



11 May 2020<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/227777/2020  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Novi tekst informacija o lijeku – izvadci iz preporuka PRAC-a vezanih uz signale

Usvojeno na sjednici PRAC-a 14. – 17. travnja 2020.

Tekst informacija o lijeku u ovom dokumentu preuzet je iz dokumenta naziva "Preporuke PRAC-a vezane uz signale" koji sadrži cijeli tekst preporuka PRAC-a kojim se ažuriraju informacije o lijeku kao i opću smjernicu o upravljanju signalima. Dokument je dostupan [ovdje](#) (samo na engleskom jeziku).

Novi tekst koji se dodaje informacijama o lijeku je podcrtan. Trenutni tekst kojeg treba obrisati je ~~precrtan~~.

### 1. Andeksanet alfa – pogrešni rezultati testova razina anti-FXa aktivnosti (EPITT br. 19493)

#### Sažetak opisa svojstava lijeka

##### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Ograničenja u primjeni

[...]

~~Iako se u hitnim slučajevima sve više preporučuje utvrđivanje anti-FXa aktivnosti, nema dostupnih preporuka za prilagođavanje doze andeksaneta alfa. Stoga praćenje terapije mora se prvenstveno temeljiti na kliničkim parametrima koji su pokazatelji odgovarajućeg odgovora (tj. postizanje hemostaze), nedostatku djelotvornosti (tj. ponovljenom krvarenju) i štetnim događajima (tj. tromboembolijskim događajima). Praćenje terapije andeksanetom alfa ne smije se temeljiti na anti-FXa aktivnosti. Komercijalni testovi anti-FXa aktivnosti nisu primjereni za mjerenje anti-FXa aktivnosti nakon primjene andeksaneta alfa jer ti testovi pokazuju pogrešno povišene razine anti-FXa aktivnosti, što dovodi do preniske procjene reverzne aktivnosti andeksaneta alfa.~~

[...]

---

<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. Farmakodinamička svojstva

[...]

Farmakodinamički učinci

Učinci andeksaneta alfa mogu se mjeriti pomoću farmakodinamičkih biljega, uključujući ~~anti-FXa aktivnost~~, slobodne frakcije raspoloživog inhibitora FXa kao i pomoću oporavka stvaranja trombina.

~~Anti-FXa aktivnost slabo korelira s kliničkom djelotvornošću i sigurnošću, što je čini neprikladnom da bude vodič pri doziranju (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Komercijalni testovi anti-FXa aktivnosti nisu primjereni za mjerenje anti-FXa aktivnosti nakon primjene andeksaneta alfa. Zbog reverzibilnog vezanja andeksaneta alfa na inhibitor FXa, vrlo razrijeđeni uzorak koji se trenutačno upotrebljava u tim testovima izaziva disocijaciju inhibitora od andeksaneta alfa, što dovodi do otkrivanja pogrešno povišenih razina anti-FXa aktivnosti, a to uzrokuje preniske procjene reverzne aktivnosti andeksaneta alfa.~~

U prospektivnom, randomiziranom, placebo kontroliranom ispitivanju za određivanje doze andeksaneta alfa u zdravih ispitanika, utvrđena je doza i režim doziranja za reverziju anti-FXa aktivnosti i oporavak stvaranja trombina za inhibitore FXa (apiksaban ili rivaroksaban) s pomoću izmijenjenih testova koji nisu komercijalno dostupni.

## **2. Ibuprofen, ketoprofen i fiksne kombinacije doza za sistemsku primjenu – ozbiljna egzacerbacija infekcija (EPITT br. 19415)**

### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Najnižu učinkovitu dozu potrebno je primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.4).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

[Naziv lijeka] može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je opaženo kod izvanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih s varicelama. Kada se [naziv lijeka] primjenjuje za ublažavanje vrućice ili bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti liječniku ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

### **Uputa o lijeku**

#### 2. Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem ljekarniku ili liječniku ako:

[...] imate infekciju – vidjeti dio „Infekcije” u nastavku.

[...]

## Infekcije

[Naziv lijeka] može prikriti znakove infekcija kao što su vrućica i bol. Stoga je moguće da [naziv lijeka] može odgoditi odgovarajuće liječenje infekcije, što može dovesti do povećanog rizika od komplikacija. To je opaženo kod upale pluća uzrokovane bakterijama i bakterijskih kožnih infekcija povezanih s vodenim kozicama. Ako uzimate ovaj lijek dok imate infekciju, a simptomi infekcije ustraju ili se pogoršaju, odmah se obratite liječniku.

### 3. Kako uzimati [naziv lijeka]

Najnižu učinkovitu dozu potrebno je primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma. Ako imate infekciju, odmah se obratite liječniku ako simptomi (kao što su vrućica i bol) ustraju ili se pogoršaju (vidjeti dio 2.).

## **3. Idelalisib – reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) (EPITT br. 19500)**

### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Teške kožne nuspojave Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza

~~Zabilježeni su slučajevi idelalisiba kada se idelalisib primjenjivao istovremeno s drugim lijekovima koji su povezani s tim sindromima. Ako se sumnja na SJS, TEN ili DRESS, potrebno je odmah prekinuti primjenu idelalisiba i bolesnika odgovarajuće liječiti.~~  
Zabilježeni su slučajevi idelalisiba kada se idelalisib primjenjivao istovremeno s drugim lijekovima koji su povezani s tim sindromima. Ako se sumnja na SJS, TEN ili DRESS, potrebno je odmah prekinuti primjenu idelalisiba i bolesnika odgovarajuće liječiti.

#### 4.8. Nuspojave

Tablica 2.: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u ispitanika s hematološkim zloćudnim bolestima koji su primali idelalisib i nakon stavljanja lijeka u promet

Nuspojava	Bilo koji stupanj	≥ 3. stupanj
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		
<u>Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)****</u>	<u>nije poznato</u>	<u>nije primjenjivo</u>

\*\*\*\* zabilježeno na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet

~~Teške kožne nuspojave Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (vidjeti dio 4.4)~~

Rijetko su se javili slučajevi SJS-a, TEN-a i DRESS-a javili su se kada se idelalisib primjenjivao istovremeno s drugim lijekovima koji su povezani s tim sindromima (bendamustinom, rituksimabom, alopurinolom, amoksicilinom i sulfametoksazolom/trimetoprimom). [...]

## Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati [naziv lijeka]

Upozorenja i mjere opreza

...Zabilježena su teška stanja s mjehurićima na koži, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu te reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) pri liječenju idelalisibom nekih osoba koje su Zydelig primale istovremeno s drugim lijekovima za koje se zna da uzrokuju ta stanja koja mogu biti opasna po život. Prestanite uzimati idelalisib i odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji od simptoma opisanih u dijelu 4. Mjehuri također mogu zahvatiti sluznicu usta, spolnih organa i/ili. Ljuštenje kože može dovesti do ozbiljne infekcije.

Odmah obavijestite svog liječnika:

- [...]
- ako imate oticanje i mjehuriće na sluznici usta, grla, nosa, spolnih organa i/ili očiju

4. Moguće nuspojave

PRESTANITE uzimati Zydelig i odmah potražite liječničku pomoć ako osjetite nešto od sljedećeg:

- crvenkaste mrlje na trupu, male ograničene promjene boje kože, često sa središnjim mjehurićima, ljuštenje kože, čireve u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza).
- Široko rasprostranjen osip, povišena tjelesna temperatura i povećani limfni čvorovi (sindrom DRESS ili sindrom preosjetljivosti na lijek).
- ~~crvenilo i mjehure na koži~~
- ~~oticanje i mjehure na sluznici usta, spolnih organa i/ili očiju~~

## 4. Inzulin<sup>2</sup> – kožna amiloidoza (EPITT br. 19499)

### Sažetak opisa svojstava lijeka

4.2. Doziranje i način primjene

Način primjene

[...]

[Naziv lijeka] primjenjuje se potkožnom injekcijom u abdomen, bedro, nadlakticu, deltoidno ili glutealno područje. Potrebno je uvijek promijeniti mjesto injiciranja unutar istog područja kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije i kožne amiloidoze (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike se mora savjetovati da neprekidno mijenjaju mjesto injiciranja kako bi se smanjio rizik od nastanka lipodistrofije i kožne amiloidoze. Na područjima na kojima su se javile te reakcije moguć je

---

<sup>2</sup> Odnosi se na sve lijekove koji sadrže inzulin.

potencijalni rizik od odgode apsorpcije inzulina i pogoršanja regulacije glikemije nakon primjene injekcija inzulina. Zabilježeno je da iznenadna promjena mjesta injekcije i primjena na nezahvaćenom području dovode do hipoglikemije. Nakon promjene mjesta injiciranja preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi, a može se razmotriti prilagodba doze antidijabetika.

#### 4.8. Nuspojave

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Učestalost „nepoznato“: Kožna amiloidoza

Opis odabranih nuspojava

~~Lipodistrofija~~ Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Na mjestu injekcije može doći do lipodistrofije i kožne amiloidoze koja može odgoditi lokalnu apsorpciju inzulina. Neprestano mijenjanje mjesta injiciranja unutar preporučenih injekcijskih područja može pomoći u ublažavanju ili sprečavanju takvih reakcija (vidjeti dio 4.4).

### Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego što počnete primjenjivati [naziv lijeka]

Kožne promjene na mjestu injiciranja:

Potrebno je mijenjati mjesto injiciranja kako bi se spriječile promjene na koži kao što su kvržice ispod kože. Može se dogoditi da inzulin ne djeluje dovoljno dobro ako ga injicirate u područje zahvaćeno kvržicama (vidjeti dio Kako primjenjivati [naziv lijeka]). Obratite se svojem liječniku ako trenutačno injicirate inzulin u područje zahvaćeno kvržicama prije nego što ga počnete injicirati u drugo područje. Vaš liječnik može vam reći da pozornije pratite razinu šećera u krvi i da prilagodite dozu inzulina ili drugih antidijabetika.

4. Moguće nuspojave

Kožne promjene na mjestu injiciranja:

Ako injicirate inzulin prečesto na istome mjestu, masno tkivo na tom mjestu može se stanjiti (lipoatrofija) ili zadebljati (lipohipertrofija). Kvržice ispod kože također mogu biti uzrokovane nakupljanjem proteina zvanog amiloid (kožna amiloidoza). Može se dogoditi da inzulin ne djeluje dovoljno dobro ako ga injicirate u područje zahvaćeno kvržicama. Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije kako biste pomogli spriječiti takve promjene na koži.

Ako se u dijelu 4. upute o lijeku učestalost rizika od lipodistrofije razlikuje od prethodno navedene učestalosti kožne amiloidoze, predlaže se sljedeće ažuriranje:

4. Moguće nuspojave

[...]

~~Ostale nuspojave uključuju:~~

[...]

~~Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)~~

~~Promjene ispod kože koje se javljaju na mjestu injiciranja (lipodistrofija):~~

Kožne promjene na mjestu injiciranja:

Ako injicirate inzulin prečesto na istome mjestu, masno tkivo na tom mjestu može se stanjiti (lipoatrofija) ili zadebljati (lipohipertrofija) (*može se javiti u do 1 na 100 osoba*). Kvržice ispod kože također mogu biti uzrokovane nakupljanjem proteina zvanog amiloid (kožna amiloidoza; učestalost nepoznata). Može se dogoditi da inzulin ne djeluje dovoljno dobro ako ga injicirate u područje zahvaćeno kvržicama. Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije kako biste pomogli spriječiti takve promjene na koži.

Ostale nuspojave uključuju:

[...]

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

[...]