



11 May 2020<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/227793/2020  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen

Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 14. bis zum 17. April 2020

Der Wortlaut der Produktinformationen in diesem Dokument ist dem Dokument mit dem Titel „Empfehlungen des PRAC zu Signalen“ entnommen, das den gesamten Text zu den Empfehlungen des PRAC für die Aktualisierung der Produktinformationen sowie einige allgemeine Anleitungen zum Umgang mit Signalen enthält. Es kann [hier](#) aufgerufen werden (nur in Englisch).

Neu in die Produktinformation einzufügender Text ist unterstrichen. Derzeit vorhandener, jedoch zu streichender Text, ist ~~durchgestrichen~~.

### 1. Andexanet alfa – Fehlerhafte Testergebnisse für die Anti-Faktor-Xa-Aktivität (EPITT Nr. 19493)

#### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

##### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendungsbeschränkungen [...]

~~Obwohl die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität in Notfallsituationen zunehmend empfohlen wird, ist keine Empfehlung für eine geeignete Andexanet-Alfa-Dosierung verfügbar. Daher sollte die Überwachung der Behandlung~~ Die Überwachung der Behandlung sollte hauptsächlich auf klinischen Parametern basieren, die auf ein angemessenes Ansprechen (d.h. Erreichen einer Hämostase), mangelnde Wirksamkeit (d.h. erneute Blutung) und unerwünschte Ereignisse (d.h. thromboembolische Ereignisse) hinweisen. Die Überwachung der Behandlung von Andexanet alfa sollte nicht auf der Anti-FXa-Aktivität beruhen. Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet, da diese Tests zu fälschlicherweise erhöhten Anti-FXa-Aktivitätsniveaus führen, wodurch eine erhebliche Unterschätzung der Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa verursacht wird.

[...]

---

<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. Pharmakodynamische Eigenschaften

[...]

### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Wirkungen von Andexanet alfa können über pharmakodynamische Marker, darunter ~~Anti-FXa-Aktivität~~, und die freie Fraktion des verfügbaren FXa-Inhibitors sowie die Wiederherstellung der Thrombinbildung gemessen werden.

~~Die Anti-FXa-Aktivität korreliert schlecht mit der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit, sodass sie für die Dosierungsempfehlungen ungeeignet ist (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Kommerzielle Anti-FXa-Aktivitätstests sind nach der Verabreichung von Andexanet alfa für die Messung der Anti-FXa-Aktivität ungeeignet. Aufgrund der reversiblen Bindung von Andexanet alfa an den FXa-Inhibitor führt die derzeit bei diesen Tests verwendete hohe Probenverdünnung zur Dissoziation des Inhibitors von Andexanet alfa, was fälschlicherweise erhöhte Anti-FXa-Aktivitätsniveaus zur Folge hat. Dadurch wird eine erhebliche Unterschätzung der Aufhebungsaktivität von Andexanet alfa verursacht.~~

In prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Dosisfindungsstudien an gesunden Probanden wurden die zur Aufhebung der Anti-FXa-Aktivität und Wiederherstellung der Thrombinbildung benötigten Dosierungen und Dosierungsschemata von Andexanet alfa für FXa-Inhibitoren (Apixaban oder Rivaroxaban) mit modifizierten Tests bestimmt, die nicht im Handel erhältlich sind.

## **2. Ibuprofen, Ketoprofen und fixe Kombinationen zur systemischen Anwendung – schwerwiegende Verschlimmerung von Infektionen (EPITT Nr. 19415)**

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

#### 4.2. Dosierung und Arten der Anwendung

Die niedrigste wirkungsvolle Dosis sollte für die kürzeste Dauer, die zur Linderung der Symptome erforderlich ist, angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Maskierung der Symptome der zugrunde liegenden Infektionen

[Produktname] kann Infektionssymptome maskieren, was zu einem verspäteten Einleiten einer geeigneten Behandlung und damit zur Verschlechterung der Infektion führen kann. Dies wurde bei bakteriellen, ambulant erworbenen Pneumonien und bakteriell verursachten Komplikationen bei Varizellen beobachtet. Wenn [Produktname] zur Behandlung von Fieber oder Schmerzen im Zusammenhang mit einer Infektion verabreicht wird, wird eine Überwachung der Infektion empfohlen. Ambulant behandelte Patienten sollten einen Arzt konsultieren, falls die Symptome anhalten oder sich verschlimmern.

### **Packungsbeilage**

#### 2. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn:

[...] Sie eine Infektion haben – siehe unten unter „Infektionen“.

[...]

### Infektionen

[Produktname] kann Anzeichen von Infektionen wie Fieber und Schmerzen verdecken. Daher ist es möglich, dass sich durch [Produktname] eine angemessene Behandlung der Infektion verzögert, was zu einem erhöhten Risiko für Komplikationen führen kann. Dies wurde bei bakterieller Pneumonie und bakteriellen Hautinfektionen im Zusammenhang mit Windpocken beobachtet. Wenn Sie dieses Arzneimittel während einer Infektion einnehmen und Ihre Infektionssymptome anhalten oder sich verschlimmern, konsultieren Sie unverzüglich einen Arzt.

### 3. Wie ist [Produktname] anzuwenden?

Die niedrigste wirkungsvolle Dosis sollte für die kürzeste Dauer, die zur Linderung der Symptome erforderlich ist, angewendet werden. Wenn Sie eine Infektion haben, konsultieren Sie unverzüglich einen Arzt, falls die Symptome (z. B. Fieber und Schmerzen) anhalten oder sich verschlimmern (siehe Abschnitt 2).

## **3. Idelalisib – Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) (EPITT-Nr. 19500)**

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

#### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) mit tödlichem Ausgang und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sind bei Anwendung von Idelalisib aufgetreten. Fälle von SJS und TEN mit tödlichem Ausgang wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln, die mit diesen Syndromen assoziiert sind, gemeldet. Bei Verdacht auf SJS, oder TEN oder DRESS sollte die Therapie mit Idelalisib sofort abgesetzt/unterbrochen und der Patient entsprechend behandelt werden.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Tabelle 2: Gemeldete unerwünschte Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien und nach der Markteinführung an Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen, die mit Idelalisib behandelt wurden

Nebenwirkung	Alle Schweregrade	Schweregrad $\geq 3$
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		
<u>Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)****</u>	<u>Nicht bekannt</u>	<u>Nicht zutreffend</u>

\*\*\*\* beobachtet nach der Markteinführung

Schwere Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.4)

Selten Es sind Fälle von SJS, und TEN und DRESS bei gleichzeitiger Anwendung von Idelalisib mit anderen Arzneimitteln aufgetreten, die mit diesen Syndromen assoziiert sind (Bendamustin, Rituximab, Allopurinol, und Amoxicillin und Sulfamethoxazol/Trimethoprim). [...]

## Packungsbeilage

2. Was Sie vor der Einnahme von [Produktname] beachten sollten

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Es gibt Berichte über schwere Hauterkrankungen mit Blasenbildung einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxischer epidermaler Nekrolyse und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) im Zusammenhang mit der Behandlung mit Idelalisib, bei einigen Patienten, die Zydelig gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln erhielten, die bekanntermaßen diese möglicherweise lebensbedrohlichen Erkrankungen verursachen. Die Blasenbildung kann auch die Schleimhäute von Mund, Genitalien und/oder Augen betreffen. Das Abschälen der Haut kann zu schweren Infektionen führen. Brechen Sie die Anwendung von Idelalisib ab und begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung, wenn Sie eines oder mehrere der in Abschnitt 4 beschriebenen Symptome bei sich bemerken.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt:

- [...]
- wenn bei Ihnen eine Schwellung und Blasenbildung der Schleimhäute von Mund, Rachen, Nase, Genitalien und/oder Augen auftritt.

4. Mögliche Nebenwirkungen

**BEENDEN Sie die Einnahme von Zydelig und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken:**

- ~~Rötung und Blasenbildung der Haut~~
- ~~Schwellung und Blasenbildung der Schleimhäute von Mund, Genitalien und/oder Augen~~
  - rötliche Flecken am Rumpf, kleine umschriebene Veränderungen der Hautfarbe, oft mit zentraler Blasenbildung, Abschälen der Haut, Geschwüre im Mund, im Rachen, in der Nase, an den Genitalien und an den Augen. Diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorangehen (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse).
  - Großflächiger Ausschlag, hohe Körpertemperatur und vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittel-Überempfindlichkeitssyndrom).

## 4. Insulin<sup>2</sup> – Kutane Amyloidose (EPITT-Nr. 19499)

### Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

[...]

[Arzneimittelname] wird subkutan mittels Injektion in die Bauchdecke, den Oberschenkel, den Oberarm, die Deltoideusregion oder den Gesäßbereich verabreicht. Innerhalb desselben Bereichs sind die Injektionsstellen stets regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4. und 4.8).

---

<sup>2</sup> Alle insulinhaltigen Arzneimittel sind betroffen.

#### 4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht das potenzielle Risiko einer verzögerten Insulinresorption und einer schlechteren Blutzuckerkontrolle nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen Bereich wurde darüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel des Injektionsbereichs wird eine Überwachung des Blutzuckers empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit „nicht bekannt“: Kutane Amyloidose

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lipodystrophie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Lipodystrophie und kutane Amyloidose können an der Injektionsstelle auftreten und die lokale Insulinresorption verzögern. Durch einen regelmäßigen Wechsel der Injektionsstelle innerhalb des jeweiligen Injektionsbereichs können diese Reaktionen reduziert oder verhindert werden (siehe Abschnitt 4.4).

### **Packungsbeilage**

2. Was Sie vor der Einnahme von [Produktname] beachten sollten

Hautveränderungen an der Injektionsstelle:

Die Injektionsstelle ist regelmäßig zu wechseln, um Hautveränderungen, wie z. B. Knoten unter der Haut, vorzubeugen. Das Insulin wirkt möglicherweise nicht richtig, wenn Sie in einen Bereich mit Knoten injizieren (siehe „Wie ist [Bezeichnung des Arzneimittels] anzuwenden?“). Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie aktuell in einen Bereich mit Knoten injizieren, bevor Sie mit der Injektion in einen anderen Bereich beginnen. Ihr Arzt weist Sie möglicherweise an, Ihren Blutzucker engermaschiger zu überwachen und die Dosis Ihres Insulins oder Ihrer anderen Antidiabetika anzupassen.

4. Mögliche Nebenwirkungen

Hautveränderungen an der Injektionsstelle:

Wenn Sie Insulin zu oft in dieselbe Stelle injizieren, kann das Fettgewebe entweder schrumpfen (Lipoatrophie) oder dicker werden (Lipohypertrophie). Außerdem können Knoten unter der Haut durch die Ansammlung eines Proteins namens Amyloid verursacht werden (kutane Amyloidose). Das Insulin wirkt möglicherweise nicht richtig, wenn Sie in einen Bereich mit Knoten injizieren. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion, um diesen Hautreaktionen vorzubeugen.

Wenn das Risiko der Lipodystrophie in Abschnitt 4 der Packungsbeilage unter einer Häufigkeitskategorie aufgeführt ist, die sich von der vorstehenden Häufigkeit für kutane Amyloidose unterscheidet, wird die folgende Aktualisierung vorgeschlagen:

#### 4. Mögliche Nebenwirkungen

[...]

~~Weitere Nebenwirkungen sind:~~

[...]

~~Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)~~

~~Veränderungen unter Haut an der Stelle, an der Sie die Injektion verabreichen (Lipodystrophie):~~

Hautveränderungen an der Injektionsstelle:

Wenn Sie Insulin zu oft in dieselbe Stelle injizieren, kann das Fettgewebe schrumpfen (Lipoatrophie) oder dicker werden (Lipohypertrophie) *(kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)*. Außerdem können Knoten unter der Haut durch die Ansammlung eines Proteins namens Amyloid verursacht werden (kutane Amyloidose; es ist nicht bekannt, wie häufig dies auftritt). Das Insulin wirkt möglicherweise nicht richtig, wenn Sie in einen Bereich mit Knoten injizieren. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion, um diesen Hautreaktionen vorzubeugen.

Weitere Nebenwirkungen sind:

[...]

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

[...]