w miejscu wstrzyknięcia i spowodować miejscowe opóźnienie wchłaniania insuliny. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji lub im zapobiec (patrz punkt 4.4).

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

Zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia

Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia, aby zapobiegać powstawaniu zmian skórnych, np. grudek pod powierzchnią skóry. Insulina wstrzyknięta w obszar, w którym występują grudki, może nie działać odpowiednio (patrz „Jak stosować lek [nazwa własna]"). Jeżeli obecnie insulina jest wstrzykiwana w obszarze, w którym występują grudki, to przed jego zmianą należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz może zalecić dokładniejsze kontrolowanie stężenia cukru we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny lub innych leków przeciwcukrzycowych.

[5] Dotyczy wszystkich produktów zawierających insulinę.

4. Możliwe działania niepożądane

Zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia

Jeżeli insulina jest wstrzykiwana w to samo miejsce zbyt często, to tkanka tłuszczowa może ulec obkurczeniu (lipoatrofii) albo zgrubieniu (lipohipertrofii). Grudki pod powierzchnią skóry mogą być też spowodowane przez gromadzenie się białka o nazwie amyloid (amyloidoza skórna). Insulina wstrzyknięta w obszar, w którym występują grudki, może nie działać odpowiednio. Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia — pomoże to zapobiec wystąpieniu tych zmian skórnych.

Jeżeli w punkcie 4 ulotki dla pacjenta ryzyku wystąpienia lipodystrofii przypisano częstość inną od podanej powyżej dla amyloidozy skórnej, proponuje się dokonanie następującej aktualizacji:

4. Możliwe działania niepożądane

[…]

~~Inne działania niepożądane obejmują:~~

[…]

~~Niezbyt często *(mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)*~~

~~Zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia (lipodystrofia):~~

Zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia

Jeżeli insulina jest wstrzykiwana w to samo miejsce zbyt często, to tkanka tłuszczowa może ulec obkurczeniu (lipoatrofii) albo zgrubieniu (lipohipertrofii) (*nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów*). Grudki pod powierzchnią skóry mogą być też spowodowane przez gromadzenie się białka o nazwie amyloid (amyloidoza skórna, częstość jej występowania jest nieznana). Insulina wstrzyknięta w obszar, w którym występują grudki, może nie działać odpowiednio. Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia — pomoże to zapobiec wystąpieniu tych zmian skórnych.

Inne działania niepożądane obejmują
[…]

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów)
[…]