



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020¹
EMA/PRAC/227783/2020
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nieuwe tekst voor de productinformatie – Uittreksels uit de PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen

Vastgesteld tijdens de PRAC-bijeenkomst van 14-17 april 2020

De tekst van de productinformatie in dit document is afkomstig van het document genaamd 'PRAC recommendations on signals' ('PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen') dat de volledige tekst van de PRAC-aanbevelingen voor aanpassing van de productinformatie alsook enkele algemene richtsnoeren over het omgaan met signalen bevat. Het document vindt u [hier](#) (alleen in het Engels).

Nieuwe tekst die aan de productinformatie dient te worden toegevoegd, is onderstreept. Huidige tekst die dient te worden geschrapt, is ~~doorgehaald~~.

1. Andexanet alfa – Foutieve testresultaten voor niveaus van anti-factor Xa-activiteit (EPITT nr. 19493)

Samenvatting van de productkenmerken

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruiksbeperkingen

[...]

~~Hoewel bepaling van anti-FXa-activiteit in noodsituaties in toenemende mate wordt aanbevolen, is er geen aanbeveling voor de aangepaste dosering van andexanet alfa beschikbaar. De monitoring van de behandeling dient daarom voornamelijk gestoeld te zijn op klinische parameters die indicatief zijn voor een geschikte respons (d.w.z. het bereiken van hemostase), gebrek aan werkzaamheid (d.w.z. opnieuw bloeden) en bijwerkingen (d.w.z. trombo-embolische voorvallen). Monitoring van de behandeling met andexanet alfa mag niet gebaseerd zijn op anti-FXa-activiteit. Commerciële anti-FXa-activiteitstests zijn niet geschikt voor het meten van anti-FXa-activiteit na toediening van andexanet alfa, aangezien deze tests leiden tot foutief verhoogde anti-FXa-activiteitsniveaus, met als gevolg een aanzienlijke onderschatting van het omkerend effect van andexanet alfa.~~

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



[...]

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

[...]

Farmacodynamische effecten

De effecten van andexanet alfa kunnen worden gemeten door middel van farmacodynamische markers, waaronder ~~anti-FXa-activiteit~~, en vrije fractie van beschikbare FXa-remmers en door herstel van de trombinevorming.

Anti-FXa-activiteit correleert slecht met klinische werkzaamheid en veiligheid, waardoor het ongeschikt is voor doseringsrichtsnoeren (zie rubriek 4.4. en 5.1) Commerciële anti-FXa-activiteitstests zijn niet geschikt voor het meten van anti-FXa-activiteit na toediening van andexanet alfa. Vanwege de omkeerbare binding van andexanet alfa aan de FXa-remmer, leidt de hoge monsterverdunning die momenteel in deze tests wordt gebruikt tot dissociatie van de andexanet alfa-remmer, hetgeen resulteert in detectie van foutief verhoogde anti-FXa-activiteitsniveaus, waardoor een substantiële onderschatting van het omkerend effect van andexanet alfa ontstaat.

In prospectieve, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dosisbereikonderzoeken bij gezonde proefpersonen werden de dosis en het doseringsschema van andexanet alfa die nodig zijn om anti-FXa-activiteit om te keren en trombinevorming voor FXa-remmers (apixaban of rivaroxaban) te herstellen vastgesteld door middel van gemodificeerde tests die niet in de handel verkrijgbaar zijn.

2. Ibuprofen, ketoprofen en vaste-dosiscombinaties voor systemisch gebruik – Ernstige verergering van infecties (EPITT-nr. 19415)

Samenvatting van de productkenmerken

Dosering en wijze van toediening

De laagste werkzame dosis moet worden gebruikt voor de kortste periode die nodig is om de symptomen te verlichten (zie rubriek 4.4).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

[productnaam] kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer [productnaam] wordt toegediend voor koorts of pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te bewaken. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

Bijsluiter

2. Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw apotheker of arts als:

[...] u een infectie heeft – zie rubriek "Infecties" hieronder.

[...]

Infecties

[Productnaam] kan symptomen van infecties, zoals koorts en pijn, verbergen. Het is daarom mogelijk dat [productnaam] de passende behandeling van een infectie vertraagt, wat kan leiden tot een verhoogd risico op complicaties. Dit is waargenomen in door bacteriën veroorzaakte longontsteking en bacteriële huidinfecties die kunnen voorkomen bij waterpokken. Als u dit geneesmiddel gebruikt terwijl u een infectie heeft, en de symptomen van uw infectie blijven bestaan of worden erger, dan moet u direct een arts raadplegen.

3. Hoe gebruikt u [productnaam]?

De laagste effectieve dosis moet worden gebruikt voor de kortste periode die nodig is om de symptomen te verlichten. Als u een infectie hebt, raadpleeg dan direct een arts als de symptomen (zoals koorts en pijn) blijven bestaan of erger worden (zie rubriek 2).

3. Idelalisib – geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) (EPITT-nr. 19500)

Samenvatting van de productkenmerken

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

~~Ernstige huidreacties Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse~~

~~Er zijn gevallen van het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), en toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) met fatale afloop gemeld wanneer traden op bij gebruik van idelalisib. Er zijn gevallen van SJS en TEN met fatale afloop gemeld wanneer idelalisib gelijktijdig werd toegediend met andere geneesmiddelen die met deze syndromen in verband worden gebracht. Bij vermoeden van SJS, of TEN of DRESS moet idelalisib onmiddellijk worden stopgezet onderbroken en moet de patiënt dienovereenkomstig worden behandeld.~~

4.8. Bijwerkingen

Tabel 2: Geneesmiddelenbijwerkingen die zijn gemeld in klinisch onderzoek bij personen met hematologische maligniteiten die idelalisib kregen en na het in de handel brengen

Bijwerking	Alle gradaties	Graad \geq 3
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		
<u>Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)****</u>	<u>Niet bekend</u>	<u>Niet van toepassing</u>

**** waargenomen in gegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen

~~Ernstige huidreacties Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.4)~~

~~Zelden hebben zich Er traden~~ gevallen van SJS, en TEN en DRESS op voorgedaan wanneer idelalisib gelijktijdig werd toegediend met andere geneesmiddelen die met deze syndromen in verband worden gebracht (bendamustine, rituximab, allopurinol, en amoxicilline en sulfamethoxazol/trimethoprim). [...]

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

~~...Aandoeningen met ernstige blaarvorming op de huid waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) zijn gemeld in verband met de behandeling met idelalisib bij sommige personen die Zydelig kregen, terwijl zij ook andere geneesmiddelen kregen waarvan bekend is dat ze deze mogelijk levensbedreigende aandoeningen kunnen veroorzaken. Stop met het gebruik van idelalisib en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de in rubriek 4 beschreven symptomen opmerkt. Blaarvorming kan ook optreden op de slijmvliezen van de mond, geslachtsdelen en/of ogen. Het afschilferen van de huid kan tot ernstige infectie leiden.~~

Vertel het uw arts onmiddellijk:

- [...]
- als de slijmvliezen van uw mond, keel, neus, geslachtsdelen en/of ogen zwelling of blaarvorming vertonen

4. Mogelijke bijwerkingen

STOP met het innemen van Zydelig en roep onmiddellijk medische hulp in in de volgende gevallen:

- als er sprake is van roodachtige plekken op de romp, kleine begrensde huidverkleuringen, vaak met blaren in het midden, huidafschilfering, zweren in de mond, keel, neus, geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag wordt mogelijk voorafgegaan door koorts en griepachtige symptomen (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse);
- als er sprake is van wijdverspreide uitslag, hoge lichaamstemperatuur en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddelenovergevoeligheidssyndroom).
- ~~als uw huid rood wordt of blaarvorming vertoont;~~
- ~~als de slijmvliezen van uw mond, geslachtsdelen en/of ogen zwelling of blaarvorming vertonen.~~

4. Insuline² – Cutane amyloïdose (EPITT-nr. 19499)

Samenvatting van de productkenmerken

4.2. Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

[...]

² Het betreft alle insulinebevattende producten.

[Productnaam] wordt subcutaan toegediend door middel van een injectie in de buik, de dij, de bovenarm, de schouder (deltoïdus-gebied) of het gluteale gebied. De injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om het risico op lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

4.8. Bijwerkingen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Frequentie 'niet bekend': Cutane amyloïdose

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lipodystrofie Huid- en onderhuidaandoeningen:

Lipodystrofie en cutane amyloïdose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insuline-absorptie vertragen. Het continue afwisselen van de injectieplaats binnen eenzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Huidveranderingen op de injectieplaats:

De injectieplaats dient te worden afgewisseld om huidveranderingen zoals bulten onder de huid te voorkomen. Neem contact op met uw arts als u momenteel in een bultig gebied injecteert voordat u in een ander gebied gaat injecteren. De insuline werkt mogelijk niet goed als u in een bultig gebied injecteert (zie Hoe gebruikt u dit middel?). Uw arts kan u vragen uw bloedsuikerspiegel nauwlettender te controleren en de dosering van uw insuline of uw andere antidiabetica aan te passen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Huidveranderingen op de injectieplaats:

Als u te vaak op dezelfde plaats insuline injecteert, kan het vetweefsel onder de huid slinken (lipoatrofie) of dikker worden (lipohypertrofie). Bulten onder de huid kunnen ook worden veroorzaakt door ophoping van een eiwit genaamd amyloïde (cutane amyloïdose). De insuline werkt mogelijk niet goed als u in een bultig gebied injecteert. Verandering van injectieplaats bij elke injectie kan deze huidveranderingen helpen voorkomen.

Als het risico op lipodystrofie in rubriek 4 van de bijsluiters wordt genoemd onder een frequentie die afwijkt van de bovengenoemde frequentie voor cutane amyloïdose, wordt de volgende aanpassing voorgesteld:

4. Mogelijke bijwerkingen

[...]

Andere bijwerkingen zijn:

[...]

Soms (kan bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen)

Veranderingen onder de huid waar u de injectie gebruikt (lipodystrofie):

Huidveranderingen op de injectieplaats:

Als u te vaak op dezelfde plaats insuline injecteert, kan het vetweefsel onder de huid slinken (lipoatrofie) of dikker worden (lipohypertrofie) (kan bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen). Bulten onder de huid kunnen ook worden veroorzaakt door ophoping van een eiwit genaamd amyloïde (cutane amyloïdose; hoe vaak dit voorkomt, is niet bekend). De insuline werkt mogelijk niet goed als u in een bultig gebied injecteert. Verandering van injectieplaats bij elke injectie kan deze huidveranderingen helpen voorkomen.

Andere bijwerkingen zijn:

[...]

Soms (kan bij maximaal 1 op de 100 personen voorkomen)

[...]