



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/227780/2020  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nauja vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose pateikiamos informacijos formuluotė. Ištraukos iš PRAC rekomendacijų dėl saugumo signalų

PRAC patvirtinta 2020 m. balandžio 14–17 d. posėdyje

Šiame dokumente pateikiama vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose pateikiamos informacijos formuluotė yra išrinkta iš dokumento „PRAC rekomendacijos dėl saugumo signalų“, kuriame pateikiamas visas PRAC rekomendacijų dėl vaistinio preparato informacinių dokumentų atnaujinimo tekstas, taip pat kai kurios bendros rekomendacijos dėl veiksmų, kurių reikėtų imtis nustačius saugumo signalų. Šį dokumentą galima rasti [čia](#) (tik anglų kalba).

Naujas tekstas, kuriuo reikia papildyti vaistinio preparato informacinius dokumentus, yra pabrauktas. Šiuo metu vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose esantis tekstas, kurį reikia išbraukti, yra perbrauktas.

### 1. Andeksanetas alfa – klaidingi antifaktoriaus Xa aktyvumo testų rezultatai (EPITT Nr. 19493)

#### Preparato charakteristikų santrauka

##### 4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vartojimo apribojimai

[...]

~~Nors anti-FXa aktyvumo nustatymas ekstremaliose situacijose vis dažniau rekomenduojamas, rekomenduojamos pritaikytų andeksaneto alfa dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Todėl, gydymo stebėseną turi būti daugiausia pagrįsta klinikiniais parametrais, rodančiais tinkamą atsaką (t. y. hemostazės pasiekimą), nepakankamą veiksmingumą (t. y. pakartotinį kraujavimą) ir nepageidaujamus reiškinius (t. y. tromboembolinius reiškinius). Gydymo andeksanetu alfa stebėseną neturėtų būti grindžiama anti-FXa aktyvumu. Komerciniai anti-FXa aktyvumo testai netinkami anti-FXa aktyvumo vertinimui po andeksaneto alfa infuzijos, nes šie testai parodo klaidingai didesnį anti-FXa~~

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



aktyvumą, todėl pagal jų rezultatus andeksaneto alfa neutralizuojantis aktyvumas atrodo daug mažesnis nei iš tikrųjų yra.

[...]

#### 5.1. Farmakodinaminės savybės

[...]

Farmakodinaminis poveikis

Andeksaneto alfa poveikis gali būti vertinamas pagal farmakodinaminius rodiklius, įskaitant ~~anti-FXa aktyvumą~~, laisvą esamo FXa inhibitoriaus frakciją, taip pat pagal trombino gamybos atkūrimą.

Anti-FXa aktyvumas mažai koreliuoja su klinikiniu veiksmingumu ir saugumu, dėl to jis nėra tinkamas dozavimo rekomendacijoms (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Komerciniai anti-FXa aktyvumo testai netinkami anti-FXa aktyvumo vertinimui po andeksaneto alfa infuzijos. Dėl grįžtamojo andeksaneto alfa jungimosi su FXa inhibitoriumi ir dėl to, kad šiuo metu atliekant šiuos testus mėginiai labai praskiedžiami, inhibitorius atsiskiria nuo andeksaneto alfa, todėl nustatomas klaidingai didesnis anti-FXa aktyvumas, ir dėl šios priežasties pagal šių testų rezultatus neutralizuojantis andeksaneto alfa aktyvumas atrodo daug mažesnis nei iš tikrųjų yra.

Atliekant perspektyvinius, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamus, dozių parinkimo tyrimus, kuriuose dalyvavo sveiki tiriamieji, naudojant modifikuotus testus, kurių nėra prekyboje, nustatyta andeksaneto alfa dozė ir dozavimo režimas, reikalingas FXa aktyvumui neutralizuoti ir FXa inhibitoriams (apiksabanui arba rivaroksabanui) trombino gamybai atkurti.

## **2. Ibuprofenas, ketoprofenas ir sisteminio poveikio fiksuotų dozių deriniai – sunkus infekcijų paūmėjimas (EPITT Nr. 19415)**

### **Preparato charakteristikų santrauka**

#### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę ir ją vartoti kuo trumpiau, kiek tai būtina simptomams palengvinti (žr. 4.4 skyrių).

#### 4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Gretutinių infekcijų simptomų maskavimas

[Preparato pavadinimas] gali maskuoti infekcijos simptomus, dėl to gali būti vėluojama pradėti tinkamą gydymą, o tai gali pabloginti infekcijos gydymo rezultatus. Tokių atvejų nustatyta gydant bakterinę visuomenėje įgytą pneumoniją ir bakterines vėjaraupių komplikacijas. Kai [preparato pavadinimas] skiriamas siekiant sumažinti su infekcija susijusį karščiavimą arba palengvinti infekcijos sukeltą skausmą, rekomenduojama stebėti infekcijos eigą. Kai gydymas taikomas ne ligoninėje, jei simptomai neišnyksta arba sunkėja, pacientas turėtų pasitarti su gydytoju.

## Pakuotės lapelis

### 2. Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su vaistininku arba gydytoju, jeigu:

[...] sergate infekcine liga – žr. poskyrį su antrašte „Infekcijos“ toliau.

[...]

#### Infekcijos

[Preparato pavadinimas] gali paslėpti tokius infekcijų požymius kaip karščiavimas ir skausmas. Todėl gali būti, kad vartojant [preparato pavadinimas], gali būti vėluojama pradėti tinkamą gydymą, o dėl to gali padidėti komplikacijų rizika. Tokių atvejų nustatyta gydant bakterijų sukeltą pneumoniją ir su vėjaraupiais susijusias bakterines odos infekcijas. Jeigu vartojate šį vaistą sirgdami infekcine liga ir Jums pasireiškiantys infekcijos simptomai neišnyksta arba sunkėja, nedelsdami pasitarkite su gydytoju.

### 3. Kaip vartoti [preparato pavadinimas]

Reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę ir ją vartoti kuo trumpiau, kiek tai būtina simptomams palengvinti. Jeigu sergate infekcine liga ir Jums pasireiškiantys simptomai (pvz., karščiavimas ir skausmas) neišnyksta arba sunkėja, nedelsdami pasitarkite su gydytoju (žr. 2 skyrių).

## 3. Idelalisibas – reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS) (EPITT Nr. 19500)

### Preparato charakteristikų santrauka

#### 4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sunkios odos reakcijos Stivenso–Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė

Vartojant idelalisibą, pacientams nustatyta kartu su kitais vaistiniais preparatais, susijusiais su Stivenso-Džonsono sindromu (SDS) ir toksine epidermio nekrolize (TEN) ir reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS*) atveju, pranešta apie šių sindromų atvejus, pasibaigusius mirtimi. Apie mirtimi pasibaigusius SDS ir TEN atvejus buvo pranešta, kai idelalisibas buvo vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie siejami su šiais sindromais. Jeigu įtariamas SDS, arba TEN arba DRESS, reikia nedelsiant laikinai visiškai nutraukti idelalisibo vartojimą ir atitinkamai gydyti pacientą.

#### 4.8. Nepageidaujamas poveikis

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų su piktybinėmis kraujo ligomis sergančiais tiriamaisiais, vartojančiais idelalisibą, metu ir po vaisto pateikimo rinkai

Reakcija	Bet koks laipsnis	≥ 3 laipsnis
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>		
Reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS)****	Dažnis nežinomas	Netaikytina

\*\*\*\* Nustatyta analizuojant po vaisto pateikimo rinkai gautus duomenis.

Sunkios odos reakcijos Stivenso–Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė (žr. 4.4 skyrių)

Vartojant idelalisibą kartu su kitais vaistiniais preparatais (bendamustinu, rituksimabu, alopurinoliu, ir amoksicilinu ir sulfametoksazolu / trimetoprimu), susijusiais su SDS, ir TEN ir DRESS, ~~re~~tai nustatyti šių sindromų atvejai.[...]

**Pakuotės lapelis**

2. Kas žinotina prieš vartojant [preparato pavadinimas]

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

~~...Taikant gydymą idelalisibu, gauta pranešimų apie sunkių~~Kai kuriems žmonėms, kurie Zydelig vartojo kartu su kitais vaistais, sukeliančiais galimai gyvybei pavojingas pūslių susidarymą odoje sukeliančių sutrikimų būklės, pasireiškė šios sunkios būklės, įskaitant Stivenso-Džonsono sindromą, toksinę epidermio nekrolizę ir reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS*), atvejus. Pastebėję bent vieną iš 4 skyriuje aprašytų simptomų, nebevertokite idelalisibo ir nedelsdami kreipkitės pagalbos į gydytoją. Pūslių taip pat gali susidaryti burnos, lytinių organų ir (arba) akių gleivinėje. Odos lupimasis gali sukelti sunkią infekciją.

Nedelsdami pasakykite gydytojui:

- [...]
- jeigu Jūsų burnos, gerklės, nosies, lytinių organų ir (arba) akių gleivinė yra patinusi ir joje susidarė pūslių.

4. Galimas šalutinis poveikis

Nedelsdami NUTRAUKITE Zydelig vartojimą ir kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškė bent viena iš šių būklių:

- rausvos odos dėmės liemens srityje, nedideli odos spalvos pakitimai su ryškesniu apvalu, kurių centre neretai susidaro pūslelės, taip pat odos lupimasis, opos burnos, gerklės, nosies, lyties organų ir akių gleivinėje. Prieš atsirandant šiam sunkiam išbėrimui, pacientui gali pasireikšti karščiavimas ir gripą primenantys simptomai (Stivenso-Džonsono sindromas, toksinė epidermio nekrolizė).
- išplitęs išbėrimas, pakilusi kūno temperatūra ir padidėję limfmazgiai (DRESS arba padidėjusio jautrumo vaistui sindromas).
- ~~oda yra paraudusi ir joje susidarė pūslių;~~
- ~~burnos, lytinių organų ir (arba) akių gleivinė yra patinusi ir joje susidarė pūslių.~~

## 4. Insulinas<sup>2</sup> – odos amiloidozė (EPITT Nr. 19499)

### Preparato charakteristikų santrauka

#### 4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

##### Vartojimo metodas

[...]

[Preparato pavadinimas] švirkščiamas po oda pilvo sienos, šlaunies, žasto, deltinio raumens arba sėdmenų srityje. Vaistinį preparatą visada reikėtų švirkšti vis kitoje tos kūno srities, kurioje vaistas švirkščiamas, vietoje, siekiant sumažinti lipodistrofijos ir odos amiloidozės riziką (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### 4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientams būtina nurodyti, kad vaistinį preparatą reikia švirkšti vis kitoje vietoje, siekiant sumažinti lipodistrofijos ir odos amiloidozės išsivystymo riziką. Insuliną švirkščiant tose vietose, kuriose pasireiškė tokios reakcijos, gali sulėtėti insulino absorbcija ir pablogėti glikemijos kontrolė. Gauta pranešimų apie atvejus, kai insuliną staiga pradėjus švirkšti kitoje vietoje, kurioje tokios reakcijos nepasireiškė, pacientams išsivystė hipoglikemija. Pakeitus injekcijos vietą, rekomenduojama stebėti gliukozės kiekį kraujyje, ir galima apsvarstyti galimybę pakoreguoti vaistų nuo diabeto dozę.

#### 4.8. Nepageidaujamas poveikis

##### Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas: odas amiloidozė.

##### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Lipodistrofija Odos ir poodinio audinio sutrikimai:

Injekcijos vietoje gali išsivystyti lipodistrofija ir odos amiloidozė, dėl to gali sulėtėti vietinė insulino absorbcija. Vaistinį preparatą švirkščiant vis kitoje tam tikros kūno srities, kurioje vaistas švirkščiamas, vietoje, pacientui gali pavykti sumažinti arba išvengti šių reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

### Pakuotės lapelis

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant [preparato pavadinimas]

##### Odos pakitimai injekcijos vietoje

Vaistą reikėtų švirkšti vis kitoje vietoje, siekiant išvengti tokių odos pakitimų kaip poodiniai gumbai atsiradimo. Toje vietoje, kurioje yra gumbų, sušvirkštas insulinas gali nebūti pakankamai veiksmingas (žr. skyrių „Kaip vartoti [preparato pavadinimas]“). Jeigu Jūs šiuo metu švirkščiate vaistą toje vietoje, kurioje yra gumbų, prieš pradėdami švirkšti vaistą kitoje vietoje, pasitarkite su savo gydytoju. Jūsų gydytojas gali liepti Jums atidžiau stebėti cukraus kiekį savo kraujyje ir pakoreguoti Jums paskirtą insulino arba kitų Jūsų vartojamų vaistų nuo diabeto dozę.

---

<sup>2</sup> Taikoma visiems preparatams, kurių sudėtyje yra insulino.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

##### Odos pakitimai injekcijos vietoje

Jeigu pernelyg dažnai švirkšite insuliną toje pačioje vietoje, riebalinis audinys toje vietoje gali arba sunykti (lipoatrofija), arba sustorėti (lipohipertrofija). Taip pat poodiniai gumbai gali susiformuoti dėl baltymo, vadinamo amiloidu, sankaupos (odos amiloidozė). Toje vietoje, kurioje yra gumbų, sušvirkštas insulinas gali nebūti pakankamai veiksmingas. Kaskart švirkšdami vaistą, švirkškite jį vis kitoje vietoje, kad išvengtumėte tokių odos pakitimų.

Jeigu pakuotės lapelio 4 skyriuje nurodytas lipodistrofijos rizikos dažnumas skiriasi nuo pirmiau nurodyto odos amiloidozės dažnumo, tekstą siūloma atnaujinti taip:

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

[...]

~~Kiti šalutinio poveikio reiškiniai~~

[...]

~~Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100)~~

~~Poodiniai pakitimai toje vietoje, kurioje švirkščiamas vaistas:~~

##### Odos pakitimai injekcijos vietoje:

Jeigu pernelyg dažnai švirkšite insuliną toje pačioje vietoje, riebalinis audinys toje vietoje gali sunykti (lipoatrofija) arba sustorėti (lipohipertrofija) (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100). Taip pat poodiniai gumbai gali susiformuoti dėl baltymo, vadinamo amiloidu, sankaupos (odos amiloidozė; šio šalutinio poveikio dažnis nežinomas). Toje vietoje, kurioje yra gumbų, sušvirkštas insulinas gali nebūti pakankamai veiksmingas. Kaskart švirkšdami vaistą, švirkškite jį vis kitoje vietoje, kad išvengtumėte tokių odos pakitimų.

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

[...]

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 žmogui iš 100)

[...]