



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/227785/2020  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Novo texto da informação do medicamento – Extratos das recomendações do PRAC relativas a sinais

Adotado na reunião do PRAC de 14-17 de abril de 2020

A redação da informação do medicamento contida no presente documento é extraída do documento intitulado "Recomendações do PRAC relativas a sinais" que inclui o texto integral das recomendações do PRAC relativas a sinais para atualização da informação do medicamento, bem como algumas orientações gerais sobre o tratamento de sinais. Está disponível [aqui](#) (apenas na versão inglesa).

O texto novo a aditar à informação do medicamento está sublinhado. O atual texto que se pretende suprimir é ~~rasurado~~.

### 1. Andexanet alfa – Resultados de ensaio erróneos para níveis de atividade anti-Fator Xa (EPITT n.º 19493)

#### Resumo das características do medicamento

##### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

###### Limites de utilização

[...]

~~Embora a determinação da atividade anti-FXa em situações de emergência seja cada vez mais recomendada, não estão disponíveis recomendações para a dosagem adaptada de andexanet alfa.~~ Assim, Aa monitorização do tratamento deve basear-se principalmente nos parâmetros clínicos indicativos de resposta adequada (ou seja, obtenção da hemóstase), na falta de eficácia (ou seja, nova hemorragia) e nos acontecimentos adversos (ou seja, acontecimentos tromboembólicos). A monitorização do tratamento com andexanet alfa não deve basear-se na atividade anti-FXa. Os testes comerciais da atividade anti-FXa não são adequados para medir a atividade anti-FXa após a administração de andexanet alfa, uma vez que estes testes dão resultados de níveis de atividade anti-FXa erroneamente elevados, causando assim uma subestimação substancial da atividade de reversão do andexanet alfa.

<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. Propriedades farmacodinâmicas

[...]

##### Efeitos farmacodinâmicos

Os efeitos do andexanet alfa podem ser medidos com marcadores farmacodinâmicos, incluindo a ~~atividade anti-FXa~~, e a fração livre do inibidor do FXa disponível, bem como através do restabelecimento da produção de trombina.

~~A atividade anti-FXa tem pouca correlação com a eficácia e segurança clínicas, tornando-a inadequada para a orientação da dose (ver secções 4.4 e 5.1). Os testes comerciais da atividade anti-FXa não são adequados para medir a atividade de anti-FXa após a administração de andexanet alfa. Devido à ligação reversível do andexanet alfa ao inibidor do FXa, a elevada diluição da amostra atualmente utilizada nestes testes leva à dissociação do inibidor do andexanet alfa, resultando na deteção de níveis de atividade anti-FXa erroneamente elevados, causando assim uma subestimação substancial da atividade de reversão do andexanet alfa.~~

Em estudos de determinação da dose prospetivos, aleatorizados e controlados com placebo, em indivíduos saudáveis, foram determinados a dose e o regime posológico de andexanet alfa necessários para reverter a atividade anti-FXa e restabelecer a produção de trombina pelos inibidores do FXa (apixabano ou rivaroxabano) com testes modificados que não estão comercialmente disponíveis.

## **2. Ibuprofeno, cetoprofeno e associações de dose fixa para uso sistémico – Exacerbação grave de infeções (EPITT n.º 19415)**

### **Resumo das características do medicamento**

#### 4.2. Posologia e modos de administração

Deve ser utilizada a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para aliviar os sintomas (ver secção 4.4).

#### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

##### Mascaramento dos sintomas de infeções subjacentes

[Nome do medicamento] pode mascarar os sintomas de infeção, o que pode levar a um atraso no início do tratamento adequado e, conseqüentemente, a um agravamento da evolução da infeção. Isto foi observado na pneumonia bacteriana adquirida na comunidade e em complicações bacterianas relacionadas com a varicela. Quando [nome do medicamento] é administrado para o alívio da febre ou da dor relacionadas com infeção, aconselha-se a monitorização da infeção. Em situações não hospitalares, o doente deve consultar um médico em caso de persistência ou agravamento dos sintomas.

### **Folheto informativo**

#### 2. Advertências e precauções

Fale com o seu farmacêutico ou médico se:

[...] tem uma infeção – ver abaixo o título «Infeções».

[...]

### Infeções

[Nome do medicamento] pode ocultar sinais de infeções, tais como febre e dor. Portanto, é possível que [nome do medicamento] possa atrasar o tratamento adequado da infeção, o que pode levar a um risco aumentado de complicações. Isto foi observado na pneumonia causada por bactérias e em infeções bacterianas da pele relacionadas com a varicela. Se estiver a tomar este medicamento enquanto tem uma infeção e os seus sintomas da infeção persistirem ou piorarem, consulte imediatamente um médico.

### 3. Como utilizar [nome do medicamento]

Deve ser utilizada a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para aliviar os sintomas. Se tem uma infeção, consulte imediatamente um médico se os sintomas (tais como febre e dor) persistirem ou piorarem (ver secção 2).

## **3. Idelalisib – Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) (EPITT n.º 19500)**

### **Resumo das características do medicamento**

#### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Reações cutâneas graves Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica

~~Foram notificados casos de~~ Ocorreu síndrome de Stevens-Johnson (SJS), e de necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) com desfecho fatal quando idelalisib. Foram notificados casos de SJS e NET com desfecho fatal quando idelalisib foi administrado concomitantemente com outros medicamentos associados a estas síndromes. No caso de suspeita de SJS, ~~ou~~ NET ou DRESS, o idelalisib deve ser imediatamente descontinuado~~interrompido~~ e o doente deve ser devidamente tratado.

#### 4.8. Efeitos indesejáveis

Tabela 2: Reações adversas medicamentosas notificadas em estudos clínicos em indivíduos com neoplasias malignas hematológicas medicados com idelalisib e de pós-comercialização

Reação	Qualquer grau	Grau ≥ 3
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		
<u>Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)****</u>	<u>Desconhecido</u>	<u>Não aplicável</u>

\*\*\*\* observado em dados de pós-comercialização

Reações cutâneas graves Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (ver secção 4.4)

~~Ocorreram raramente e Casos de SJS, e de NET e de DRESS ocorreram quando idelalisib foi administrado concomitantemente com outros medicamentos associados a estas síndromes (bendamustina, rituximab, alopurinol, e amoxicilina e sulfametoxazol/trimetoprim). [...]~~

## Folheto informativo

2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Advertências e precauções

~~...Foi notificada a formação de bolhas graves na pele incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) em associação com o tratamento com idelalisib algumas pessoas que tomaram Zydelig ao mesmo tempo que tomavam outros medicamentos conhecidos por causar estes efeitos potencialmente perigosos para a vida. Pare de utilizar idelalisib e consulte imediatamente um médico se notar algum dos sintomas descritos na secção 4. A formação de bolhas também pode envolver o revestimento da boca, órgãos genitais e/ou olhos. A descamação da pele pode causar uma infeção grave.~~

Informe imediatamente o seu médico:

- ~~[...]~~
- ~~se tiver inchaço e formação de bolhas no revestimento da boca, garganta, nariz, órgãos genitais e/ou olhos~~

4. Efeitos indesejáveis possíveis

PARE de tomar Zydelig e consulte imediatamente um médico se tiver qualquer um dos seguintes:

- ~~áreas de pele avermelhadas no tronco, pequenas alterações circunscritas na cor da pele, muitas vezes com bolhas no centro, descamação da pele, úlceras na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Estas erupções cutâneas graves podem ser antecedidas de febre e sintomas semelhantes à gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica).~~
- ~~Erupção na pele generalizada, temperatura corporal elevada e gânglios linfáticos aumentados (síndrome de DRESS ou síndrome de hipersensibilidade a medicamentos).~~
- ~~vermelhidão e formação de bolhas na pele~~
- ~~inchaço e formação de bolhas no revestimento da boca, órgãos genitais e/ou olhos~~

## 4. Insulina<sup>2</sup> – Amiloidose cutânea (EPITT n.º 19499)

### Resumo das características do medicamento

4.2. Posologia e modo de administração

Modo de administração

[...]

---

<sup>2</sup> As alterações dizem respeito a todos os medicamentos que contêm insulina.

[Nome do medicamento] é administrado por via subcutânea através de injeção na parede abdominal, na coxa, no braço, na região deltoide ou na região glútea. Os locais de injeção deverão ser sempre alternados dentro da mesma região a fim de reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (ver secções 4.4 e 4.8).

#### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser instruídos a realizar a troca constante do local de injeção para reduzir o risco de desenvolvimento de lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um potencial risco de atraso na absorção de insulina e de agravamento do controlo glicémico após a administração de injeções de insulina em locais com estas reações. Foi notificado que uma alteração súbita no local de injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. Recomenda-se a monitorização da glicemia após a alteração no local da injeção, podendo ser considerado o ajuste da dose dos medicamentos antidiabéticos.

#### 4.8. Efeitos indesejáveis

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequência «desconhecida»: Amiloidose cutânea

Descrição de reações adversas selecionadas

Lipodistrofia Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Podem desenvolver-se lipodistrofia e amiloidose cutânea no local da injeção, atrasando a absorção local de insulina. A troca constante do local de injeção na respetiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reações (ver secção 4.4).

### **Folheto informativo**

2. O que precisa de saber antes de utilizar [nome do medicamento]

Alterações da pele no local de injeção:

Os locais de injeção devem ser alternados para prevenir alterações da pele, tais como nódulos sob a pele. A insulina poderá não funcionar muito bem se for injetada numa área irregular (ver Como utilizar [nome do medicamento]). Contacte o seu médico se estiver atualmente a administrar a injeção numa área irregular antes de começar a administrar a injeção numa área diferente. O seu médico poderá aconselhá-lo a verificar mais atentamente o seu nível de açúcar no sangue e a ajustar a sua dose de insulina ou de outros medicamentos antidiabéticos.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Alterações da pele no local de injeção:

Se injetar insulina com demasiada frequência no mesmo local, o tecido adiposo tanto pode encolher (lipoatrofia) como aumentar de espessura (lipohipertrofia). Os nódulos sob a pele podem também ser causados pela acumulação de uma proteína chamada amiloide (amiloidose cutânea). A insulina poderá não funcionar muito bem se for injetada numa área irregular. Altere o local da injeção a cada injeção para ajudar a evitar essas alterações na pele.

Se o risco de lipodistrofia indicado na secção 4 do folheto informativo estiver listado sob uma frequência diferente da frequência acima indicada para a amiloidose cutânea, propõe-se a seguinte atualização:

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

[...]

~~Outros efeitos indesejáveis incluem:~~

[...]

~~Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)~~

~~Alterações sob a pele no local da injeção (lipodistrofia):~~

Alterações da pele no local de injeção:

Se injetar insulina com demasiada frequência no mesmo local, o tecido adiposo pode encolher (lipoatrofia) ou aumentar de espessura (lipohipertrofia) ( *pode afetar até 1 em cada 100 pessoas*). Os nódulos sob a pele podem também ser causados pela acumulação de uma proteína chamada amiloide (amiloidose cutânea); a frequência com que ocorre não é conhecida. A insulina poderá não funcionar muito bem se for injetada numa área irregular. Altere o local da injeção a cada injeção para ajudar a evitar essas alterações na pele.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

[...]

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

[...]