



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020¹
EMA/PRAC/227789/2020
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Ny lydelse för produktinformation – Utdrag ur PRAC:s rekommendationer om signaler

Antagna vid PRAC:s möte den 14-17 april 2020

Ordalydelsen för produktinformationen i detta dokument är ett utdrag ur dokumentet med titeln "PRAC:s rekommendationer om signaler", som innehåller hela texten till PRAC:s rekommendationer för uppdatering av produktinformation samt viss allmän vägledning om hantering av signaler. Dokumentet finns [här](#) (endast på engelska).

Ny text som ska läggas till i produktinformationen är understruken. Befintlig text som ska strykas är ~~genomstruken~~.

1. Andexanet alfa - felaktiga analysresultat för anti-faktor Xa-aktivitetsnivåer (EPITT nr 19493)

Produktresumé

4.4. Varningar och försiktighet

Begränsningar för användning

[...]

~~Även om fastställande av anti-FXa-aktivitet i akutsituationer rekommenderas allt oftare, saknas rekommendation för anpassad dosering av andexanet alfa. Således ska~~ Övervakning av behandlingen ska i huvudsak baseras på kliniska parametrar som tyder på adekvat effekt (dvs. uppnådd hemostas), avsaknad av effekt (dvs. ny blödning) och biverkningar (dvs. tromboemboliska händelser). Övervakning av behandlingen med andexanet alfa ska inte grundas på anti-FXa-aktivitet. Kommersiella analyser av anti-FXa-aktivitet är olämpliga för mätning av anti-FXa-aktivitet efter administrering av andexanet alfa, eftersom dessa analyser leder till felaktigt förhöjda anti-FXa-aktivitetsnivåer och därmed orsakar en betydande underskattning av den reverserande effekten av 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. Farmakodynamiska egenskaper

[...]

Farmakodynamisk effekt

Effekterna av andexanet alfa kan mätas med farmakodynamiska markörer, inklusive ~~anti-FXa-aktivitet~~, och fri fraktion av tillgänglig Fxa-hämmare och återställande av trombingenereringen.

Anti-FXa-aktivitet korrelerar dåligt med klinisk effekt och säkerhet, vilket gör det olämpligt för doseringsvägledning (se avsnitt 4.4 och 5.1). Kommersiella analyser av anti-FXa-aktivitet är olämpliga för mätning av anti-FXa-aktivitet efter administrering av andexanet alfa. På grund av den reversibla bindningen mellan andexanet alfa och Fxa-hämmaren leder den höga utspädningen av provet, som för närvarande används i dessa analyser, till att hämmaren och andexanet alfa dissocierar, vilket medför detektion av felaktigt förhöjda anti-FXa-aktivitetsnivåer och därmed en betydande underskattning av den reverserande aktiviteten hos andexanet alfa.

I prospektiva, randomiserade, placebokontrollerade, dosintervallstudier på friska frivilliga fastställdes den dos och dosregim av andexanet alfa som krävs för att reversera anti-FXa-aktivitet och återställa trombingenereringen för FXa-hämmare (apixaban eller rivaroxaban) med modifierade analyser som inte är kommersiellt tillgängliga.

2. Ibuprofen, ketoprofen och fasta doskombinationer för systemisk användning - allvarliga exacerbationer av infektioner (EPITT nr 19415)

Produktresumé

4.2. Dosering och administreringsätt

Lägsta effektiva dos ska användas under kortast möjliga tid för lindring av symtomen (se avsnitt 4.4).

4.4. Varningar och försiktighet

Maskering av symtom på underliggande infektioner

[Produktnamn] kan maskera symtom på infektioner, vilket kan leda till att insättning av lämplig behandling fördröjs och därmed till sämre utfall av infektionen. Detta har iakttagits vid samhällsförvärvade bakteriella lunginflammationer och bakteriella komplikationer av varicella. När [produktnamn] administreras mot feber eller för smärtlindring vid infektioner rekommenderas övervakning av infektionen. Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska denne kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras.

Bipacksedel

2. Varningar och försiktighet

Kontakta läkare eller apotekspersonal om:

[...] du har en infektion - se rubriken "Infektioner" nedan.

[...]

Infektioner

[Produktnamn] kan dölja tecken på infektioner såsom feber och smärta. Därför kan [produktnamn] göra att lämplig behandling av infektionen fördröjs och att risken för komplikationer därmed ökar. Detta har iakttagits vid lunginflammation orsakad av bakterier och vid bakteriella hudinfektioner i samband med vattkoppor. Om du tar detta läkemedel medan du har en infektion och symtomen på infektionen kvarstår eller förvärras, ska du kontakta läkare omedelbart.

3. Hur du använder [produktnamn]

Den lägsta effektiva dosen ska användas under kortast möjliga tid för att lindra symtomen. Kontakta läkare omedelbart om du har en infektion och symtomen (såsom feber och smärta) kvarstår eller förvärras (se avsnitt 2).

3. Idelalisib – läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) (EPITT nr 19500)

Produktresumé

4.4. Varningar och försiktighet

Allvarliga hudreaktioner Stevens-Johnsons-syndrom och toxisk epidermal nekrolys

Fall av Stevens-Johnsons syndrom (SJS), och toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) med dödlig utgång har rapporterats när idelalisib administrerades samtidigt med andra läkemedel som förknippas med dessa syndrom. Vid misstanke om SJS eller TEN eller DRESS ska behandling med idelalisib omedelbart sättas ut och patienten behandlas med avseende på detta.

4.8. Biverkningar

Tabell 2: Biverkningar rapporterade i kliniska studier hos patienter med hematologiska maligniteter som fått idelalisib, samt efter godkännande för försäljning

Reaktion	Någon grad	Grad ≥ 3
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		
<u>Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)****</u>	<u>Ingen känd frekvens</u>	<u>Ej relevant</u>

****observerat efter godkännande för försäljning

Allvarliga hudreaktioner Stevens-Johnsons-syndrom och toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.4)

Sällsynta fall av SJS och TEN och DRESS har uppkommit när idelalisib administrerades samtidigt med andra läkemedel som förknippas med dessa syndrom (bendamustin, rituximab, allopurinol, och amoxicillin och sulfametoxazol/trimetoprim). [...]

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Varningar och försiktighet

...Allvarliga hudåkommor med blåsor, såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys samt läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats i samband med idelalisibbehandling hos vissa personer som har fått Zydelig samtidigt som de har fått andra läkemedel som är kända för att orsaka dessa potentiellt livshotande åkommor. Sluta använda idelalisib och sök vård omedelbart om du får något av de symtom som beskrivs i avsnitt 4. Blåsor kan även förekomma i slemhinnan i munnen, könsorganen och/eller ögonen. Hudfjällning kan leda till allvarlig infektion.

Tala omedelbart om för läkare

- [...]
- om du får svullnad och blåsor i slemhinnan i munnen, svalget, näsan, könsorganen och/eller ögonen.

4. Eventuella biverkningar

SLUTA ta Zydelig och sök omedelbart vård om du får något av det följande:

- rödaktiga fläckar på bålen; små klart avgränsade områden med förändrad hudfärg, ofta med blåsor i mitten; hudfjällning; sår i munhåla, svalg, näsa, könsorgan och ögon. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys).
- Utbredda hudutslag, hög kroppstemperatur och förstörade lymfkörtlar (DRESS-syndrom eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom).
- ~~rodnad och blåsor på huden~~
- ~~svullnad och blåsor i slemhinnan i munnen, könsorganen och/eller ögonen.~~

4. Insulin² – kutan amyloidos (EPITT no 19499)

Produktresumé

4.2. Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

[...]

[Produktnamn] administreras subkutan genom injektion i bukväggen, låret, överarmen, området kring deltamuskeln eller den gluteala regionen (skinkan). Injektionsställena ska alltid växlas inom samma område för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidos (se avsnitt 4.4 och 4.8).

² Detta gäller alla insulininnehållande produkter.

4.4. Varningar och försiktighet

Patienterna måste instrueras att kontinuerligt växla injektionsställe för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidos. Det finns en potentiell risk för fördröjd insulinabsorption och försämrad glykemisk kontroll efter insulininjektioner på ställen där dessa reaktioner förekommer. En plötslig ändring av injektionsställe till ett intakt område har visat sig resultera i hypoglykemi. Övervakning av blodsockervärdena rekommenderas efter ändring av injektionsställe. Justering av dosen diabetesläkemedel kan också behövas.

4.8. Biverkningar

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: Kutan amyloidos

Beskrivning av utvalda biverkningar

~~Lipodystrofi~~ Hud och subkutan vävnad:

Lipodystrofi och kutan amyloidos kan förekomma vid injektionsstället och fördröja den lokala insulinabsorptionen. Kontinuerlig växling av injektionsställe inom det angivna injektionsområdet kan bidra till att minska eller förhindra dessa reaktioner (se avsnitt 4.4).

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du använder [produktnamn]

Hudförändringar vid injektionsstället:

För att förhindra hudförändringar, t.ex. knutor under huden, ska du hela tiden växla injektionsställe. Det kan hända att insulinet inte fungerar lika bra om du injicerar i ett område med knutor (se "Hur du använder [produktnamn]"). Kontakta läkaren innan du byter injektionsställe om du för tillfället injicerar i ett område med knutor. Läkaren kan råda dig att kontrollera blodsockret oftare och att justera din insulindos eller dos av andra diabetesläkemedel.

4. Eventuella biverkningar

Hudförändringar vid injektionsstället:

Om du injicerar insulin för ofta på samma ställe kan fettvävnaden antingen skrupna (lipoatrofi) eller förtjockas (lipohypertrofi). Knutor under huden kan också orsakas av ansamling av ett protein som kallas amyloid (kutan amyloidos). Det kan hända att insulinet inte fungerar lika bra om du injicerar i ett område med knutor. Byt injektionsställe för varje injektion för att förhindra dessa hudförändringar.

Om risken för lipodystrofi i avsnitt 4 i bipacksedeln är förtecknad under en annan frekvenskategori än ovanstående frekvens för kutan amyloidos föreslås följande uppdatering:

4. Eventuella biverkningar

[...]

~~Övriga biverkningar är bland annat följande:~~

[...]

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

Förändringar under huden där du ger injektionen (lipodystrofi):

Hudförändringar på injektionsstället:

Om du injicerar insulin för ofta på samma ställe kan fettvävnaden antingen skrupna (lipoatrofi) eller förtjockas (lipohypertrofi) (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare). Knutor under huden kan också orsakas av ansamling av ett protein som kallas amyloid (kutan amyloidos. Hur ofta detta förekommer är inte känt). Det kan hända att insulinet inte fungerar lika bra om du injicerar i ett område med knutor. Byt injektionsställe för varje injektion för att förhindra dessa hudförändringar.

Övriga biverkningar är bland annat följande:

[...]

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

[...]