



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020¹
EMA/PRAC/227795/2020
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Recomendaciones del PRAC sobre señales: nuevo texto de información sobre el producto

Adoptado por el PRAC en su reunión del 14-17 de abril de 2020

El texto de la información sobre el medicamento de este documento se ha extraído del documento «Recomendaciones del PRAC sobre señales» que contiene el texto completo de las recomendaciones del PRAC para la actualización de la información sobre el producto, así como algunas normas generales sobre la gestión de las señales. Dicho documento se puede encontrar [aquí](#) (solo en inglés).

El texto nuevo que se debe añadir a la información sobre el medicamento aparece subrayado. El texto actual que se debe suprimir aparece ~~tachado~~.

1. Andexanet alfa – Resultados erróneos del análisis de los niveles de actividad anti-factor Xa (EPITT n.º 19493)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Limitaciones de uso

[...]

~~Aunque cada vez se recomienda más determinar la actividad del anti-factor Xa en las situaciones de urgencia, no se dispone de ninguna recomendación para la administración adaptada de andexanet alfa. Por tanto, la monitorización del tratamiento se debe basar principalmente en los parámetros clínicos que indican una respuesta adecuada (p. ej., la hemostasia), falta de eficacia (p. ej., nueva hemorragia) y acontecimientos adversos (p. ej., episodios tromboembólicos). La monitorización del tratamiento con andexanet alfa no se debe basar en la actividad anti-factor Xa. Los análisis comerciales de actividad anti-factor Xa no son adecuados para medir la actividad anti-factor Xa tras la administración de andexanet alfa, ya que muestran niveles erróneamente elevados de actividad anti-factor Xa, lo que causa una subestimación sustancial de la actividad de reversión 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. Propiedades farmacodinámicas

[...]

Efectos farmacodinámicos

Los efectos de andexanet alfa se pueden medir mediante los marcadores farmacodinámicos, como ~~la actividad factor anti-Xa~~, y la fracción libre del inhibidor del factor Xa disponible, así como mediante la restauración de la generación de trombina.

~~La actividad factor anti-Xa apenas se correlaciona con la eficacia clínica y la seguridad, por lo que no es adecuada como orientación para la dosificación (ver las secciones 4.4 y 5.1)~~Los análisis comerciales de la actividad del anti-factor Xa no son adecuados para medir la actividad del anti-factor Xa tras la administración de andexanet alfa. Debido a la unión reversible de andexanet alfa al inhibidor del factor Xa, la elevada dilución de la muestra utilizada actualmente en estos análisis da lugar a la disociación del inhibidor de andexanet alfa, lo que hace que se detecten niveles de actividad anti-factor Xa erróneamente elevados, provocando una subestimación sustancial de la actividad de reversión de andexanet alfa.

En estudios de búsqueda de dosis prospectivos, aleatorizados y controlados con placebo con sujetos sanos, se determinó con análisis modificados que no están comercializados la dosis y la pauta posológica de andexanet alfa necesarias para revertir la actividad del factor anti-Xa y restaurar la generación de trombina para los inhibidores del factor Xa (apixabán o rivaroxabán).

2. Ibuprofeno, ketoprofeno y combinaciones en dosis fijas para uso sistémico: empeoramiento grave de las infecciones (EPITT n.º 19415)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.2. Posología y forma de administración

Se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

[Nombre del producto] puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana extrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre [nombre del producto] para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Prospecto

2. Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico:

[...] si tiene una infección; ver el encabezado «Infecciones» más adelante.

[...]

Infecciones

[Nombre del producto] puede ocultar los signos de una infección, como fiebre y dolor. Por consiguiente, es posible que [nombre del producto] retrase el tratamiento adecuado de la infección, lo que puede aumentar el riesgo de complicaciones. Esto se ha observado en la neumonía provocada por bacterias y en las infecciones bacterianas de la piel relacionadas con la varicela. Si toma este medicamento mientras tiene una infección y los síntomas de la infección persisten o empeoran, consulte a un médico sin demora.

3. Cómo usar [nombre del producto]

Se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas. Si tiene una infección, consulte sin demora a un médico si los síntomas (como fiebre y dolor) persisten o empeoran (ver sección 2).

3. Idelalisib – Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (EPITT n.º 19 500)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

~~Reacciones cutáneas graves Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica~~

~~Se han notificado casos de~~ Con idelalisib se ha producido Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), ~~y~~ necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con desenlace mortal cuando. Se han notificado casos de SSJ y NET con desenlace mortal cuando idelalisib se administró de forma concomitante con otros medicamentos asociados a estos síndromes. Si se sospecha SSJ, ~~o~~ NET o DRESS, se debe suspender ~~interrumpir~~ inmediatamente la administración de idelalisib y tratar al paciente en consecuencia.

4.8. Reacciones adversas

Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento notificadas en los ensayos clínicos en sujetos con neoplasias hematológicas malignas que recibieron idelalisib y tras la comercialización

Reacción	Cualquier grado	Grado \geq 3
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
<u>Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)****</u>	No conocido	No aplicable

**** observado en datos posteriores a la comercialización

~~Reacciones cutáneas graves Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4)~~

Se han producido casos de SJS, NET, y DRESS cuando idelalisib se administró de forma concomitante con otros medicamentos asociados a estos síndromes (bendamustina, rituximab, alopurinol, y amoxicilina y sulfametoxazol/trimetoprim). [...]

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del medicamento]

Advertencias y precauciones

Se han comunicado enfermedades de la piel ampollosas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en asociación con el tratamiento con idelalisib en algunas personas tratadas con

~~Zydelig mientras también estaban recibiendo otros medicamentos que se sabe que causan estas enfermedades potencialmente mortales. Deje de tomar idelalisib y solicite atención médica inmediatamente si nota alguno de los síntomas descritos en la sección 4. La formación de ampollas también puede afectar al revestimiento de la boca, los genitales o los ojos. El desprendimiento de la piel puede causar una infección grave.~~

Informe a su médico de inmediato:

- [...]
- si presenta hinchazón y formación de ampollas en el revestimiento de la boca, la garganta, la nariz, los genitales y/o los ojos

4. Posibles efectos adversos

DEJE de tomar Zydelig y solicite ayuda médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- parches rojos en el tronco, pequeños cambios circunscritos en el color de la piel, a menudo con ampollas en el centro, desprendimiento de la piel, úlceras en la boca, la garganta, la nariz, los genitales y los ojos. Estos eritemas cutáneos graves pueden ir precedidos de fiebre y síntomas gripales (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica).
- Eritema generalizado, temperatura corporal elevada y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (síndrome DRESS o síndrome de hipersensibilidad medicamentosa).
- ~~enrojecimiento y formación de ampollas en la piel~~
- ~~hinchazón y formación de ampollas en el revestimiento de la boca, los genitales o los ojos~~

4. Insulina² – Amiloidosis cutánea (EPITT n.º 19499)

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.2. Posología y forma de administración

Forma de administración

[...]

[Nombre del producto] se administra mediante inyección subcutánea en la pared abdominal, el muslo, la parte superior del brazo, la región deltoidea o la región glútea. Los puntos de inyección siempre deben rotarse dentro de la misma región para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

4.8. Reacciones adversas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia «no conocida»: Amiloidosis cutánea

Descripción de algunas reacciones adversas

Lipodistrofia Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Pueden producirse lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección 4.4).

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar [nombre del producto]

Cambios en la piel en el punto de inyección.

Se debe rotar el punto de inyección para evitar cambios en la piel, como bultos bajo la piel. La insulina puede no funcionar muy bien si se inyecta en una zona abultada (ver Cómo usar [nombre del producto]). Póngase en contacto con su médico si actualmente está inyectándose en una zona abultada, antes de comenzar a inyectarse en una zona distinta. Su médico puede indicarle que compruebe sus niveles de azúcar en sangre más de cerca, y que ajuste la insulina o la dosis de sus otras medicaciones antidiabéticas.

² Todos los productos que contengan insulina se ven afectados.

4. Posibles efectos adversos

Cambios en la piel en el punto de inyección.

Si se inyecta insulina con demasiada frecuencia en el mismo lugar, el tejido graso se puede encoger (lipoatrofia) o hacerse más grueso (lipohipertrofia). Los bultos bajo la piel también pueden producirse por la acumulación de una proteína denominada amiloide (amiloidosis cutánea). La insulina puede no funcionar muy bien si se inyecta en una zona abultada. Cambie el punto de inyección para ayudar a evitar estos cambios en la piel.

Si el riesgo de lipodistrofia en la sección 4 del prospecto está incluido bajo una frecuencia que es distinta de la anterior frecuencia para la amiloidosis cutánea, se propone la siguiente actualización:

4. Posibles efectos adversos

[...]

~~Otros efectos adversos son:~~

[...]

~~Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 pacientes)~~

~~Cambios bajo la piel donde use la inyección (lipodistrofia):~~

Cambios en la piel en el punto de inyección.

Si se inyecta insulina con demasiada frecuencia en el mismo lugar, el tejido graso se puede encoger (lipoatrofia) o hacerse más grueso (lipohipertrofia) *(puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)*. Los bultos bajo la piel también pueden producirse por la acumulación de una proteína denominada amiloide (amiloidosis cutánea; no se sabe con qué frecuencia se produce esto). La insulina puede no funcionar muy bien si se inyecta en una zona abultada. Cambie el punto de inyección para ayudar a evitar estos cambios en la piel.

Otros efectos adversos son:

[...]

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

[...]