



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020¹
EMA/PRAC/227796/2020
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Ravimiteabe uus sõnastus – väljavõtted ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) soovitud ohusignaalide põhjal

Vastu võetud ravimiohutuse riskihindamise komitee 14.-17. aprilli 2020 koosolekul

Käesolevas dokumendis on ravimiteabe sõnastus võetud dokumendist „Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitud ohusignaalide põhjal”, mis sisaldab ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitud täisteksti ravimiteabe ajakohastamise kohta ja üldisi suuniseid, kuidas tegutseda ohusignaalide korral. See dokument on kättesaadav [siin](#) (ainult inglise keeles).

Ravimiteabesse lisatav uus tekst on [alla joonitud](#). Praegune tekst, mis jäetakse välja, on ~~läbi kriipsutatud~~.

1. Alfaandeksaneet – ekslikud testitulemused seoses faktori Xa vastase aktiivsuse väärtustega (EPITT nr 19493)

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasutuspiirangud

[...]

~~Ehkki FXa-vastase toime kindlaksmääramine on erakorralises olukorras üha enam soovitatav, ei ole soovitusi alfaandeksaneedi kohandatud annuse kohta võimalik anda. Seetõttu Rtavi jälgimine peab põhinema peamiselt kliinilistel parameetritel, mis tõendavad asjakohast ravivastust (nt hemostaasi saavutamise), efektiivsuse puudumist (nt verejooksu taasteke) ja kõrvalnähtude esinemist (nt tromboemboolia juhud). Alfaandeksaneetravi jälgimine ei tohi põhineda FXa-vastasel aktiivsusel. FXa-vastase aktiivsuse kaubanduslikud testid ei sobi FXa-vastase aktiivsuse mõõtmiseks pärast alfaandeksaneedi manustamist, sest nende testide tulemusel saadakse ekslikult FXa-vastase aktiivsuse suurenenud väärtused, põhjustades seega alfaandeksaneedi pöördaktiivsuse olulist alahindamist.~~

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



[...]

5.1. Farmakodünaamilised omadused

[...]

Farmakodünaamilised toimed

Alfaandeksaneedi toime hindamisel saab lähtuda farmakodünaamiliste markerite, sh ~~FXa-vastasest toimest~~ ja olemasoleva FXa inhibiitori vaba fraktsiooni ning trombiini moodustumise taastumise kaudu.

~~FXa-vastast toimet on raske seostada kliinilise efektiivsuse ja ohutusega, mistõttu sellest ei saa lähtuda annuse määramisel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).~~ FXa-vastase aktiivsuse testid ei sobi FXa-vastase aktiivsuse mõõtmiseks pärast alfaandeksaneedi manustamist. Alfaandeksaneedi ja FXa inhibiitori pöörduva seondumise tõttu põhjustab nendes testides praegu kasutatav proovi suur lahjendus inhibiitori dissotsieerumist alfaandeksaneedist, mis põhjustab ekslikult FXa aktiivsuse suurenenud väärtuste määramist, põhjustades seega alfaandeksaneedi pöördaktiivsuse olulist alahindamist.

Tervetel tehtud prospektiivsetes, randomiseeritud, platseebokontrolliga annuse leidmise uuringutes määrati kindlaks FXa-vastase aktiivsuse neutraliseerimiseks ning FXa inhibiitorite (apiksabaan või rivaroksabaan) kasutamisel trombiini tekke taastamiseks nõutav alfaandeksaneedi annus ja manustamisskeem modifitseeritud testidega, mida kaubanduslikult ei turustata.

2. Ibuprofeen, ketoprofeen ja fikseeritud annusega kombinatsioonid süsteemseks kasutamiseks – infektsioonide raske ägenemine (EPITT nr 19415)

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust lühima aja jooksul, mida on vaja sümptomite leevendamiseks (vt lõik 4.4).

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsiooni sümptomite varjamine

[Ravimi nimetus] võib varjata infektsiooni sümptomeid, mistõttu võib hilineda asjakohane ravi ja seeläbi halveneda infektsiooni kulgu. Seda on täheldatud bakteriaalse keskkonnatekkese kopsupõletiku ja tuulerõugete bakteriaalsete tüsistuste korral. Kui [ravimi nimetus] manustatakse palaviku või valu leevendamiseks seoses infektsiooniga, on soovitatav jälgida infektsiooni kulgu. Sümptomite püsimisel või süvenemisel haiglaväliselt peab patsient pidama nõu arstiga.

Pakendi infoleht

2. Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma apteekri või arstiga, kui:

[...] teil on infektsioon – vt punkt „Infektsioonid“ allpool.

[...]

Infektsioonid

[Ravimi nimetus] võib varjata infektsiooninähte, nt palavikku ja valu. Seepärast on võimalik, et [ravimi nimetus] tõttu võib infektsiooni asjakohane ravi hilineda, mis võib suurendada tüsistuste riski. Seda on täheldatud bakterite põhjustatud kopsupõletike ja tuulerõugetega seotud bakteriaalsete nahainfektsioonide korral. Kui kasutate seda ravimit infektsiooni ajal ja infektsiooni sümptomid püsivad või süvenevad, pidage viivitamata nõu oma arstiga.

3. Kuidas [ravimi nimetus osastavas käändes] kasutada

Tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust lühima aja jooksul, mida on vaja sümptomite leevendamiseks. Kui teil on infektsioon, pidage sümptomite (nt palavik ja valu) püsimisel või süvenemisel viivitamata nõu arstiga (vt lõik 2).

3. Idelalisiib – eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS) (EPITT nr 19500)

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Rasked nahareaktsioonid Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs

Idelalisiibiga on esinenud ~~Surmaga lõppenud~~ Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), ja toksilist epidermaalset nekrolüüsi (TEN) ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS). Stevensi-Johnsoni sündroomi ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi surmaga lõppenud juhtudest on teatatud idelalisiibi samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mida seostatakse nimetatud sündroomide tekkega. SJS-i või TEN-i või DRESS-i kahtlusel tuleb idelalisiibravi viivitamatult lõpetada katkestada ning patsienti vastavalt ravida.

4.8. Kõrvaltoimed

Tabel 2. Kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgselt teatatud kõrvaltoimed pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajatega uuritaval, kes said idelalisiibi

Reaktsioon	Mis tahes aste	Aste \geq 3
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
<u>Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)****</u>	<u>Teadmata</u>	<u>Ei kohaldata</u>

**** täheldatud turustamisjärgsete andmete põhjal

Rasked nahareaktsioonid Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (vt lõik 4.4)

SJSi ja TENi ja DRESSi on esinenud harva idelalisiibi samaaegsel manustamisel koos ravimitega, mida seostatakse nimetatud sündroomide tekkega (bendamustiin, rituksimab, allopurinool, ja amoksitsilliin, ja sulfametoksasool/trimetopriim). [...]

Pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus] võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

...Idelalisiinbraviga seoses on teatatud rasketest villilistest nahalöövetest, sh Stevensi-Johnsoni sündroomist, toksilisest epidermaalsest nekrolüüsist ning eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS) on teatatud mõnedel inimestel, kellele on manustatud Zydelligi samaaegselt ravimitega, mis on teadaolevalt seotud nende potentsiaalselt eluohtlike seisunditega. Lõpetage kohe idelalisiinibri kasutamine ja võtke viivitamata ühendust arstiga, kui märkate mistahes lõigus 4 kirjeldatud sümptomit. Villide levik võib hõlmata ka suu, suguelundite ja/või silmade limaskesti. Naha koorumine võib põhjustada tõsist infektsiooni.

Rääkige oma arstile kohe:

- [...]
- kui teie suu, kõri, nina, suguelundite ja/või silmade limaskestad on turses ja villilised

4. Võimalikud kõrvaltoimed

PEATAGE Zydelligi võtmine ja otsige viivitamatult arstiabi, kui teil esineb ükskõik milline järgmistest sümptomitest:

- punakad laigud kehatüvel, naha värvuse väikesed piiritletud muutused, mille keskel on sageli villid, naha ketendamine, haavandid suus, kõris, ninas, suguelunditel ja silmades; neile raskekujuliste nahalöövetele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs);
- ulatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur ning suurenenud lümfisõlmed (DRESS ehk ravimi ülitundlikkusreaktsioon).
- — punetus ja villid nahal
- — suu, suguelundite ja/või silmade limaskestade turse ja villid

4. Insuliin² – naha amüloidoos (EPITT nr 19499)

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

[...]

[Ravimi nimi] manustatakse subkutaanse süstena kõhuseina, reide, õlavarde, deltalihase piirkonda või tuharapiirkonda. Süstekohta tuleb samas piirkonnas alati vahetada, et vähendada lipodüstroofia ja naha amüloidoosi riski (vt lõik 4.4 ja lõik 4.8).

² Hõlmab kõiki insuliini sisaldavaid ravimeid.

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientidele peab õpetama süstekoha pidevat vahetamist, et vähendada lipodüstroofia ja naha amüloidoosi tekkeriski. Selliste reaktsioonide tekkekohtades võib insuliinisüste järel esineda insuliini viivitusega imendumise ja halvenenud glükeemilise kontrolli risk. Süstekoha vahetamisel kahjustamata piirkonna vastu on teatatud hüpoglükeemia tekkest. Süstekoha vahetuse järel on soovitatav jälgida veresuhkru sisaldust ja kaaluda diabeediravimite annuste kohandamist.

4.8. Kõrvaltoimed

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Esinemissagedus „teadmata“: naha amüloidoos

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Lipodüstroofia Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Süstekohas võivad tekkida lipodüstroofia ja naha amüloidoos ning need võivad viivitada insuliini lokaalset imendumist. Süstekoha pidev vahetamine teatud süstepiirkonnas võib aidata neid reaktsioone vähendada või ennetada (vt lõik 4.4).

Pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimi] võtmist

Nahakahjustused süstekohas:

Süstekohta tuleb vahetada, et ennetada nahakahjustusi, nt nahaaluseid muhke. Insuliin ei pruugi hästi toimida, kui süstite muhuga piirkonda (vt „Kuidas kasutada [ravimi nimi]“). Kui süstite praegu muhuga piirkonda, võtke ühendust arstiga, enne kui hakkate süstima teise piirkonda. Arst võib paluda teil kontrollida veresuhkru sisaldust tihedamini ning kohandada insuliini või muude diabeediravimite annuseid.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nahakahjustused süstekohas:

Kui süstite insuliini sageli samasse kohta, võib rasvkude selles piirkonnas õheneda (lipoatroofia) või pakseneda (lipohüpertroofia). Nahaaluseid muhke võib põhjustada ka amüloidvalgu kuhjumine (naha amüloidoos). Insuliin ei pruugi hästi toimida, kui süstite muhuga piirkonda. Muutke igal süstekorral süstekohta, et ennetada nende nahakahjustuste teket.

Kui pakendi infolehe lõikes 4 on lipodüstroofia risk märgitud esinemissagedusega, mis erineb eespool märgitud esinemissagedusest naha amüloidoosi korral, tuleks teha järgmine parandus:

4. Võimalikud kõrvaltoimed

[...]

~~Muud kõrvaltoimed:~~

[...]

~~aeg ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)~~

~~Nahaalused muutused süstekohas (lipodüstroofia):~~

Nahakahjustused süstekohas:

Kui süstite insuliini sageli samasse kohta, võib rasvkude selles piirkonnas õheneda (lipoatroofia) või pakseneda (lipohüpertroofia) *(võib esineda kuni 1 inimesel 100st)*. Nahaaluseid muhke võib põhjustada ka amüloidvalgu kuhjumine (naha amüloidoos; selle esinemissagedus ei ole teada). Insuliin ei pruugi hästi toimida, kui süstite muhuga piirkonda. Muutke igal süstekorral süstekohta, et ennetada nende nahakahjustuste teket.

Muud kõrvalnähud:

[...]

aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

[...]