



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020¹
EMA/PRAC/227778/2020
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Új kísérőirat-szövegezés – Kivonatok a PRAC szignálokkal kapcsolatos ajánlásaiból

A PRAC 2020. április 14–17-i ülésén elfogadva

Az ebben a dokumentumban található kísérőiratokhoz kidolgozott szövegek „A PRAC ajánlái a szignálokkal kapcsolatban” című dokumentumból származnak, amely a PRAC kísérőiratok frissítésével kapcsolatos ajánlásainak teljes szövegét, valamint a szignálok kezelésével kapcsolatos általános iránymutatást tartalmaz. A teljes szöveg [itt](#) található (csak angolul).

Az újonnan a kísérőiratokhoz adandó szövegrészek aláhúzással vannak megjelölve. A törlésre jelölt jelenleg létező szövegrészek ~~áthúzással~~ vannak megjelölve.

1. Andexanet-alfa – Az anti-FXa-aktivitás szintjének téves vizsgálati eredményei (EPITT no 19493)

Alkalmazási előírás

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Alkalmazásra vonatkozó korlátozások

[...]

~~Habár az anti-FXa-aktivitás megállapítása sürgősségi esetekben fokozottan ajánlott, módosított andexanet-alfa adagra vonatkozó ajánlás nem áll rendelkezésre. Ezért a kezelés monitorozásának elsősorban a megfelelő választ jelző klinikai paramétereken (azaz haemostasis elérése), a hatásosság hiányán (azaz ismétlődő vérzés) és a mellékhatásokon (azaz thromboemboliás események) kell alapulnia. Az andexanet-alfával végzett kezelés monitorozását nem szabad az anti-FXa-aktivitásra alapozni. Az anti-FXa-aktivitás kereskedelmi forgalomban elérhető vizsgálatait nem alkalmasak az anti-FXa-aktivitás andexanet-alfa beadását követő mérésére, mivel e vizsgálatok az anti-FXa-aktivitás tévesen magas szintjét jelzik, ezért az andexanet-alfa helyreállító aktivitásának jelentős alulbecslését okozzák.~~

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



[...]

Farmakodinámiás tulajdonságok

[...]

Farmakodinámiás hatások

Az andexanet-alfa hatásait a farmakodinámiás markerek révén lehet mérni, beleértve az anti-FXa aktivitást, és az elérhető FXa-inhibitor szabad frakcióját, valamint a thrombinképződés visszaállítását is.

Az anti-FXa-aktivitás gyengén korrelál a klinikai hatásossággal és biztonságossággal, ezért adagolási ajánlásokra nem alkalmas (lásd 4.4 és 5.1 pont). Az anti-FXa-aktivitás kereskedelmi forgalomban elérhető vizsgálatait nem alkalmasak az anti-FXa-aktivitás andexanet-alfa beadását követő mérésére. Mivel az andexanet-alfa reverzibilisen kötődik az FXa-inhibitorhoz, a minta e vizsgálatokban jelenleg alkalmazott, nagyfokú hígítása az inhibitor andexanet-alfáról történő disszociációjához vezet, amelynek következményeként az anti-FXa-aktivitás tévesen magas szintje mutatható ki, így az andexanet-alfa helyreállító aktivitásának jelentős alulbecslését okozza.

Egészséges alanyokkal végzett prospektív, randomizált, placebokontrollos, dóziskereső vizsgálatokban az andexanet-alfának az anti-FXa-aktivitás visszafordításához és az FXa-inhibitorokhoz (apixaban vagy rivaroxaban) szükséges thrombinképződés visszaállításához szükséges dózisát és adagolási rendjét kereskedelmi forgalomban nem kapható, módosított vizsgálatokkal állapították meg.

2. Ibuprofén, ketoprofén és fix kombinációk szisztémás alkalmazásra – Fertőzések súlyos exacerbációja (EPITT no 19415)

Alkalmazási előírás

4.2. Adagolás és alkalmazás

A legkisebb hatásos dózist kell alkalmazni a tünetek enyhítéséhez szükséges legrövidebb ideig (lásd 4.4 pont).

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fennálló fertőzések tüneteinek elfedése

A(z) [gyógyszer neve] elfedheti a fertőzés tüneteit, ami miatt késhet a megfelelő kezelés megkezdése és ezáltal kedvezőtlenebb lehet a fertőzés kimenetele. Ezt bakteriális, területen szerzett tüdőgyulladás és a bárányméreg bakteriális szövődményei esetében észlelték. Ha a(z) [gyógyszer neve]-t fertőzés kapcsán láz és fájdalom csillapítására alkalmazzák, ajánlatos a fertőzést figyelemmel kíséreni. Nem kórházi környezetben a betegnek orvossal kell konzultálnia, ha a tünetek tartósan fennállnak vagy súlyosbodnak.

Betegtájékoztató

2. Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen gyógyszerészével vagy kezelőorvosával, ha:

[...] fertőzés áll fenn Önnél – olvassa el a lenti, „Fertőzések” című részt.

[...]

Fertőzések

A(z) [gyógyszer neve] elfedheti a fertőzések tüneteit, például a lázat és a fájdalmat. Ezért lehetséges, hogy a(z) [gyógyszer neve] késleltetheti a fertőzés megfelelő kezelését, ami növelheti a szövődmények kialakulásának kockázatát. Ezt baktériumok okozta tüdőgyulladás és a bárányhimlőhöz társuló, baktériumok okozta bőrfertőzések esetén észlelték. Ha ezt a gyógyszert egy éppen zajló fertőzés során szedi, és a fertőzés tünetei továbbra is fennállnak vagy súlyosbodnak, azonnal forduljon orvoshoz!

3. Hogyan kell alkalmazni a [gyógyszer fantázianeve]-t?

A legkisebb hatásos adagot kell alkalmazni a tünetek enyhítéséhez szükséges legrövidebb ideig. Ha fertőzése van, azonnal forduljon orvoshoz, ha a tünetek (például láz és fájdalom) tartósan fennállnak vagy súlyosbodnak (lásd 2. pont).

3. Idelaliszib –Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) (EPITT no 19500)

Alkalmazási előírás

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyos bőrreakciók Stevens–Johnson–szindróma és toxicus epidermalis necrolysis

Stevens–Johnson–szindróma (SJS), és toxicus epidermalis necrolysis (TEN), valamint eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) végzetes kimenetelű eseteit jelentették fordult elő az idelaliszib alkalmazásakor. Az SJS és a TEN végzetes kimenetelű eseteit jelentették az idelaliszib egyéb, ilyen szindrómák előfordulásával járó gyógyszerekkel együtt történő alkalmazása kapcsán. Ha SJS, vagy TEN vagy DRESS gyanúja áll fenn, az idelaliszib-kezelést azonnal le kell állítani, fel kell függeszteni, és a beteget ennek megfelelően kell kezelni.

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

2. táblázat: Az idelaliszibbel kezelt, malignus hematológiai betegségben szenvedő vizsgálati alanyokkal végzett klinikai vizsgálatok során, valamint a forgalomba hozatalt követően jelentett gyógyszer mellékhatások

Mellékhatás	Bármilyen súlyossági fokú	≥3-as súlyossági fokú
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>		
<u>Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)****</u>	<u>Nem ismert</u>	<u>Nem értelmezhető</u>

**** a forgalomba hozatal utáni adatokból származó megfigyelés

Súlyos bőrreakciók Stevens–Johnson–szindróma és toxicus epidermalis necrolysis (lásd 4.4 pont)

Ritka ~~Egyes~~ esetekben SJS, ~~és~~-TEN ~~és~~ DRESS lépett fel, amikor az idelaliszibet egyéb, ilyen szindrómák előfordulásával járó gyógyszerekkel (bendamusztin, rituximab, allopurinol, ~~és~~ amoxicillin ~~és szulfametoxazol/trimetoprim~~) együtt alkalmazták. [...]

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

...A bőr súlyos, felhólyagosodással járó kór állapotait – beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát, a toxikus epidermális nekrolízist, valamint az eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (DRESS) – jelentették az idelaliszib-kezeléssel összefüggésben néhány betegnél, akik Zydelig-et kaptak, miközben egyéb olyan gyógyszerekkel végzett kezelésben is részesültek, amelyekről ismert, hogy előidézhetik ezeket a potenciálisan életet veszélyeztető állapotokat. Hagyja abba az idelaliszib alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a 4. pontban leírt tünetek bármelyikét észleli. A hólyagképződés a száj, a nemi szervek és/vagy a szemek nyálkahártyáját is érintheti. A bőr lehámlása súlyos fertőzéshez vezethet.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- [...]
- ha a szája, torka, orra, nemi szerve és/vagy szeme nyálkahártyája duzzadttá válik, és hólyagok alakulnak ki rajta.

4. Lehetséges mellékhatások

HAGYJA ABBA a Zydelig szedését, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a következők bármelyikét észleli:

- vöröses foltok a törzsön; a bőr színének kisméretű, körülírt elváltozásai, gyakran hólyaggal a közepükön; bőrhámlás; fekélyek a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken vagy szemekben. Ezeket a súlyos bőrküüteseket láz és influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis).
- Kiterjedt kiütés, magas testhőmérséklet és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).
- ~~a bőr kipirosodása és felhólyagosodása;~~
- ~~a száj, a nemi szervek és/vagy a szem nyálkahártyájának duzzanata és felhólyagosodása.~~

4. Inzulín² – Cutan amyloidosis (EPITT no 19499)

Alkalmazási előírás

4.2. Adagolás és alkalmazás

Az alkalmazás módja

[...]

² Minden inzulint tartalmazó termék érintett.

A(z) [gyógyszer neve] injekciót subcutan kell beadni a hasfalba, a combba, a felkarba, a deltoid régióba vagy a gluteális régióba. A lipodystrophia és a cutan amyloidosis (lásd 4.4 és 4.8 pont) kockázatának csökkentése érdekében az injekció beadási helyét mindig változtatni kell ugyanazon a régión belül.

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegeket fel kell szólítani, hogy folyamatosan váltogassák az injekció beadási helyét a lipodystrophia és a cutan amyloidosis kockázatának csökkentése érdekében. Ha ilyen reakciókat mutató helyekre adják be az inzulin-injekciókat, fennáll az inzulin késleltetett felszívódásának kockázata, ami ronthatja a glykaemiás kontrollt. Beszámoltak arról, hogy hypoglykaemiához vezetett, amikor a beteg hirtelen olyan injekciós helyre váltott, amely nem volt érintett ilyen elváltozás által. Az injekciós hely váltása után a vércukorszint monitorozása javasolt, és mérlegelhető az antidiabetikus gyógyszerek dózisének módosítása is.

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

„Nem ismert” gyakoriság: Cutan amyloidosis

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Lipodystrophia A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:

Lipodystrophia és cutan amyloidosis alakulhat ki az injekció helyén, késleltetve az inzulin helyi felszívódását. Az injekció beadási helyének folyamatos változtatása a megadott területen belül csökkentheti vagy megelőzheti ezeket a reakciókat (lásd 4.4 pont).

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] alkalmazása előtt

Bőrelváltozások az injekció beadásának helyén:

Az injekció beadási helyét változtatni kell, hogy ne alakuljanak ki bőrelváltozások, például bőr alatti csomók. Előfordulhat, hogy az inzulin nem lesz elég hatásos, ha Ön olyan területre fecskendezi be, ahol bőr alatti csomó van (lásd: Hogyan kell alkalmazni a(z) [gyógyszer neve]-t). Ha Ön mostanában bőrcsomós helyre szokta beadni az injekciót, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt áttérne egy másik injekciós bőrtérületre. Kezelőorvosa azt tanácsolhatja Önnek, hogy gyakrabban ellenőrizze a vércukorszintjét, és esetleg módosítsa az inzulinnak vagy más diabéteszgyógyszerének az adagját.

4. Lehetséges mellékhatások

Bőrelváltozások az injekció beadásának helyén:

Ha ugyanarra a helyre túl gyakran adja be az inzulint, a zsírszövet összezsugorodhat (lipoatrófia) vagy megvastagodhat (lipohipertrófia). Egy amiloid nevű fehérje felhalmozódása is okozhat csomókat a bőr alatt (bőramiloidózis). Előfordulhat, hogy az inzulin nem lesz elég hatásos, ha Ön olyan területre fecskendezi be, ahol bőrcsomó van. Minden egyes injekciós alkalommal váltogassa a beadási helyet, hogy megelőzze az ilyen bőrelváltozások kialakulását.

Ha a Betegtájékoztató 4. pontjában a lipodisztrófia kockázata a bőr-amiloidózis fenti gyakoriságától eltérő gyakorisággal szerepel, az alábbi változtatás javasolt:

4. Lehetséges mellékhatások

[...]

~~Egyéb mellékhatások többek között:~~

[...]

~~Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)~~

~~Elváltozások a bőr alatt, az injekció beadásának helyén (lipodisztrófia):~~

Bőrelváltozások az injekció beadásának helyén:

Ha ugyanarra a helyre túl gyakran adja be az inzulint, a zsírszövet összezsugorodhat (lipoatrófia) vagy megvastagodhat (lipohipertrófia) (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet). Egy amiloid nevű fehérje felhalmozódása is okozhat csomókat a bőr alatt (bőramiloidózis; nem ismert, hogy ez milyen gyakorisággal fordul elő). Előfordulhat, hogy az inzulin nem lesz elég hatásos, ha Ön olyan területre fecskendezi be, ahol bőrcsomó van. Minden egyes injekciózás alkalmával váltogassa a beadási helyet, hogy megelőzze az ilyen bőrelváltozások kialakulását.

Egyéb mellékhatások többek között:

[...]

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

[...]