



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020¹
EMA/PRAC/244134/2020
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Anbefaling fra PRAC etter signalutredning – oppdatering av produktinformasjon

Vedtatt 14.-17. april 2020 PRAC

Ordlyden i produktinformasjonen i dette dokumentet er hentet fra dokumentet 'PRAC recommendations on signals', som inneholder hele PRAC anbefalingsteksten til oppdateringen. Dette dokumentet inneholder i tillegg en generell veiledning om hvordan signalene skal håndteres. Dokumentet finnes [her](#) (kun engelsk versjon).

Ny tekst som skal inn i produktinformasjonen er understreket. Nåværende tekst som skal slettes er gjennomstreknet.

1. Andeksanet alfa – Feilaktige analyseresultater for nivåer av anti-faktor Xa-aktivitet (EPITT nr. 19493)

Preparatomtale

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Begrensninger for bruk

[...]

~~Selv om bestemmelse av anti-FXa-aktivitet i akutsituasjoner i økende grad anbefales, foreligger det ingen anbefaling for tilpasset dosering av andeksanet alfa. Overvåkning av behandling bør derfor hovedsakelig baseres på kliniske parametere som indikerer tilstrekkelig respons (dvs. oppnåelse av hemostase), manglende effekt (dvs. ny blødning) og bivirkninger (dvs. tromboembolihendelser). Overvåkning av behandling med andeksanet alfa bør ikke baseres på anti-FXa-aktivitet. Kommerielle anti-FXa-aktivitetsanalyser er uegnet for måling av anti-FXa-aktivitet etter administrering av andeksanet alfa, da disse analyseresultatene gir feilaktige forhøyede anti-FXa-aktivitetsnivåer og dermed forårsaker en betydelig underestimering av reverseringseffekten av andeksanet alfa.~~

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



[...]

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

[...]

Farmakodynamiske effekter

Effektene av andeksanet alfa kan måles via farmakodynamiske markører, inkludert ~~anti-FXa-aktivitet,~~ og fri fraksjon av tilgjengelig FXa-hemmer samt via gjenopprettet trombindannelse.

~~Anti-FXa-aktivitet korrelerer dårlig med klinisk effekt og sikkerhet, noe som gjør det uegnet til doseringsveiledning (se pkt. 4.4 og 5.1). Kommerielle anti-FXa-aktivitetsanalyser er uegnet for måling av anti-FXa-aktivitet etter administrering av andeksanet alfa. På grunn av den reversible bindingen av andeksanet alfa til FXa-hemmeren, fører den høye prøvefortynningen som brukes i disse analysene til dissosiering av hemmeren fra andeksanet alfa. Dette resulterer i feilaktige funn av forhøyede anti-FXa-aktivitetsnivåer, og forårsaker dermed en betydelig underestimering av reverseringseffekten av andeksanet alfa.~~

I prospektive, randomiserte, placebokontrollerte, dosefinnende studier med friske forsøkspersoner, ble dose og doseregime med andeksanet alfa nødvendig for å reversere anti-FXa-aktivitet og gjenopprette trombindannelse fastslått for FXa-hemmere (apiksaban eller rivaroksaban) med modifiserte analyser som ikke er kommersielt tilgjengelige.

2. Ibuprofen, ketoprofen og faste kombinasjoner for systemisk bruk – Alvorlig forverring av infeksjoner (EPITT nr. 19415)

Preparatomtale

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Det bør brukes lavest mulig effektive dose i kortest mulig tidsperiode som er nødvendig for å kontrollere symptomene (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Maskering av symptomer på underliggende infeksjoner

<Virkestoff> kan maskere symptomer på infeksjon, noe som kan føre til forsinket oppstart av riktig behandling og dermed forverre følgene av infeksjonen. Dette er observert ved bakteriell samfunnservrevet lungebetennelse og bakterielle komplikasjoner til varicella. Når <virkestoff> brukes til lindring av feber og smerter relatert til en infeksjon, anbefales overvåking av infeksjonen. Ved behandling utenfor sykehus skal pasienten kontakte lege dersom symptomer vedvarer eller forverres.

Pakningsvedlegg

2. Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med apotek eller lege dersom:

[...] du har en infeksjon – se overskriften «Infeksjoner» under.

[...]

Infeksjoner

[Preparatnavn] kan skjule symptomer på infeksjon slik som feber og smerter. Det er derfor mulig at [Preparatnavn] kan forsinke riktig behandling av infeksjonen, noe som kan føre til økt risiko for komplikasjoner. Dette er sett ved lungebetennelse forårsaket av bakterier og bakterielle hudinfeksjoner knyttet til vannkopper. Hvis du tar dette legemidlet mens du har en infeksjon og infeksjonssymptomene dine vedvarer eller forverres, må du kontakte lege umiddelbart.

3. Hvordan du bruker [Preparatnavn]

Du bør bruke lavest mulig dose i kortest mulig tidsperiode som er nødvendig for å lindre symptomene dine. Hvis du har en infeksjon må du kontakte lege umiddelbart dersom symptomer (slik som feber og smerter) vedvarer eller forverres (se avsnitt 2).

3. Idelalisib – Legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (EPITT nr. 19500)

Preparatomtale

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige hudreaksjoner Stevens-Johnson-syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

Tilfeller av Stevens-Johnson syndrom (SJS), og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) med dødelig utgang har blitt rapportert har forekommet med idelalisib. Tilfeller av SJS og TEN med dødelig utgang har blitt rapportert når idelalisib ble administrert samtidig med andre legemidler forbundet med disse syndromene. Hvis det foreligger mistanke om SJS, og TEN eller DRESS, skal idelalisib avbrytes umiddelbart, og pasienten behandles i henhold til dette.

4.8. Bivirkninger

Tabell 2: Bivirkninger rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos forsøkspersoner med hematologiske maligniteter som fikk idelalisib

Reaksjon	Alle grader	Grad ≥ 3
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>		
<u>Legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) ****</u>	<u>Ikke kjent</u>	<u>Ikke relevant</u>

**** observert i data etter markedsføring

Alvorlige hudreaksjoner Stevens-Johnson-syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4)

Det har forekommet sjeldne/Rarely, e-tilfeller av SJS, og TEN og DRESS når idelalisib ble administrert samtidig med andre legemidler forbundet med disse syndromene (bendamustin, rituksimab, allopurinol, og amoksisillin og sulfametoksazol/trimetoprim). [...]

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker [preparatnavn]

Advarsler og forsiktighetsregler

...Alvorlige tilstander med dannelse av hudblærer, inkludert Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert i forbindelse med idelalisibbehandling hos noen personer som fikk Zydelig mens de også fikk andre legemidler kjent for å forårsake slike tilstander. Stopp bruken av idelalisib og ta kontakt med lege umiddelbart hvis du merker noen av symptomene som er beskrevet i avsnitt 4. Blemmedannelse kan også omfatte slimhinnene i munnen, kjønnsorganer og/eller øyne. Plukking på huden kan føre til alvorlig infeksjon.

Si fra til legen din umiddelbart:

- [...]
- Dersom du har hevelser og blemmedannelse i slimhinnene i munnen, hals, nese, kjønnsorganer og/eller øyne

4. Mulige bivirkninger

AVBRYT behandling med [Preparatnavn] og søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis noe av det følgende oppstår:

- Rødlige flekker på overkroppen, små avgrensede forandringer i fargen på huden, ofte med blærer i midten, avflassing av hud, sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer og øyne. Før disse alvorlige hudutslettene kan du oppleve feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).
- Utbredt utslett, høy kroppstemperatur og forstørrede lymfeknuter (DRESS syndrom eller legemiddelrelatert hypersensitivitetssyndrom).
- ~~Huden er rød med blemmedannelse~~
- ~~Hevelser og blemmedannelse i slimhinnene i munnen, kjønnsorganer og/eller øyne~~

4. Insulin² – Kutan amyloidose (EPITT nr. 19499)

Preparatomtale

4.2. Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

[...]

[Preparatnavn] gis subkutan ved injeksjon i bukholeveggen, låret eller overarmen, deltoid- eller glutealområdet. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område, for å redusere risikoen for lipodystrofi og kutan amyloidose (se pkt. 4.4 og 4.8).

² Omfatter alle insulinpreparater

4.4. Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter må instrueres i å utføre kontinuerlig rotering av injeksjonssted for å redusere risikoen for å utvikle lipodystrofi og kutan amyloidose. Det er en potensiell risiko for forsinket insulinabsorpsjon og forverret glykemisk kontroll etter insulininjeksjoner på områder med disse hudreaksjonene. Det har blitt rapportert hypoglykemi etter plutselig endring i injeksjonssted til et område uten reaksjoner. Overvåking av blodglukose anbefales etter endring av injeksjonssted, og dosejustering av antidiabetika kan vurderes.

4.8. Bivirkninger

Hud- og underhudssykdommer

Frekvens 'ikke kjent': Kutan amyloidose

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Lipodystrofi Hud- og underhudssykdommer:

Lipodystrofi og kutan amyloidose kan forekomme på injeksjonsstedet og forsinke lokal insulinabsorpsjon. Kontinuerlig rotering av injeksjonssted innen et gitt injeksjonsområde, kan bidra til å redusere eller forebygge disse bivirkningene (se pkt. 4.4).

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker [Preparatnavn]

Hudforandringer på injeksjonsstedet:

Injeksjonsstedet bør roteres for å forebygge hudforandringer som for eksempel kuler under huden. Det kan hende at insulinet ikke virker så godt hvis du injiserer det på et klumpete sted på huden (se Hvordan bruke [Preparatnavn]). Hvis du pleier å injisere på et klumpete område og vil endre injeksjonssted til et annet område, må du ta kontakt med legen din først. Legen din kan gi deg beskjed om å kontrollere blodsukkeret ditt mer nøye og å justere dosen på insulinet ditt eller andre legemidler du bruker mot diabetes.

4. Mulige bivirkninger

Hudforandringer på injeksjonsstedet:

Fettvevet kan enten skrumpe (lipoatrofi) eller fortykkes (lipohypertrofi) hvis du injiserer insulin for ofte på samme sted. Opphopning av et protein kalt amyloid kan også forårsake kuler under huden (kutan amyloidose). Det kan hende at insulinet ikke virker så godt hvis du injiserer det i et klumpete område. Bytt injeksjonssted for hver injeksjon for å bidra til å forebygge disse hudforandringene.

Følgende oppdatering er foreslått hvis risiko for lipodystrofi er listet opp under en annen frekvens enn den ovenfor for kutan amyloidose i avsnitt 4 av pakningsvedlegget:

4. Mulige bivirkninger

[...]

~~Andre bivirkninger:~~

[...]

Mindre vanlige (*kan forekomme hos opp til 1 av 100 personer*)

Forandringer under huden der du injiserer (lipodystrofi):

Hudforandringer på injeksjonsstedet:

Fettvevet kan enten skrumpe (lipoatrofi) eller fortykkes (lipohypertrofi) (noe som kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) hvis du injiserer insulin for ofte på samme sted. Opphopning av et protein kalt amyloid kan også forårsake kuler under huden (kutan amyloidose; det er ikke kjent hvor ofte dette forekommer). Det kan hende at insulinet ikke virker så godt hvis du injiserer det i et klumpete område. Bytt injeksjonssted for hver injeksjon for å bidra til å forebygge disse hudforandringene.

Andre bivirkninger:

[...]

Mindre vanlige (*kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer*)

[...]