



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/227792/2020  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Ny ordlyd af produktinformation — uddrag af PRAC's anbefalinger vedrørende signaler

Vedtaget på PRAC's møde den 14.-17. april 2020

Ordlyden til opdatering af produktinformationen i dette dokument er et uddrag af dokumentet "PRAC's anbefalinger om signaler", der indeholder den fulde tekst til PRAC's anbefalinger for ajourføring af produktinformationen og visse generelle retningslinjer for håndtering af signaler. Den kan ses [her](#) (kun på engelsk).

Ny tekst, der skal tilføjes i produktinformationen, er understreget. Nuværende tekst, der skal slettes, er gennemstreget.

### 1. Andexanet alfa — fejlagtige analyseresultater for niveauet af antifaktor Xa-aktivitet (EPITT nr. 19493)

#### Produktresumé

#### 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Begrænsninger for anvendelse

[...]

~~Selvom bestemmelse af anti-FXa-aktivitet i nødsituationer anbefales i stigende grad, findes der ingen anbefaling for tilpasset andexanet alfa-dosering. Behandlingsovervågning bør derfor overvejende baseres på kliniske parametre, der er tegn på passende respons (det vil sige opnåelse af hæmostase), manglende virkning (det vil sige fornyet blødning) og utilsigtede hændelser (det vil sige tromboemboliske hændelser). Overvågning behandling med andexanet alfa bør ikke baseres på anti-FXa-aktivitet. Kommercielle anti-FXa-aktivitetsanalyser er ikke egnede til måling af anti-FXa-aktivitet efter administration af andexanet alfa, da disse analyser fejlagtigt viser forhøjet anti-FXa-aktivitet, hvilket medfører en væsentlig underestimering af andexanet alfas reverteringsaktivitet.~~

[...]

---

<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. Farmakodynamiske egenskaber

[...]

#### Farmakodynamisk virkning

Virkningen af andexanet alfa kan måles ved hjælp af farmakodynamiske markører, herunder ~~anti-FXa-aktivitet og~~ fri fraktion af tilgængelig FXa-inhibitor, samt ved reetablering af trombingenerering.

Anti-FXa-aktiviteten korrelerer dårligt med klinisk virkning og sikkerhed, hvilket gør, at den er uegnet som vejledende ved dosering (se pkt. 4.4 og 5.1). Kommercielle anti-FXa-aktivitetsanalyser er ikke egnede til måling af anti-FXa-aktivitet efter administration af andexanet alfa. Som følge af den reversible binding af andexanet alfa til FXa-inhibitoren medfører den kraftige fortynding af prøven, der aktuelt anvendes i disse analyser, dissociation af inhibitoren fra andexanet alfa, hvilket resulterer i fejlagtig påvisning af forhøjede anti-FXa-aktivitetsniveauer; dette fører til en væsentlig underestimering af andexanet alfas reverteringsaktivitet.

Prospektive, randomiserede, placebokontrollerede dosisbestemmende studier med raske forsøgspersoner har fastlagt hvilken dosis af og hvilket doseringsprogram for andexanet alfa, der er nødvendig til revertering af anti-FXa-aktivitet og reetablering af trombingenerering for FXa-inhibitorer (apixaban eller rivaroxaban), ved hjælp af modificerede analyser, der ikke er kommercielt tilgængelige.

## 2. Ibuprofen, ketoprofen og fastdosiskombinationer til systemisk brug – alvorlig forværring af infektioner (EPITT nr. 19415)

### Produktresumé

#### 4.2. Dosering og administration

Der bør anvendes den laveste effektive dosis i den kortest mulige tid, som er nødvendig for at lindre symptomerne (se pkt. 4.4).

#### 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Maskering af symptomer på underliggende infektioner

[Produktnavn] kan maskere symptomer på infektion, hvilket kan medføre forsinket påbegyndelse af relevant behandling og dermed en forværring af infektionens udfald. Dette er observeret ved bakteriell samfundserhvervet pneumoni og bakterielle komplikationer til varicella. Når [produktnavn] gives som feber- eller smertestillende middel i forbindelse med infektion, bør infektionen overvåges. Hvis patienten ikke er indlagt på hospital, bør vedkommende kontakte sin læge, hvis symptomerne varer ved eller forværres.

### Indlægsseddel

#### 2. Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis:

[...] du har en infektion (se afsnittet "Infektioner" nedenfor).

[...]

## Infektioner

[Produktnavn] kan skjule tegn på infektioner, herunder feber og smerter. Det er derfor muligt, at [produktnavn] kan forsinke relevant behandling af infektion, hvilket kan medføre en øget risiko for komplikationer. Dette er observeret ved bakteriel lungebetændelse og bakterielle hudinfektioner i forbindelse med skoldkopper. Hvis du tager dette lægemiddel, mens du har en infektion, og dine symptomer varer ved eller bliver værre, skal du kontakte en læge med det samme.

3. Sådan skal du bruge [produktnavn]

Du bør anvende den laveste effektive dosis i den kortest mulige tid, som er nødvendig for at lindre symptomerne. Hvis du har en infektion, skal du kontakte en læge med det samme, hvis symptomerne (f.eks. feber eller smerter) varer ved eller bliver værre (se pkt. 2).

## **3. Idelalisib – lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) (EPITT nr. 19500)**

### **Produktresumé**

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Svære hudreaktioner Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

Tilfælde af Stevens-Johnsons syndrom (SJS), øgtoksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) med dødelig udgang er blevet rapporteret, når observeret ved behandling med idelalisib blev administreret samtidigt med andre lægemidler forbundet med disse syndromer. Tilfælde af SJS og TEN med dødelig udgang er rapporteret, når idelalisib blev administreret samtidigt med andre lægemidler forbundet med disse syndromer. Ved formodning om SJS, eller TEN, eller DRESS bør idelalisib straks seponeres, og patienten bør behandles i overensstemmelse hermed.

4.8. Bivirkninger

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret i kliniske studier hos patienter med hæmatologisk malignitet, som fik idelalisib, og efter markedsføring

Reaktion	Alle grader	Grad $\geq$ 3
<i>Hud og subkutane væv</i>		
<u>Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)****</u>	<u>Ikke kendt</u>	<u>Ikke relevant</u>

\*\*\*\* Observeret i data efter markedsføring

Svære hudreaktioner Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4)

Sjældne tilfælde af SJS og TEN og DRESS er forekommet, når idelalisib blev administreret samtidigt med andre lægemidler forbundet med disse syndromer (bendamustin, rituximab, allopurinol, og amoxicillin og sulfamethoxazol/trimethoprim). [...]

## Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [produktnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

Svære tilfælde af hudvabler, herunder Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med idelalisib hos nogle personer, som fik Zydelig samtidigt med andre lægemidler, der vides at forårsage disse eventuelt livstruende tilstande. Stop med at bruge idelalisib, og søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du bemærker et eller flere af de symptomer, der er beskrevet i pkt. 4. Vablerne kan også omfatte slimhinden i munden, kønsdelene og/eller øjnene. Afskalning af huden kan føre til alvorlig infektion.

Fortæl det straks til lægen:

- [...]
- hvis du har hævelse og vabler i slimhinden i munden, svælget, næsen, kønsdelene og/eller øjnene

## 4. Bivirkninger

HOLD OP med at tage Zydelig og søg straks lægehjælp, hvis du oplever noget af følgende:

- rødlige pletter på kroppen, små og skarpt afgrænsede forandringer i hudfarven, ofte med vabler i midten, hudafskalning, sår i munden, svælget, næsen, kønsorganerne og øjnene. Før disse alvorlige hududslæt ses, kan der forekomme feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse).
- Udbredt udslæt, høj kropstemperatur og forstørrede lymfeknuder (DRESS-syndrom eller lægemiddelinduceret overfølsomhedssyndrom).
- ~~rødme og vabler på huden~~
- ~~hævelse og vabler i slimhinden i munden, kønsdelene og/eller øjnene~~

## 4. Insulin<sup>2</sup> – kutan amyloidose (EPITT nr. 19499)

### Produktresumé

#### 4.2. Dosering og administration

Administration

[...]

[Handelsnavn] administreres subkutan ved injektion i abdominalvæggen, låret, overarmen, deltoid- eller glutealregionen. Injektionsstedet bør altid ændres inden for samme område for at reducere risikoen for lipodystrofi og kutan amyloidose (se pkt. 4.4 og 4.8).

---

<sup>2</sup> Alle insulinholdige produkter er berørt.

#### 4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienterne skal instrueres i løbende at skifte injektionssted for at reducere risikoen for udvikling af lipodystrofi og kutan amyloidose. Der er en potentiel risiko for forsinket absorption af insulin og forværret glykæmisk kontrol efter insulininjektioner på steder med disse reaktioner. Der er rapporteret om hypoglykæmi i forbindelse med en pludselig ændring af injektionsstedet til et uberørt område. Monitorering af blodglucose anbefales efter ændring af injektionsstedet, og dosisjustering af antidiabetiske lægemidler kan overvejes.

#### 4.8. Bivirkninger

Hud og subkutane væv

Hyppighed ikke kendt: Kutan amyloidose

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lipodystrofi Hud og subkutane væv:

Lipodystrofi og kutan amyloidose kan forekomme på injektionsstedet og forsinke den lokale absorption af insulin. Løbende skift af injektionssted inden for det givne område kan medvirke til at reducere eller forebygge disse reaktioner (se pkt. 4.4).

### **Indlægsseddel**

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [produktnavn]

Hudforandringer på injektionsstedet:

Injektionsstedet bør løbende skiftes for at forebygge hudforandringer, f.eks. knuder under huden. Hvis du injicerer insulinet i et område med knuder, kan det være, at insulinet ikke virker så godt (se afsnittet Sådan skal du bruge [produktnavn]). Kontakt lægen, hvis du for øjeblikket injicerer i et område med knuder, før du begynder at injicere i et andet område. Det kan være, at lægen vil fortælle dig, at du skal tjekke dit blodsukker oftere og tilpasse insulindosen eller dosen af andre antidiabetiske lægemidler.

4. Bivirkninger

Hudforandringer på injektionsstedet:

Hvis du injicerer insulin for ofte på samme sted, kan fedtvævet enten skrumpe (lipoatrofi) eller fortykkes (lipohypertrofi). Knuder under huden kan også skyldes ophobning af et protein, der kaldes amyloid (kutan amyloidose). Hvis du injicerer insulinet i et område med knuder, kan det være, at insulinet ikke virker så godt. Skift injektionssted ved hver injektion for at forebygge disse hudforandringer.

Hvis risikoen for lipodystrofi i pkt. 4 i indlægssedlen er anført under en hyppighed, der er forskellig fra den førnævnte hyppighed for kutan amyloidose, foreslås følgende opdatering:

4. Bivirkninger

[...]

~~Andre bivirkninger:~~

[...]

~~Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)~~

~~Forandringer under huden på injektionsstedet (lipodystrofi):~~

Hudforandringer på injektionsstedet:

Hvis du injicerer insulin for ofte på samme sted, kan fedtvævet enten skrumpe (lipoatrofi) eller fortykkes (lipohypertrofi) (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter). Knuder under huden kan også skyldes ophobning af et protein, der kaldes amyloid (kutan amyloidose; det vides ikke, hvor ofte dette forekommer). Hvis du injicerer insulinet i et område med knuder, kan det være, at insulinet ikke virker så godt. Skift injektionssted ved hver injektion for at forebygge disse hudforandringer.

Andre bivirkninger:

[...]

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

[...]