



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020¹
EMA/PRAC/227798/2020
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nouveau texte des informations sur le produit – Extraits des recommandations du PRAC sur les signaux

Adopté par le PRAC du 14 au 17 avril 2020

Le texte des informations sur le produit proposé dans ce document est extrait du document intitulé «Recommandations du PRAC sur les signaux», qui contient le texte intégral des recommandations du PRAC concernant la mise à jour des informations sur le produit, ainsi que certains conseils généraux sur la gestion des signaux. Il est disponible [ici](#) (en anglais uniquement).

Le nouveau texte à ajouter aux informations sur le produit est souligné. Le texte actuel, à supprimer, est ~~barré~~.

1. Andexanet alfa – Résultats erronés des tests concernant les niveaux d'activité anti-facteur Xa (EPITT n° 19493)

Résumé des caractéristiques du produit

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Restrictions d'utilisation

[...]

~~Bien qu'il soit de plus en plus recommandé de déterminer l'activité anti-FXa dans des situations d'urgence, aucune recommandation de dosage adapté de l'andexanet alfa n'est disponible. Par conséquent,~~ La surveillance du traitement doit être basée principalement sur les paramètres cliniques indicateurs d'une réponse appropriée (p. ex., obtention de l'hémostase), le manque d'efficacité (p. ex., reprise de l'hémorragie) et les événements indésirables (p. ex., événements thromboemboliques). Il ne faudrait pas que la surveillance du traitement par l'andexanet alfa soit basée sur l'activité anti-FXa. Les tests d'activité anti-FXa commercialisés ne sont pas adaptés pour mesurer l'activité anti-FXa après l'administration de l'andexanet alfa, étant donné qu'ils donnent des niveaux d'activité anti-FXa faussement élevés, ce qui entraîne une sous-estimation importante de l'activité de réversion de l'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. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Effets pharmacodynamiques

Les effets de l'andexanet alfa peuvent être mesurés au moyen de marqueurs pharmacodynamiques, incluant ~~l'activité anti-FXa~~ et la fraction libre de l'inhibiteur du FXa disponible, ainsi que par le rétablissement de la production de thrombine.

L'activité anti-FXa n'est pas en corrélation avec l'efficacité et la sécurité cliniques et ne constitue donc pas un indicateur adapté pour la posologie (voir rubriques 4.4 et 5.1). Les tests d'activité anti-FXa commercialisés ne sont pas adaptés pour mesurer l'activité anti-FXa après l'administration de l'andexanet alfa. Étant donné la liaison réversible de l'andexanet alfa à l'inhibiteur FXa, la forte dilution de l'échantillon utilisé dans ces tests conduit à dissocier l'inhibiteur de l'andexanet alfa, ce qui a pour résultat de détecter des niveaux d'activité anti-FXa faussement élevés, entraînant ainsi une sous-estimation importante de l'activité de réversion de l'andexanet alfa.

La dose et le schéma posologique de l'andexanet alfa nécessaires pour inverser l'activité anti-FXa et rétablir la production de thrombine pour les inhibiteurs du FXa (apixaban ou rivaroxaban) ont été déterminés dans des études prospectives, randomisées, contrôlées contre placebo, d'évaluation de doses chez des sujets sains, avec des tests modifiés qui ne sont pas disponibles sur le marché.

2. Ibuprofène, kétoprofène et combinaisons à dose fixe pour un usage systémique - Exacerbation infectieuse aiguë (EPITT n° 19415)

Résumé des caractéristiques du produit

4.2. Posologie et mode d'administration

Pour atténuer les symptômes, la dose efficace la plus faible devra être utilisée pendant la durée la plus courte possible (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dissimulation des symptômes d'une infection sous-jacente

[Nom du produit] peut masquer les symptômes d'une infection, ce qui peut retarder la mise en place d'un traitement adéquat et ainsi aggraver l'évolution de l'infection. C'est ce qui a été observé dans le cas de la pneumonie communautaire d'origine bactérienne et des complications bactériennes de la varicelle. Lorsque [nom du produit] est administré pour soulager la fièvre ou la douleur liée à l'infection, il est conseillé de surveiller l'infection. En milieu non hospitalier, le patient doit consulter un médecin si les symptômes persistent ou s'ils s'aggravent.

Notice

2. Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si:

[...] vous avez une infection - veuillez consulter le chapitre «Infections» ci-dessous.

[...]

Infections

[Nom du produit] peut masquer des signes d'infections tels que fièvre et douleur. Il est donc possible que [nom du produit] retarde la mise en place d'un traitement adéquat de l'infection, ce qui peut accroître les risques de complications. C'est ce que l'on a observé dans le cas de pneumonies d'origine bactérienne et d'infections cutanées bactériennes liées à la varicelle. Si vous prenez ce médicament alors que vous avez une infection et que les symptômes de cette infection persistent ou qu'ils s'aggravent, consultez immédiatement un médecin.

3. Comment utiliser [nom du produit]

Pour atténuer les symptômes, la dose efficace la plus faible devra être utilisée pendant la durée la plus courte possible. Si vous avez une infection et que les symptômes (tels que fièvre et douleur) persistent ou qu'ils s'aggravent, consultez immédiatement un médecin (voir rubrique 2).

3. Idelalisib – Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (EPITT n° 19500)

Résumé des caractéristiques du produit

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions cutanées sévères ~~Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)~~

Des réactions cutanées sévères, telles que Des cas de syndrome de Stevens-Johnson, et de syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) avec une issue fatale ont été rapportés lors de ont été rapportées avec idelalisib. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell avec une issue fatale ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'idelalisib et d'autres médicaments connus pour être associés à ce type de syndromes. Si un syndrome de Stevens-Johnson, ou un syndrome de Lyell ou un DRESS est suspecté, le traitement par l'idelalisib doit être immédiatement interrompu arrêté et le patient doit être traité en conséquence.

4.8. Effets indésirables

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques menées chez des sujets atteints d'hémopathies malignes traités par l'idelalisib et post-commercialisation

Réaction	Tous grades confondus	Grade ≥ 3
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		
<u>Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)****</u>	<u>Fréquence indéterminée</u>	<u>Sans objet</u>

**** observés dans les données post-commercialisation

Réactions cutanées sévères Syndrome de Stevens Johnson et syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (voir rubrique 4.4)

~~De rares~~ Des cas de syndrome de Stevens-Johnson, et de syndrome de Lyell et de DRESS ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'idelalisib et d'autres médicaments connus pour être associés à ce type de syndromes (bendamustine, rituximab, allopurinol, et amoxicilline et sulfaméthoxazole/triméthoprim). [...]

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Avertissements et précautions

...Des affections sévères caractérisées par l'apparition de cloques sur la peau, dont le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été rapportées en association avec un traitement à base d'idelalisib chez certaines personnes ayant reçu du Zydelig alors qu'elles recevaient également d'autres médicaments connus pour provoquer ces affections pouvant potentiellement engager le pronostic vital. Arrêtez de prendre idelalisib et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes décrits dans la rubrique 4. Les cloques peuvent également toucher les muqueuses de la bouche, des organes génitaux et/ou des yeux. La desquamation de la peau peut entraîner des infections graves.

Informez immédiatement votre médecin :

- [...]
- si vous présentez un gonflement et des cloques au niveau de la muqueuse de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et/ou des yeux.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

ARRÊTEZ de prendre Zydelig et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- taches rougeâtres sur le tronc, petits changements circonscrits de la couleur de la peau, souvent avec des cloques centrales, desquamation de la peau, ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées par de la fièvre et des symptômes de type grippal (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell).
- Éruption cutanée étendue, température corporelle élevée et dilatation des ganglions lymphatiques (DRESS ou syndrome d'hypersensibilité à un médicament).

- ~~rougeurs et cloques sur la peau~~
- ~~gonflement et cloques au niveau de la muqueuse de la bouche, des organes génitaux et/ou des yeux~~

4. Insuline² - Amyloïdose cutanée (EPITT n° 19499)

Résumé des caractéristiques du produit

4.2. Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

[...]

[Nom du produit] est administré par voie sous-cutanée par injection dans la paroi abdominale, la cuisse, le bras, la région fessière ou la région deltoïde. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie ou une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

4.8. Effets indésirables

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence «indéterminée»: Amyloïdose cutanée

Description de certains effets indésirables

Lipodystrophie Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au site d'injection, ce qui peut retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions (voir rubrique 4.4).

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser [nom du produit]

Modifications cutanées au site d'injection :

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour prévenir des modifications cutanées telles que des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une

² Tous les produits contenant de l'insuline sont concernés.

zone présentant des grosseurs (voir Comment utiliser [nom du produit]). Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une zone présentant des grosseurs avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Modifications cutanées au site d'injection :

Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

Si le risque de lipodystrophie mentionné à la rubrique 4 de la notice est répertorié selon une fréquence différente de la fréquence ci-dessus pour l'amyloïdose cutanée, la mise à jour suivante est proposée :

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

[...]

~~Les autres effets indésirables comprennent :~~

[...]

~~Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)~~

~~Modifications sous la peau à l'endroit où vous pratiquez l'injection (lipodystrophie):~~

Modifications cutanées au site d'injection :

Si vous injectez trop souvent votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir plus mince (lipoatrophie) ou plus épais (lipohypertrophie) (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée, la fréquence de survenue est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

Les autres effets indésirables comprennent :

[...]

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

[...]