



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020¹
EMA/PRAC/227779/2020
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nuovo testo delle informazioni del prodotto – Estratti dalle raccomandazioni del PRAC in merito ai segnali

Adottato nella riunione del PRAC del 14-17 aprile 2020

Il testo relativo alle informazioni del prodotto contenuto in questo documento è estratto dal documento intitolato "Raccomandazioni del PRAC in merito a segnali", che contiene l'intero testo delle raccomandazioni del PRAC per l'aggiornamento delle informazioni del prodotto, insieme ad alcuni orientamenti generali sulla gestione dei segnali. Il documento è disponibile [qui](#) (soltanto in lingua inglese).

Il nuovo testo da aggiungere alle informazioni del prodotto è sottolineato. Il testo attuale da cancellare è ~~barrato~~.

1. Andexanet alfa – Risultati errati dei saggi per i livelli di attività anti-fattore Xa (EPITT n. 19493)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Limitazioni d'uso

[...]

~~Benché la determinazione dell'attività anti-FXa in situazioni d'emergenza sia sempre più raccomandata, non sono disponibili raccomandazioni per un adattamento della dose di andexanet alfa. Pertanto il monitoraggio del trattamento deve basarsi principalmente sui parametri clinici indicativi di risposta adeguata (cioè raggiungimento dell'emostasi), perdita di efficacia (cioè nuova emorragia) ed eventi avversi (cioè eventi tromboembolici). Il monitoraggio del trattamento di andexanet alfa non deve basarsi sull'attività anti-FXa. I saggi per la determinazione dell'attività anti-FXa disponibili sul mercato non sono adatti per la misura dell'attività anti-FXa dopo la somministrazione di andexanet alfa in quanto tali saggi rilevano livelli di attività anti-FXa erroneamente elevati, determinando pertanto una sostanziale sottostima dell'attività di inversione di 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. Proprietà farmacodinamiche

[...]

Effetti farmacodinamici

Gli effetti di andexanet alfa possono essere misurati mediante marcatori farmacodinamici, tra cui l'attività anti-FXa e la frazione libera di inibitore di FXa disponibile, e mediante il ripristino della generazione di trombina.

L'attività anti-FXa presenta una scarsa correlazione con l'efficacia e la sicurezza clinica e quindi non è adatta per stabilire raccomandazioni sulla dose (vedere paragrafo 4.4 e 5.1). I saggi per la determinazione dell'attività anti-FXa disponibili sul mercato non sono adatti per la misura dell'attività anti-FXa dopo la somministrazione di andexanet alfa. A causa del legame reversibile di andexanet alfa all'inibitore di FXa, l'alta diluizione del campione attualmente utilizzata in questi saggi dà luogo alla dissociazione dell'inibitore da andexanet alfa, producendo la rilevazione di livelli di attività anti-FXa erroneamente elevati e determinando pertanto una sostanziale sottostima dell'attività di inversione di andexanet alfa.

In studi di determinazione della dose prospettici, randomizzati, controllati verso placebo, condotti in soggetti sani, sono stati determinati la dose e il regime posologico di andexanet alfa necessari per invertire l'attività anti-FXa e ripristinare la generazione di trombina per gli inibitori di FXa (apixaban o rivaroxaban) utilizzando saggi modificati non disponibili sul mercato.

2. Ibuprofene, ketoprofene e combinazioni a dose fissa per uso sistemico – Grave esacerbazione delle infezioni (EPITT n. 19415)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.2. Posologia e modo di somministrazione

La dose efficace più bassa deve essere usata per il periodo più breve necessario ad alleviare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Mascheramento dei sintomi di infezioni sottostanti

[Denominazione del medicinale] può mascherare i sintomi di infezione, cosa che potrebbe ritardare l'avvio di un trattamento adeguato e peggiorare pertanto l'esito dell'infezione. Ciò è stato osservato nella polmonite batterica acquisita in comunità e nelle complicanze batteriche della varicella. Quando [denominazione del medicinale] è somministrato per il sollievo dalla febbre o dal dolore correlati a infezione, è consigliato il monitoraggio dell'infezione. In contesti non ospedalieri, il paziente deve rivolgersi al medico se i sintomi persistono o peggiorano.

Foglio illustrativo

2. Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al farmacista o all'infermiere se:

[...] ha un'infezione - vedere paragrafo «Infezioni» di seguito.

[...]

Infezioni

[Denominazione del medicinale] può nascondere i sintomi di infezioni quali febbre e dolore. È pertanto possibile che [denominazione del medicinale] possa ritardare un trattamento adeguato dell'infezione, cosa che potrebbe aumentare il rischio di complicanze. Ciò è stato osservato nella polmonite causata da batteri e nelle infezioni cutanee batteriche correlate alla varicella. Se prende questo medicinale mentre ha un'infezione e i sintomi dell'infezione persistono o peggiorano, si rivolga immediatamente al medico.

3. Come usare [denominazione del medicinale]

Deve essere usata la dose efficace più bassa per il periodo più breve necessario ad alleviare i sintomi. Se ha un'infezione, si rivolga immediatamente al medico qualora i sintomi (per esempio febbre e dolore) persistano o peggiorino (vedere paragrafo 2).

3. Idelalisib – Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (EPITT n. 19500)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni cutanee gravi Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica

Casi di Sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS), e necrolisi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) con esito fatale sono stati segnalati in caso di si sono verificate con idelalisib. Casi di SJS e TEN con esito fatale sono stati segnalati in caso di somministrazione concomitante di idelalisib con altri medicinali associati a queste sindromi. Se si sospetta una SJS, o una TEN o una DRESS, il trattamento con idelalisib deve essere interrotto sospeso immediatamente e il paziente deve essere trattato di conseguenza.

4.8. Effetti indesiderati

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco segnalate in studi clinici su soggetti affetti da neoplasie ematologiche che ricevevano idelalisib e post-immissione in commercio

Reazione	Di qualsiasi grado	Di grado ≥ 3
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
<u>Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)****</u>	<u>Non nota</u>	<u>Non pertinente</u>

**** osservata nei dati post-commercializzazione

Reazioni cutanee gravi Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica (vedere paragrafo 4.4)

~~Raramente~~ Si sono manifestati casi di SJS, e TEN e DRESS in caso di somministrazione concomitante di idelalisib con altri medicinali associati a queste sindromi (bendamustina, rituximab, allopurinolo, e amoxicillina e sulfametoxazolo/trimetoprim). [...]

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere <denominazione del medicinale>

Avvertenze e precauzioni

~~...Gravi malattie della pelle con formazione di vescicole, incluse sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, e reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), sono state segnalate in associazione al trattamento con idelalisib alcune persone che hanno usato Zydelig mentre assumevano anche altri medicinali che notoriamente causano queste malattie potenzialmente fatali. Interrompa l'uso di idelalisib e si rivolga immediatamente al medico se osserva uno qualsiasi dei sintomi descritti nel paragrafo 4. La formazione di vescicole può coinvolgere anche la mucosa della bocca, dei genitali e/o. La desquamazione della pelle può determinare infezioni gravi.~~

Informi immediatamente il medico:

- [...]
- in caso di gonfiore e formazione di vescicole sulla mucosa della bocca, della gola, del naso, dei genitali e/o degli occhi

4. Possibili effetti indesiderati

INTERROMPA il trattamento con Zydelig e si rivolga immediatamente al medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- chiazze rossastre sul tronco, piccoli cambiamenti circoscritti nel colore della pelle, spesso con vescicole centrali, desquamazione della pelle, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simili a quelli influenzali (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica);
- eruzione cutanea estesa, febbre alta e linfonodi ingrossati (reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) o sindrome da ipersensibilità a farmaci).
- ~~arrossamento e formazione di vescicole sulla pelle~~
- ~~gonfiore e formazione di vescicole sulla mucosa della bocca, dei genitali e/o degli occhi~~

4. Insulina² – Amiloidosi cutanea (EPITT n. 19499)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

[...]

[Denominazione del medicinale] è somministrato con iniezioni sottocutanee nella parete addominale, nella coscia, nella parte superiore del braccio, nella regione deltoidea o nella regione glutea. I siti di iniezione devono essere sempre ruotati entro la stessa regione per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

4.8. Effetti indesiderati

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza "non nota": Amiloidosi cutanea

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Lipodistrofia-Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Si possono verificare lipodistrofia e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di usare [denominazione del medicinale]

Cambiamenti della pelle nel sito di iniezione:

Il sito di iniezione deve essere ruotato per prevenire cambiamenti della pelle, come la comparsa di noduli sotto la pelle. L'insulina potrebbe non funzionare bene come dovrebbe se esegue l'iniezione in un'area con noduli (vedere paragrafo Come usare [denominazione del medicinale]). Se attualmente esegue l'iniezione in un'area con noduli, si rivolga al medico prima di iniziare a praticare l'iniezione in un'altra area. Il medico potrebbe invitarla a controllare più attentamente la glicemia e a regolare la dose di insulina o degli altri medicinali antidiabetici.

² Sono interessati tutti i prodotti contenenti insulina.

4. Possibili effetti indesiderati

Cambiamenti della pelle nel sito di iniezione:

Se inietta l'insulina troppo spesso nello stesso punto, il tessuto adiposo può assottigliarsi (lipoatrofia) o ispessirsi (lipoipertrofia). I noduli sotto la pelle possono essere causati anche dall'accumulo di una proteina denominata amiloide (amiloidosi cutanea). L'insulina potrebbe non funzionare bene come dovrebbe se esegue l'iniezione in un'area con noduli. Cambi il sito di iniezione a ogni iniezione per prevenire questi cambiamenti della pelle.

Se al paragrafo 4 del foglio illustrativo il rischio di lipodistrofia è elencato con una frequenza diversa dalla frequenza sopra indicata per l'amiloidosi cutanea, si propone il seguente aggiornamento:

4. Possibili effetti indesiderati

[...]

Altri effetti indesiderati includono:

[...]

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

Cambiamenti sotto la pelle nel punto in cui pratica l'iniezione (lipodistrofia):

Cambiamenti della pelle nel sito di iniezione:

Se inietta l'insulina troppo spesso nello stesso punto, il tessuto adiposo può assottigliarsi (lipoatrofia) o ispessirsi (lipoipertrofia) (può interessare fino a 1 persona su 100). I noduli sotto la pelle possono essere causati anche dall'accumulo di una proteina denominata amiloide (amiloidosi cutanea; la frequenza con cui si verifica non è nota). L'insulina potrebbe non funzionare bene se esegue l'iniezione in un'area con noduli. Cambi il sito di iniezione a ogni iniezione per prevenire questi cambiamenti della pelle.

Altri effetti indesiderati includono:

[...]

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

[...]