



11 May 2020<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/227790/2020  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Нов текст в продуктовата информация — извадки от препоръките на PRAC относно сигнали

Прието от PRAC на 14—17 април 2020 г.

Текстът в продуктовата информация в настоящия документ е извадка от документа, озаглавен "Препоръки на PRAC относно сигнали", който съдържа целия текст на препоръките на PRAC за актуализация на продуктовата информация, както и някои общи указания за обработката на сигнали. Целият текст може да бъде намерен [ТУК](#) (само на английски език).

Новият текст, който трябва да се добави към продуктовата информация, е подчертан. Настоящият текст, който трябва да се изтрие, е ~~зачертан~~.

### 1. Андексанет алфа — погрешни резултати от теста за нива на анти-FXa активността (EPITT № 19493)

#### Кратка характеристика на продукта

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ограничения за употреба

[...]

~~Въпреки че все по-често се препоръчва определяне на анти-FXa активност при спешни случаи, няма препоръки за адаптиране на дозата андексанет алфа. Следователно проследяването на лечението трябва да е въз основа главно на клиничните параметри, показателни за подходящ отговор към лечението (напр. постигане на хемостаза), липсата на ефикасност (напр. възобновяване на кървенето) и нежелани събития (напр. тромбоемболични събития). Проследяването на лечението с андексанет алфа не трябва да се базира на анти-FXa активността. Търговските тестове на анти-FXa активността са неподходящи за измерване на анти-FXa активността след прилагане на андексанет алфа, тъй като тези тестове констатират погрешно повишени нива на анти-FXa активността и по този начин причиняват значително подценяване на реверсията на активността на андексанет алфа.~~

<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. Фармакодинамични свойства

[...]

##### Фармакодинамични ефекти

Ефектите на андексанет алфа могат да бъдат измерени чрез фармакодинамични маркери, включително анти-FXa активност и свободна фракция на наличен инхибитор на FXa, а също чрез възстановяване на образуването на тромбин.

Анти-FXa активността корелира слабо с клиничната ефикасност и безопасност, което я прави неподходяща за насочване на прилагането (вж. точки 4.4 и 5.1). Търговските тестове на анти-FXa активността са неподходящи за измерване на анти-FXa активността след прилагане на андексанет алфа. Поради реверсивното свързване на андексанет алфа с инхибитора на FXa, високото разреждане на пробата, която понастоящем се използва в тези тестове, води до дисоциация на инхибитора от андексанет алфа. Това предизвиква откриване на неправилно завишени нива на анти-FXa активност и по този начин причинява значително подценяване на реверсивната активност на андексанет алфа.

В проспективни, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания за определяне на дозата при здрави участници са определени дозата и схемата на прилагане на андексанет алфа, необходими за реверсия на анти-FXa активността и възстановяване на образуването на тромбин при инхибитори на FXa (апиксабан или ривароксабан) с модифицирани тестове, които не са достъпни в търговската мрежа.

## **2. Ибупрофен, кетопрофен и комбинации с фиксирани дози за системно приложение – сериозно обостряне на инфекции (ЕРІТТ № 19415)**

### **Кратка характеристика на продукта**

#### 4.2. Дозировка и начини на приложение

Най-ниската ефективна доза трябва да се използва за възможно най-краткото време, необходимо за облекчаване на симптомите (вж. точка 4.4).

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Маскиране на симптомите на подлежащите инфекции

[Наименование на продукта] може да маскира симптомите на инфекция, което може да доведе до забавяне на започване на подходящо лечение и по този начин да влоши изхода от инфекцията. Това се наблюдава при бактериална пневмония, придобита в обществото, както и при бактериалните усложнения на варицела. Когато [наименование на продукта] се прилага за лечение на повишена температура или за облекчаване на болката във връзка с инфекция, се препоръчва наблюдение на инфекцията. При извънболнични условия пациентът трябва да се консултира с лекар, ако симптомите персистерат или се влошават.

## Листовка

### 2. Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, ако:

[...] имате инфекция — вж. заглавието „Инфекции“ по-долу.

[...]

#### Инфекции

[Наименование на продукта] може да скрие признаците на инфекции, например повишена температура и болка. Поради това е възможно [наименование на продукта] да забави подходящото лечение на инфекцията, което може да доведе до повишен риск от усложнения. Това се наблюдава при пневмония, причинена от бактерии и бактериални кожни инфекции, свързани с варицела. Ако приемате това лекарство, докато имате инфекция и симптомите на инфекцията продължават или се влошават, трябва да се консултирате незабавно с лекар.

### 3. Как да използвате [наименование на продукта]

Най-ниската ефективна доза трябва да се използва за възможно най-краткото време, необходимо за облекчаване на симптомите. Ако имате инфекция, незабавно се консултирайте с лекар, ако симптомите (напр. повишена температура и болка) продължават или се влошават (вж. точка 2).

## 3. Иделалисиб — лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) (EPITT № 19500)

### Кратка характеристика на продукта

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежки кожни реакции синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза

Има съобщения за случаи на Случаи на Синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS), ~~и~~ токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) с летален изход са съобщени, когато са възникнали при употребата на иделалисиб. Има съобщения за случаи на SJS и TEN с летален изход, когато иделалисиб е прилаган съпътстващо с други лекарствени продукти, свързани с тези синдроми. Ако има подозрения за SJS, ~~или~~ TEN или DRESS, иделалисиб трябва незабавно да бъде спрян ~~се~~ прекрати и пациентът да бъде лекуван по подходящ начин.

#### 4.8. Нежелани реакции

Таблица 2: Нежелани реакции, съобщени в клинични проучвания при пациенти с онкохематологични заболявания, получаващи иделалисиб, и от постмаркетинговия период

Реакция	Всяка степен	Степен $\geq$ 3
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>		
<u>Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)****</u>	<u>С неизвестна честота</u>	<u>Неприложимо</u>

\*\*\*\* наблюдавани от данни след разрешаването

~~Тежки кожни реакции синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4)~~

~~Рядко, с Случаи на SJS, и TEN и DRESS, са възникнали когато иделалисиб е прилаган съпътстващо с други лекарствени продукти, свързани с тези синдроми (бендамустин, ритуксимаб, алопуринол, и амоксицилин и сулфаметоксазол/триметоприм). [...]~~

## Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете [наименование на продукта]

Предупреждения и предпазни мерки

~~...Има съобщения за тежки състояния с образуване на мехури по кожата, включително синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), във връзка с лечението с иделалисиб при някои хора, които са получавали Zydelig, докато са приемали и други лекарства, за които се знае, че причиняват тези потенциално животно застрашаващи състояния. Спрете да използвате иделалисиб и незабавно потърсете лекарска помощ, ако забележите някой от симптомите, описани в точка 4. Образуването на мехури може да включва и лигавицата на устата, гениталиите и/или очите, и/или. Лющенето на кожата може да доведе до сериозна инфекция.~~

Веднага информирайте Вашия лекар:

- [...]
- ако имате оток и образуване на мехури по лигавицата на устата, гърлото, носа, гениталиите и/или очите

4. Възможни нежелани реакции

СПРЕТЕ приема на Zydelig и веднага потърсете медицинска помощ, ако получите някое от следните:

- червеникави петна по гръдния кош, малки окръглени промени в цвета на кожата, често с централно разположени мехури, лющене на кожата, язва на устата, гърлото, носа, гениталиите и очите. Тези тежки кожни обриви могат да бъдат предшествани от повишена температура и грипозни симптоми (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза).
- Широко разпространен обрив, висока телесна температура и увеличени лимфни възли (синдром на лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми [DRESS] или синдром на свръхчувствителност към лекарства).

- — зачервяване и образуване на мехури по кожата
- — оток и образуване на мехури по лигавицата на устата, гениталиите и/или очите

## 4. Инсулин<sup>2</sup> — кожна амилоидоза (ЕРІТТ № 19499)

### Кратка характеристика на продукта

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

[...]

[Наименование на продукта] се прилага подкожно чрез инжектиране в коремната стена, бедрото, горната част на ръката, делтоидната или глутеалната област. Местата за инжектиране трябва винаги да се редуват в същата област, за да се намали рискът от липодистрофия и кожна амилоидоза (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат инструктирани непрекъснато да редуват мястото на инжектиране, за да се намали рискът от развитие на липодистрофия и кожна амилоидоза. Има потенциален риск от забавена абсорбция на инсулин и влошен гликемичен контрол след инжектиране на инсулин на места с тези реакции. Има съобщения, че внезапната промяна на мястото на инжектиране в незасегнатата зона води до хипогликемия. Препоръчва се проследяване на кръвната захар след промяна на мястото на инжектиране и може да се обмисли коригиране на дозата на антидиабетните лекарства.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: Кожна амилоидоза

Описание на избрани нежелани реакции

Липодистрофия Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Липодистрофия и кожна амилоидоза могат да се появят на мястото на инжектиране и да забавят локалната абсорбция на инсулин. Непрекъснатото редуване на мястото на инжектиране в дадената област на инжектиране може да помогне за намаляване или предотвратяване на тези реакции (вж. точка 4.4).

### Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате [наименование на продукта]

Промени на кожата на мястото на инжектиране.

---

<sup>2</sup> Отнася се за всички продукти, съдържащи инсулин.

Мястото на инжектиране трябва да се редува, за да се предотвратят кожни промени, като поява на бучки под кожата. Инсулинът може да не подейства добре, ако го инжектирате в област с бучки (вж. „Как да използвате [наименование на продукта]“). Ако към настоящия момент инжектирате в област с бучки, свържете се с Вашия лекар, преди да започнете да инжектирате в друга област. Вашият лекар може да Ви посъветва да проверявате по-често кръвната си захар и да коригирате дозата на инсулина или на други антидиабетни лекарства, които получавате.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Промени на кожата на мястото на инжектиране.

Ако инжектирате инсулин твърде често на едно и също място, мастната тъкан може или да се свие (липоатрофия), или да се удебели (липохипертрофия). Бучките под кожата могат също да се дължат на натрупване на белтък, наречен амилоид (кожна амилоидоза) Инсулинът може да не подейства добре, ако инжектирате в област с бучки. Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция, за да предотвратите тези кожни промени.

Ако рискът от липодистрофия в точка 4 от листовката е посочен с честота, различна от горната честота за кожна амилоидоза, се предлага следната актуализация:

#### 4. Възможни нежелани реакции

[...]

Други нежелани реакции включват:

[...]

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

Промени под кожата, където се прилага инжекцията (липодистрофия):

Промени на кожата на мястото на инжектиране.

Ако инжектирате инсулин твърде често на едно и също място, мастната тъкан може да се свие (липоатрофия) или да се удебели (липохипертрофия) (може да засегнат до 1 на 100 души). Бучките под кожата също могат да се дължат на натрупване на белтък, наречен амилоид (кожна амилоидоза; не е известно колко често се случва това). Инсулинът може да не подейства добре, ако инжектирате в област с бучки. Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция, за да предотвратите тези кожни промени.

Други нежелани реакции включват:

[...]

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

[...]