



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/227781/2020  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Jauns zāļu apraksta formulējums — izraksti no *PRAC* ieteikumiem par signāliem

Pieņemts *PRAC* sēdē 2020. gada 14.–17. aprīlī

Zāļu aprakstu frāzes šajā dokumentā ir iegūtas no dokumenta „*PRAC* ieteikumi par signāliem“, kas satur pilnu tekstu par *PRAC* ieteikumiem zāļu informācijas atjaunināšanai, kā arī dažas vispārīgas vadlīnijas par darbu ar signāliem. Tas ir atrodams [šeit](#) (tikai angļu valodā).

Zāļu aprakstam pievienotais jaunais teksts ir pasvītrots. Pašreizējais teksts, kas tiks dzēsts, ir pārsvītrots.

### 1. Andeksanets alfa — kļūdaini Xa antifaktora aktivitātes līmeņa rezultāti analizēs (EPITT Nr. 19493)

#### Zāļu apraksts

##### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietošanas ierobežojumi

[...]

Lai gan ārkārtas situācijās arvien biežāk iesaka noteikt anti-FXa aktivitāti, nav pieejami ieteikumi par koriģētu andeksaneta alfa devu. Tāpēc Ārstēšanas uzraudzībai pārsvarā jāizmanto klīniskie rādītāji, kas liecina par atbilstošu atbildes reakciju (t.i., hemostāzes nodrošināšana), efektivitātes trūkumu (t.i., atkārtota asiņošana) un nevēlamām blakusparādībām (t.i., trombemboliski notikumi). Andeksaneta alfa terapijas uzraudzību nevajadzētu balstīt uz anti-FXa aktivitāti. Komerciālās anti-FXa aktivitātes analīzes nav piemērotas anti-FXa aktivitātes mērīšanai pēc andeksaneta alfa lietošanas, jo šo analīžu rezultāti uzrāda kļūdaini paaugstinātu anti-FXa aktivitātes līmeni, kas liek pārāk zemu novērtēt andeksaneta alfa nodrošināto neitralizējošo aktivitāti.

[...]

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



### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

[...]

Farmakodinamiskā iedarbība

Andeksaneta alfa iedarbību iespējams novērtēt, nosakot farmakodinamiskos marķierus, to skaitā ~~anti-FXa aktivitāti un~~ pieejamā FXa inhibitora brīvo frakciju, kā arī trombīna veidošanās atjaunošanos.

Anti-FXa aktivitāte vāji korelē ar klīnisko efektivitāti un drošumu, tāpēc to nevar izmantot kā devas izvēles faktoru (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Komerציālās anti-FXa aktivitātes analīzes nav piemērotas anti-FXa aktivitātes mērīšanai pēc andeksaneta alfa lietošanas. Tā kā andeksanets alfa atgriezeniski saistās pie FXa inhibitora, šajās analīzēs pašlaik izmantotā augstā paraugu atšķaidīšanas pakāpe izraisa inhibitora atdalīšanos no andeksaneta alfa, kas rada kļūdaini paaugstinātas anti-FXa aktivitātes līmeņa vērtības un tāpēc liek pārāk zemu novērtēt andeksaneta alfa nodrošināto neitralizējošo aktivitāti.

Prospektīvos, randomizētos, placebo kontrolētos devas noteikšanas pētījumos ar modificētām analīzēm, kas nav komerciāli pieejamas, veselām personām tika noteikta andeksaneta alfa deva un devas lietošanas shēma, kas nepieciešama anti-FXa aktivitātes neitralizācijai un trombīna veidošanās atjaunošanai, lietojot FXa inhibitorus (apiksabānu vai rivaroksabanu).

## **2. Ibuprofēns, ketoprofēns un fiksētas devas kombinācijas sistēmiskai lietošanai – nopietna infekciju saasināšanās (EPITT Nr. 19415)**

### **Zāļu apraksts**

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Jālieto mazākā efektīvā deva iespējami īsāku laiku, kas nepieciešama, lai atvieglotu simptomus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Pamatā esošu infekciju simptomu maskēšana

[Zāļu nosaukums] var maskēt infekcijas simptomus, kas var aizkavēt atbilstošas ārstēšanas uzsākšanu un tāpēc var pasliktināt infekcijas iznākumu. Tas ir novērots saistībā ar bakteriālu sadzīvē iegūtu pneimoniju un bakteriālām vējbaku komplikācijām. Kad [zāļu nosaukums] lieto ar infekciju saistīta drudža vai sāpju mazināšanai, ieteicams uzraudzīt infekcijas stāvokli. Ārpus stacionāra pacientam jāvēršas pie ārsta, ja simptomi nepāriet vai pasliktinās.

### **Lietošanas instrukcija**

#### 2. Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar farmaceitu vai ārstu šādos gadījumos:

[...] Jums ir infekcija – lūdzu, skatiet sadaļu "Infekcijas" tālāk tekstā.

[...]

## Infekcijas

[Zāļu nosaukums] var slēpt infekciju pazīmes, piemēram, drudzi un sāpes. Tāpēc iespējams, ka [zāļu nosaukums] lietošanas dēļ var tikt kavēta infekcijas atbilstošas ārstēšanas uzsākšana, un tas var paaugstināt komplikāciju risku. Tas novērots baktēriju izraisītas pneimonijas (plaušu karsoņa) un ar vējbakām saistītu bakteriālu ādas infekciju gadījumā. Ja Jūs lietojat šīs zāles, kamēr Jums ir infekcija, un infekcijas simptomi nepāriet vai pasliktinās, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot [zāļu nosaukums]

Jālieto mazākā iedarbīgā deva iespējami īsāku laiku, kas nepieciešama, lai atvieglotu simptomus. Ja Jums ir infekcija, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja tās simptomi (piemēram, drudzis un sāpes) nepāriet vai pasliktinās (skatīt 2. punktu).

## 3. Idelalisibs — zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) (EPITT Nr. 19500)

### Zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Smagas ādas reakcijas Stīvensa–Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze

~~Zinots par Ir bijuši~~ Stīvensa–Džonsona sindroma (SJS), un toksiskās epidermas nekrolīzes (TEN) un zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) gadījumi, ~~gadījumiem ar letāliem iznākumiem, ja lietojot idelalisibu. Zinots par SJS un TEN gadījumiem ar letāliem iznākumiem, ja idelalisibu~~ lietoja vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru lietošana var izraisīt minētos sindromus. Ja pastāv aizdomas par SJS, vai TEN vai DRESS, idelalisiba lietošana nekavējoties jāpārtrauc jāpārtrauc un pacients atbilstoši jāārstē.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

2. tabula. Klīniskajos pētījumos ziņotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības personām ar hematoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem un pēcreģistrācijas periodā ziņotās nevēlamās blakusparādības, lietojot idelalisibu

Blakusparādība	Visas smaguma pakāpes	≥ 3. smaguma pakāpe
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>		
<u>Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)****</u>	Nav zināmi	Nav piemērojams

\*\*\*\* Novērota pēcreģistrācijas datos.

Smagas ādas reakcijas Stīvensa–Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze (skatīt 4.4. apakšpunktu)

~~Retos Dažos~~ gadījumos novēroja SJS, un TEN un DRESS, ja idelalisibu lietoja vienlaicīgi ar citām zālēm, kuru lietošana var izraisīt minētos sindromus (bendamustīns, rituksimabs, allopurinols, un amoksicilīns un sulfametoksazols/trimetoprimis). [...]

## Lietošanas instrukcija

### 2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

... Saistībā ar idelalisiba lietošanu ziņots par nopietniem stāvokļiem ar pūšļu veidošanos uz ādas, tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi, kā arī zāļu izraisītu nekrolīzi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS) dažiem cilvēkiem, kuri saņēma Zydelig vienlaicīgi ar citām zālēm, kas izraisa šos potenciāli dzīvībai bīstamos stāvokļus. Pārtrauciet idelalisiba lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja pamanāt kādu no 4. punktā aprakstītajiem simptomiem. Pūšļi var veidoties arī mutes gļotādā, uz dzimumorgāniem un/vai acīs. Ādas lobīšanās var izraisīt nopietnu infekciju.

Nekavējoties pastāstiet ārstam:

- [...]
- ja Jums ir pietūkums vai pūšļi mutes gļotādā, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un/vai acīs.

### 4. Iespējamās blakusparādības

PĀRTRAUCIET Zydelig lietošanu un nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, ja Jūs novērojat kādu no šiem simptomiem:

- sarkanīgi pleķi uz rumpja, nelieli, norobežoti laukumi ar ādas krāsas izmaiņām, bieži ar pūšļiem vidū, ādas lobīšanās, čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs. Šie nopietnie ādas izsitumi var rasties pēc drudža un gripai līdzīgiem simptomiem (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze);
- plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms vai zāļu izraisīts hipersensitivitātes sindroms);
- ~~apsārtums un pūšļi uz ādas;~~
- ~~pietūkums vai pūšļi mutes gļotādā, uz dzimumorgāniem un/vai acīs.~~

## 4. Insulīns<sup>2</sup> – ādas amiloidoze (EPITT Nr. 19499)

### Zāļu apraksts

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Lietošanas veids

[...]

[Zāļu nosaukums] ievada subkutāni, injicējot vēdera priekšējā sienā, augšstilbā, augšdelmā, deltveida vai sēžas muskuļa apvidū. Injekcijas vietas viena anatomiskā apvidus robežās vienmēr jāmaina, lai mazinātu lipodistrofijas un ādas amiloidozes risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

---

<sup>2</sup> Attiecas uz visām insulīnu saturošajām zālēm.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacientiem jānorāda, ka injekcijas vietas ir pastāvīgi jāmaina, lai mazinātu lipodistrofijas un ādas amiloidozes attīstības risku. Ja insulīnu ievada vietās ar šādām reakcijām, pastāv potenciāls aizkavētas insulīna uzsūkšanās un pasliktinātas glikēmiskās kontroles risks. Ziņots, ka, pēkšņi mainot injekcijas vietu uz neskartu ķermeņa apvidu, rodas hipoglikēmija. Pēc injekcijas vietas maiņas ieteicams kontrolēt glikozes līmeni asinīs un var būt jāapsver pret diabēta zāļu devas pielāgošana.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Ādas un zemādas audu bojājumi

Biežums "nav zināmi": ādas amiloidoze

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

~~Lipodistrofija~~ Ādas un zemādas audu bojājumi

Injekcijas vietā var rasties lipodistrofija un ādas amiloidoze un aizkavēt lokālo insulīna uzsūkšanos. Pastāvīgi mainot injekcijas vietu noteiktā injicēšanas apvidū, var samazināt vai novērst šādu reakciju rašanās risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **Lietošanas instrukcija**

2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Ādas izmaiņas injekcijas vietā

Injekcijas vieta ir pastāvīgi jāmaina, lai novērstu ādas izmaiņas, piemēram, sacietējumu veidošanos zem ādas. Ja insulīnu injicē apvidū ar sacietējumiem zem ādas, tas var nedarboties tik labi (skatīt sadaļu "Kā lietot [zāļu nosaukums]"). Ja Jūs pašlaik veicat injekcijas apvidū ar sacietējumiem zem ādas, konsultējieties ar ārstu, pirms sākat veikt injekcijas citā apvidū. Ārsts var Jums likt rūpīgāk kontrolēt cukura līmeni asinīs un pielāgot insulīna vai citu pret diabēta zāļu devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Ādas izmaiņas injekcijas vietā

Ja pārāk bieži injicējat insulīnu vienā un tajā pašā vietā, taukaudi zem ādas var sarauties (lipoatrofija) vai sabiezēt (lipohipertrofija). Zem ādas var izveidoties arī sacietējumi, ko izraisa olbaltumvielas amiloīda uzkrāšanās (ādas amiloidoze). Ja insulīnu injicē apvidū ar sacietējumiem zem ādas, tas var nedarboties tik labi. Lai izvairītos no šādām ādas izmaiņām, katrā injekcijas reizē mainiet injekcijas vietu.

Ja lipodistrofijas risks lietošanas instrukcijas 4. punktā ir minēts ar tādu biežuma pakāpi, kas atšķiras no ādas amiloidozes biežuma pakāpes, tiek ierosinātas šādas izmaiņas:

4. Iespējamās blakusparādības

[...]

Citas blakusparādības

[...]

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

Ādas pārmaiņas injekcijas vietā (lipodistrofija)

Ādas izmaiņas injekcijas vietā

Ja pārāk bieži injicējat insulīnu vienā un tajā pašā vietā, taukaudi zem ādas var sarauties (lipoatrofija) vai sabiezēt (lipohipertrofija) (*var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem*). Zem ādas var izveidoties arī sacietējumi, ko izraisa olbaltumvielas amiloīda uzkrāšanās (ādas amiloidoze; rašanās biežums nav zināms). Ja insulīnu injicē apvidū ar sacietējumiem zem ādas, tas var nedarboties tik labi. Lai izvairītos no šādām ādas izmaiņām, katrā injekcijas reizē mainiet injekcijas vietu.

Citas blakusparādības

[...]

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

[...]