



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020¹
EMA/PRAC/227786/2020
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Text nou în informațiile referitoare la medicament– Extrase din recomandările PRAC privind semnalele

Adoptat la reuniunea PRAC din 14-17 aprilie 2020

Textul informațiilor referitoare la medicament din acest document este extras din documentul intitulat „Recomandările PRAC privind semnalele” care conține textul integral al recomandărilor PRAC pentru actualizarea informațiilor referitoare la medicament, precum și câteva indicații generale privind abordarea semnalelor. Se găsește [aici](#) (numai în limba engleză).

Textul nou adăugat la informațiile despre medicament este subliniat. Textul care trebuie eliminat este ~~șăiat~~.

1. Andexanet alfa – rezultate eronate la testele nivelurilor de activitate anti-factor Xa (EPITT nr. 19493)

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Restricții de utilizare

[...]

~~Cu toate că se recomandă tot mai frecvent stabilirea activității anti-FXa în situațiile de urgență, nu sunt disponibile recomandări cu privire la schema terapeutică adaptată cu andexanet alfa. Prin urmare, Monitorizarea tratamentului se va baza în principal pe parametrii clinici care indică răspunsul adecvat (realizarea hemostazei), lipsa eficacității (repornirea sângerării) și reacțiile adverse (evenimente tromboembolice). Monitorizarea tratamentului cu andexanet alfa nu trebuie să se bazeze pe activitatea anti-FXa. Testele comerciale pentru activitatea anti-FXa nu sunt adecvate pentru măsurarea activității anti-FXa în urma administrării de andexanet alfa, deoarece aceste teste indică niveluri eronat de mari ale activității anti-FXa, cauzând astfel o subestimare semnificativă a activității de inversare realizată de 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. Proprietăți farmacodinamice

[...]

Efecte farmacodinamice

Efectele andexanet alfa pot fi măsurate prin intermediul unor parametri farmacodinamici, care includ ~~activitatea anti-FXa și fracția liberă a inhibitorului FXa disponibil~~, precum și prin restabilirea generării de trombină.

~~Activitatea anti-FXa este insuficient corelată cu eficacitatea și siguranța clinică, fiind astfel inadecvată pentru recomandări privind schema terapeutică (vezi pct. 4.4 și 5.1). Testele comerciale pentru activitatea anti-FXa nu sunt adecvate pentru măsurarea activității anti-FXa în urma administrării de andexanet alfa. Din cauză că legarea andexanet alfa de inhibitorul FXa este reversibilă, diluția mare a probei utilizată în prezent în aceste teste duce la disocierea inhibitorului de andexanet alfa, având ca rezultat detectarea de niveluri eronat de mari ale activității anti-FXa, ceea ce cauzează o subestimare semnificativă a activității de inversare realizată de andexanet alfa.~~

Dozele de andexanet alfa și schemele terapeutice necesare pentru inversarea activității anti-FXa și restabilirea generării de trombină pentru inhibitorii FXa (apixaban sau rivaroxaban) au fost stabilite în studii prospective, randomizate, controlate cu placebo, cu doză variabilă, efectuate la subiecți sănătoși, cu teste modificate care nu sunt disponibile în comerț.

2. Ibuprofen, ketoprofen și combinații în doză fixă pentru utilizare sistemică – Exacerbare gravă a infecțiilor (EPITT nr. 19415)

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.2. Doze și mod de administrare

Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

[Denumirea medicamentului] poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate duce la inițierea cu întârziere a unui tratament corespunzător și, prin urmare, la agravarea efectelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei comunitare dobândite de etiologie bacteriană și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când [denumirea medicamentului] se administrează pentru febră sau pentru ameliorarea durerii asociate unei infecții, se recomandă monitorizarea infecției. În cazul administrării în afara cadrului spitalicesc, pacientul trebuie să solicite consult medical dacă simptomele persistă sau se agravează.

Prospectul

2. Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

[...] dacă aveți o infecție – vezi rubrica „Infecții” de mai jos.

[...]

Infecții

[Denumirea medicamentului] poate ascunde semne ale infecției, precum febră și durere. Prin urmare, este posibil ca [denumirea medicamentului] să întârzie tratarea adecvată a infecției, ceea ce poate mări riscul de complicații. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei cauzate de bacterii și al infecțiilor bacteriene ale pielii asociate cu vărsatul de vânt. Dacă luați acest medicament în timp ce aveți o infecție, iar simptomele infecției nu dispar sau se agravează, adresați-vă imediat unui medic.

3. Cum să utilizați [denumirea medicamentului]

Trebuie să utilizați cea mai mică doză necesară pentru a ameliora simptomele și pentru cea mai scurtă perioadă de timp. Dacă aveți o infecție, adresați-vă imediat unui medic în cazul în care simptomele (cum ar fi febră și durere) nu dispar sau se agravează (vezi pct. 2).

3. Idelalisib – Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) (EPITT nr. 19500)

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții cutanate severe ~~Sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică~~

~~Au fost raportate cazuri de~~ În asociere cu idelalisib au apărut cazuri de sindrom Stevens-Johnson (SSJ), și necroliză epidermică toxică (NET) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS). ~~cu rezultate letale~~ Au fost raportate cazuri de SSJ și NET cu rezultate letale la administrarea idelalisibului concomitent cu alte medicamente asociate cu aceste sindroame. Dacă se suspectează apariția SSJ, sau a NET sau a sindromului DRESS, administrarea de idelalisib trebuie oprită ~~întreruptă~~ imediat și pacientul trebuie tratat în mod corespunzător.

4.8. Reacții adverse

Tabelul 2: Reacțiile adverse la medicament observate în studiile clinice la pacienți cu afecțiuni hematologice maligne cărora li s-a administrat idelalisib, precum și ulterior punerii pe piață

Reacție adversă	Orice grad	Grad ≥ 3
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		
<u>Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)****</u>	<u>Cu frecvență necunoscută</u>	<u>Nu este cazul</u>

**** Observată în datele ulterioare punerii pe piață

Reacții cutanate severe ~~Sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică~~ (vezi pct. 4.4)

Au apărut ~~rar~~ cazuri de SSJ, ~~și~~ NET și sindrom DRESS la administrarea idelalisibului concomitent cu alte medicamente asociate cu aceste sindroame (bendamustină, rituximab, alopurinol ~~și~~ amoxicilină și sulfametoxazol/trimetoprim). [...]

Prospectul

2. Ce trebuie să știți înainte să luați [denumirea medicamentului]

Atenționări și precauții

[...] ~~La unele persoane cărora li s-a administrat Zydelig~~ În asociere cu tratamentul cu idelalisib au apărut afecțiuni severe manifestate prin apariția de vezicule pe piele, inclusiv sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, precum și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) ~~atunci când li s-au administrat în același timp și alte medicamente despre care se cunoaște faptul că provoacă aceste afecțiuni care pot pune viața în pericol. Încetați să utilizați idelalisib și solicitați imediat asistență medicală dacă observați oricare dintre simptomele descrise la pct. 4. Apariția de vezicule se poate manifesta și la nivelul mucoasei bucale, al organelor genitale și/sau al ochilor. Exfolierea pielii poate conduce la o infecție gravă.~~

Contactați-vă imediat medicul:

- [...]
- dacă apar umflături și vezicule la nivelul mucoasei bucale, gâtului, nasului, organelor genitale și/sau ochilor

4. Reacții adverse posibile

ÎNCETAȚI să luați Zydelig și solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați vreuna dintre următoarele:

- pete roșiatice la nivelul trunchiului, mici modificări clar delimitate ale culorii pielii, adesea cu vezicule în centru, exfoliere a pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și al ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și de simptome asemănătoare gripei (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică)
- erupție extinsă pe piele, temperatură mare a corpului și noduli limfatici măriți (sindrom DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicament)
- ~~înroșire și apariția de vezicule pe piele~~
- ~~umflare și apariția de vezicule la nivelul mucoasei bucale, al organelor genitale și/sau al ochilor~~

4. Insulină² – Amiloidoză cutanată (EPITT nr. 19499)

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.2. Doze și mod de administrare

Mod de administrare

² Sunt vizate toate medicamentele care conțin insulină.

[...]

[Denumirea medicamentului] se administrează subcutanat, prin injectare în peretele abdominal, coapsă, partea superioară a brațului, regiunea deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate de fiecare dată în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul de lipodistrofie și de amiloidoză cutanată (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacientii trebuie instruiți să alterneze continuu locurile de injectare, pentru a reduce riscul de apariție a lipodistrofiei și amiloidozei cutanate. Există un posibil risc de absorbție întârziată a insulinei sau de reglare insuficientă a glicemiei în urma injectării insulinei în locuri unde au apărut aceste reacții. S-a raportat că schimbarea bruscă a locului de injectare cu o zonă neafectată duce la hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei după schimbarea locului de injectare și se poate avea în vedere ajustarea dozei de medicament antidiabetic.

4.8. Reacții adverse

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Cu frecvență necunoscută: Amiloidoză cutanată

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Lipodistrofie Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

La locul injectării ~~pot~~ poate să apară lipodistrofie și amiloidoză cutanată, care ~~pot~~ poate întârzia absorbția insulinei. Alternarea continuă a locurilor de injectare din cadrul unei anumite regiuni de injectare poate contribui la reducerea sau prevenirea acestor reacții (vezi pct. 4.4).

Prospectul

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați [denumirea medicamentului]

Modificări ale pielii la locul injectării:

Locurile de injectare trebuie alternate pentru a preveni modificări ale pielii, cum ar fi apariția de noduli sub piele. Este posibil ca insulina să nu dea rezultate foarte bune dacă este injectată într-o zonă cu noduli (vezi „Cum să utilizați [denumirea medicamentului]”). Dacă în prezent vă faceți injectia într-o zonă cu noduli, adresați-vă medicului înainte de a începe să vă injectați într-o zonă diferită. Medicul dumneavoastră vă poate spune să vă luați mai des glicemia și să vă ajustați doza de insulină sau de medicament antidiabetic.

4. Reacții adverse posibile

Modificări ale pielii la locul injectării:

Dacă injectați insulină prea des în același loc, țesutul gras se poate subția (lipoatrofie) sau îngroșa (lipohipertrofie). De asemenea, pot apărea noduli sub piele, provocați de acumularea unei proteine numite amiloid (amiloidoză cutanată). Este posibil ca insulina să nu acționeze corespunzător dacă este injectată într-o zonă cu noduli. Schimbați locul de administrare a injectiei la fiecare administrare, pentru a ajuta la prevenirea acestor modificări ale pielii.

În cazul în care riscul de lipodistrofie de la pct. 4 din prospect este menționat cu o frecvență diferită de cea de mai sus pentru amiloidoză cutanată, se propune următoarea actualizare:

4. Reacții adverse posibile

[...]

~~Alte reacții adverse includ:~~

[...]

~~Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)~~

~~Modificări sub piele la locul de injectare (lipodistrofie):~~

Modificări ale pielii la locul injectării:

Dacă injectați insulină prea des în același loc, țesutul gras se poate subția (lipoatrofie) sau îngroșa (lipohipertrofie) (*poate afecta până la 1 persoană din 100*). De asemenea, pot apărea noduli sub piele, provocați de acumularea unei proteine numită amiloid (amiloidoză cutanată; nu se știe cât de des apare aceasta). Este posibil ca insulina să nu acționeze corespunzător dacă este injectată într-o zonă cu noduli. Schimbați locul de administrare a injectiei la fiecare administrare, pentru a ajuta la prevenirea acestor modificări ale pielii.

Alte reacții adverse includ:

[...]

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

[...]