



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 May 2020¹
EMA/PRAC/227782/2020
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Formulazzjoni ġdida tal-kliem tal-informazzjoni dwar prodott – Siltiet mir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC dwar is-sinjali

Adottata fil-PRAC ta' bejn l-14 u s-17 ta' April 2020

Il-kliem tal-informazzjoni dwar il-prodott f'dan id-dokument huwa estratt mid-dokument bit-titlu 'Rakkomandazzjonijiet tal-PRAC dwar is-sinjali' li fih it-test sħiħ tar-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC għall-aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott, kif ukoll xi gwida ġenerali dwar il-ġestjoni tas-sinjali. Jista' jinstab [hawnhekk](#) (bl-Ingliż biss).

It-test il-ġdid li għandu jiġdied mal-informazzjoni dwar il-prodott huwa sottolineat. It-test attwali li għandu jithassar huwa ~~maqtugħ~~.

1. Andexanet alfa – Riżultati tal-assaġġ żbaljati għal-livelli ta' attività kontra l-fattur Xa (EPITT nru 19493)

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Limitazzjonijiet tal-użu

[...]

Għalkemm kull ma jmur dejjem qed jiġi rakkomandat li tiġi ddeterminata l-attività anti-FXa f'sitwazzjonijiet ta' emerġenza, m'hemm l-ebda rakkomandazzjoni disponibbli għal dożaġġi adattati għal andexanet alfa. Għalhekk, il-monitoraġġ tat-ttrattament għandu jkun primarjament ibbażat fuq parametri kliniċi li jindikaw rispons adegwat (jiġifieri, li tinkiseb l-emostasy), nuqqas ta' effikaċja (jiġifieri, ħruġ ta' demm mill-ġdid), u avvenimenti avversi (jiġifieri, avvenimenti tromboemboliċi). Il-monitoraġġ tat-ttrattament ta' andexanet alfa ma għandux ikun ibbażat fuq l-attività anti-FXa. L-assaġġi kummerċjali tal-attività anti-FXa mhumiex xierqa għall-kejl tal-attività anti-FXa wara l-ġhotti ta'

¹ Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).



andexanet alfa peress li dawn l-assaġġi jirriżultaw f'livelli għoljin b'mod żbaljat ta' attività anti-FXa, u b'hekk jikkawżaw sottovalutazzjoni sostanzjali tal-attività ta' treggigħ lura ta' andexanet alfa.

[...]

5.1. Proprjetajiet farmakodinamiċi

[...]

Effetti farmakodinamiċi

L-effetti ta' andexanet alfa jistgħu jiġu mkejla permezz tal-markers farmakodinamiċi, li jinkludu ~~attività anti-FXa~~ u frazzjoni ħielsa ta' inibitur ta' FXa disponibbli, kif ukoll permezz tat-treggigħ lura tal-generazzjoni tat-thrombin.

Attività anti-FXa ma tikkorrelatax b'mod tajjeb mal-effikaċja u s-sigurtà klinika, u b'hekk mhijiex adegwata biex isservi ta' gwida dwar id-dożaġġ (ara sezzjoni 4.4 u 5.1) L-assaġġi kummerċjali tal-attività anti-FXa mhumiex xierqa għall-kejl tal-attività anti-FXa wara l-għoti ta' andexanet alfa. Minhabba t-twaħħil riversibbli ta' andexanet alfa mal-inibitur tal-FXa, id-dilwizzjoni b'kampjun għoli li bħalissa tintuża f'dawn l-assaġġi twassal għal disassoċjazzjoni tal-inibitur minn andexanet alfa, li tirriżulta f'detezzjoni ta' livelli għoljin b'mod żbaljat tal-attività anti-FXa, b'hekk tikkawża sottovalutazzjoni sostanzjali tal-attività ta' treggigħ lura ta' andexanet alfa.

Fi studji prospettivi fuq individwi b'saħħithom fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bil-placebo, u fejn id-doži kienu jvarjaw, ġew determinati d-doża u l-kors tad-doża ta' andexanet alfa meħtieġa biex l-attività anti-FXa tiġi mreggja' lura u l-generazzjoni tat-thrombin tiġi rrestawrata għal inibituri ta' FXa (apixaban jew rivaroxaban) b'assaġġi modifikati li mhumiex disponibbli kummerċjalment.

2. Ibuprofen, ketoprofen u kombinazzjonijiet ta' doża fissa għal użu sistemiku - Aggravar serju ta' infezzjonijiet (EPITT nru 19415)

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.2. Pożoloġija u metodi ta' kif għandu jingħata

Id-doża l-aktar baxxa effettiva għandha tintuża għall-iqsar tul ta' żmien meħtieġ biex ittaffi s-sintomi (ara sezzjoni 4.4).

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-ħabi ta' sintomi ta' infezzjonijiet sottostanti

[Isem il-prodott] jista' jaħbi sintomi ta' infezzjoni, li jistgħu jwasslu biex ikun hemm dewmien fil-bidu ta' trattament xieraq u b'hekk ikun aggravat ir-riżultat tal-infezzjoni. Dan ġie osservat fil-pulmonite batterika akkwizita mill-komunità u kumplikazzjonijiet batteriċi għall-varicella. Meta [isem il-prodott] jingħata għal deni jew solliev mill-uqigħ b'rabta ma' infezzjoni, huwa rakkomandat monitoraġġ tal-infezzjoni. F'sitwazzjonijiet mhux fi sptar, il-pazjent għandu jikkonsulta tabib jekk is-sintomi jippersistu jew jaggravaw.

Fuljett ta' tagħrif

2. Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lill-infermier jew lit-tabib tiegħek jekk:

[...] għandek infezzjoni - jekk jogħġbok ara l-intestatura "Infezzjonijiet" hawn taħt.

[...]

Infezzjonijiet

[Isem il-prodott] jista' jaħbi sinjali ta' infezzjonijiet bħal deni u uġiġh. Għalhekk huwa possibbli li [isem il-prodott] jista' jittardja t-trattament xieraq ta' infezzjoni, li jista' jwassal għal riskju miżjud ta' kumplikazzjonijiet. Dan ġie osservat f'pulmonite kkawżata minn batterji u infezzjonijiet tal-ġilda batteriċi relatati mal-ġidri r-riħ. Jekk tiegħu din il-medicina waqt li għandek infezzjoni u s-sintomi tiegħek tal-infezzjoni jippersistu jew imorru għall-aqħar, ikkonsulta tabib mingħajr dewmien.

3. Kif għandek tuża [isem il-prodott]

Id-doża l-aktar baxxa effettiva għandha tintuża għall-iqsar tul ta' żmien meħtieġ biex ittaffi s-sintomi. Jekk għandek infezzjoni, ikkonsulta tabib mingħajr dewmien jekk is-sintomi (bħal deni u uġiġh) jippersistu jew jaqgravaw (ara sezzjoni 2).

3. Idelalisib – Reazzjoni għall-medicina b'esonofilja u sintomi sistemici (DRESS)(EPITT nru 19500)

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet severi tal-ġilda Sindromu ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika

Każijiet ta' Sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS), u nekrolisi epidermali tossika (TEN) u reazzjoni għall-medicina b'esonofilja u sintomi sistemici (DRESS) b'risultati fatali, ġew irrappurtati meta seħħew b'idelalisib. Każijiet ta' SJS u TEN b'risultati fatali ġew irrappurtati meta idelalisib ingħata fl-istess hin ma' prodotti medicinali oħrajn assoċjati ma' dawn is-sindromi. Jekk SJS, jew TEN, jew DRESS ikunu ssuspettati, idelalisib għandu jittwaqqaf jiġi interrott immedjatament u l-pazjent għandu jiġi ttrattat kif xieraq.

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati fi studji kliniċi f'individwi b'tumuri malinni ematoloġiċi li kienu qed jirċievu idelalisib u wara t-tqegħid fis-sug

Reazzjoni	Kwalunkwe grad	Grad ≥ 3
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>		
<u>Reazzjoni għall-medicina b'esonofilja u sintomi sistemici (DRESS)****</u>	<u>Mhux magħruf</u>	<u>Mhux applikabbli</u>

**** osservata fid-data ta' wara t-tqegħid fis-sug

Reazzjonijiet severi tal-ġilda Sindromu ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika (ara sezzjoni 4.4)

~~Rarament, k~~Każijiet ta' SJS, u TEN u DRESS seħħew meta idelalisib ingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn assoċjati ma' dawn is-sindromi (bendamustine, rituximab, allopurinol u amoxicillin, u sulfamethoxazole/trimethoprim). [...]

Fuljett ta' tagħrif

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu [isem il-prodott]

Twissijiet u prekawzzjonijiet

...Kundizzjonijiet severi ta' nfafet fuq il-ġilda inkluż sindromu ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermali tossika, u reazzjoni għall-mediċina b'esonofilja u sintomi sistemici (DRESS) ġew irrapportati b'rabta ma' trattament b'idelalisib f'xi nies li réivew Zydelig waqt li kienu qed jirréievu wkoll mediċini oħrajn magħrufin li jikkawżaw dawn il kundizzjonijiet li potenzjalment huma ta' periklu għall-ħajja. Ieqaf uża idelalisib u fittex attenzjoni medika immedjatament jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi deskritti f'sezzjoni 4. L-nfafet jistgħu jinvolvu wkoll il-kisja tal-ħalq, il-partijiet ġenitali, u/jew. It-tqaxxir tal-ġilda jista' jwassal għal infezzjoni serja.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih:

- [...]
- jekk ikollok nefha u nfafet tal-kisja tal-ħalq, fil-grizmejn, fl-imnieher, fil-partijiet ġenitali, u/jew fl-għajnejn

4. Effetti sekondarji possibbli

Triq TIEQAF tiegħu Zydelig u fittex għajnuna medika immedjetament jekk ikollok xi wieħed mis-sintomi li ġejjin:

- irqajja' ħamranin fuq it-tronk, bidliet żgħar ċirkoskritti fil-kulur tal-ġilda, ħafna drabi bi nfafet ċentrali, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri fil-ħalq, fil-grizmejn, fl-imnieher, fil-partijiet ġenitali u fl-għajnejn. Dawn ir-raxxijiet serji tal-ġilda jistgħu jkunu preċeduti minn deni u sintomi li jixbhu lil dawk tal-influwenza (sindromu ta' Stevens-Johnson, nekrolisi epidermali tossika).
- Raxx mifruġ, temperatura tal-ġisem għolja u limfonodi mkabbra (sindromu tad-DRESS jew sindromu ta' sensitività eċċessiva għall-mediċina).
- ħmura u nfafet fuq il-ġilda
- nefha u nfafet tal-kisja tal-ħalq, fil-partijiet ġenitali, u/jew fl-għajnejn

4. Insulina² – Amilojdoži tal-ġilda (EPITT nru 19499)

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.2. Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Metodu ta' kif għandu jingħata

[...]

[Isem il-prodott] jingħata taħt il-ġilda permezz ta' injezzjoni fil-ħajt addominali, il-koxxa, id-driegħ ta' fuq, ir-reġjun deltojd jew ir-reġjun gluteali. Is-siti tal-injezzjoni għandhom dejjem jinbidlu fl-istess reġjun sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' lipodistrofija u ta' amilojdoži tal-ġilda (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex iwettqu rotazzjoni kontinwa tas-sit tal-injezzjoni biex jitnaqqas ir-riskju ta' żvilupp ta' lipodistrofija u ta' amilojdoži tal-ġilda. Hemm riskju potenzjali ta' assorbiment imdewwem tal-insulina u kontroll glicemiku aggravat wara l-injezzjonijiet tal-insulina f'siti b'dawn ir-reazzjonijiet. Bidla f'daqqa fis-sit tal-injezzjoni f'parti mhux affettwata giet irrappurtata li tirriżulta f'ipoglicemija. Huwa rakkomandat monitoraġġ tal-glukożju fid-demem wara l-bidla fis-sit tal-injezzjoni, u jista' jiġi kkunsidrat l-aġġustament tad-doża ta' medikazzjonijiet antidijabetiċi.

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Frekwenza "mhux magħruf": Amilojdoži tal-ġilda

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Lipodistrofija Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:

Lipodistrofija u amilojdoži tal-ġilda jistgħu jsejtnu fis-sit tal-injezzjoni u jdewmu l-assorbiment tal-insulina lokali. Rotazzjoni kontinwa tas-sit tal-injezzjoni f'din il-parti partikolari tal-injezzjoni tista' tgħin sabiex jitnaqqas jew jiġi evitat ir-riskju li jiżviluppaw dawn ir-reazzjonijiet (ara sezzjoni 4.4).

Fuljett ta' tagħrif

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża [isem il-prodott]

Bidliet fil-ġilda fis-sit tal-injezzjoni:

Is-sit tal-injezzjoni għandu jinbidel kull darba biex jiġi evitati bidliet fil-ġilda bħal boċċi taħt il-ġilda. L-insulina tista' ma taħdimx tajjeb ħafna jekk tinjetta f'żona bil-boċċi (ara Kif għandek tuża [isem il-prodott]). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk bħalissa qed tinjetta f'żona bil-boċċi qabel ma tibda tinjetta f'parti differenti. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tiċċekkja aktar mill-qrib iz-zokkor fid-demem tiegħek, u biex taġġusta d-doża tal-insulina jew tal-medikazzjonijiet antidijabetiċi l-oħra tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bidliet fil-ġilda fis-sit tal-injezzjoni:

² Huma kkonċernati l-prodotti kollha li fihom l-insulina.

Jekk tinjetta insulina wisq ta' spiss fl-istess post, it-tessut xaħmi jista' jew jickien (lipoatrofija) jew jiħxien (lipoipetrofija). Boċċi taħt il-ġilda jistgħu jiġu kkawżati wkoll minn akkumulazzjoni ta' proteina msejħa amilojdi (amilojdoži tal-ġilda). L-insulina tista' ma taħdimx tajjeb ħafna jekk tinjetta f'żona bil-boċċi. Ibdel is-sit tal-injezzjoni ma' kull injezzjoni biex tgħin fil-prevenzjoni ta' dawn il-bidliet fil-ġilda.

Jekk ir-riskju ta' lipodistrofija f'sezzjoni 4 tal-fuljett ta' tagħrif jiġi elenkat taħt frekwenza li tkun differenti mill-frekwenza ta' hawn fuq għal amilojdoži tal-ġilda, jiġi propost l-aġġornament li ġej:

4. Effetti sekondarji possibbli

[...]

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

[...]

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

Bidliet taħt il-ġilda fejn tuża l-injezzjoni (lipodistrofija):

Bidliet fil-ġilda fis-sit tal-injezzjoni:

Jekk tinjetta insulina wisq ta' spiss fl-istess post, it-tessut xaħmi jista' jickien (lipoatrofija) jew jiħxien (lipoipetrofija) (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100). Boċċi taħt il-ġilda jistgħu jiġu kkawżati wkoll minn akkumulazzjoni ta' proteina msejħa amilojdi (amilojdoži tal-ġilda; mhux maġħruf kemm din isseħħ ta' spiss). L-insulina tista' ma taħdimx tajjeb ħafna jekk tinjetta f'żona bil-boċċi. Ibdel is-sit tal-injezzjoni ma' kull injezzjoni biex tgħin fil-prevenzjoni ta' dawn il-bidliet fil-ġilda.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

[...]

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

[...]