



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 October 2018<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/621113/2018  
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 il-3 u 6 ta' Settembru 2018

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

### 1. Alemtuzumab – Infezzjoni Cytomegalovirus (EPI TT nru 19193)

#### Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

#### 4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Infezzjonijiet

[...]

Infezzjonijiet ta' Cytomegalovirus (CMV) inkluż każijiet ta' riattivazzjoni ta' CMV ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA. Hafna mill-każijiet seħħew fi żmien xahrejn minn meta ngħatat id-doża ta' alemtuzumab. Qabel tinbeda t-terapija, tista' tiġi kkunsidrata l-evalwazzjoni tas-serostatus immuni skont il-linji gwida lokali.

#### 4.8. Effetti mhux mixtieqa

Tabella 1

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet: infezzjoni cytomegalovirus - frekwenza mhux komuni

<sup>1</sup> Intended publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).



### **Fuljett ta' tagħrif**

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata LEMTRADA

Twissijiet u prekawzjonijiet

Infezzjonijiet

[...]

Infezzjonijiet b'virus imsejjaħ **cytomegalovirus** ġew irrappurtati f'pazjenti ttrattati b'LEMTRADA.

Ħafna mill-każijiet seħħew fi żmien xahrejn minn meta nġhatat id-doża ta' alemtuzumab. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk għandek xi sintomi ta' infezzjoni bħal deni jew glandoli minfuħin.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

**Infezzjonijiet:** [...], infezzjoni cytomegalovirus

## **2. Dimethyl fumarate (Tecfidera) – Purpura tromboċitopenika immuni u tromboċitopenija (EPITT nru 19192)**

### **Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott**

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Tabella b'lista tar-reazzjonijiet avversi

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Frekwenza "mhux komuni": Tromboċitopenija

### **Fuljett ta' tagħrif**

4. Effetti sekondarji possibbli

Effetti sekondarji mhux komuni:

Dawn jistgħu jaffettwaw *sa persuna 1 minn kull 100*:

- tnaqqis fil-pjastrini tad-demem

### 3. Duloxetine – Mard tal-interstizju tal-pulmun (EPITT nru 19175)

#### Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Tabella b'lista tar-reazzjonijiet avversi

Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali

Frekwenza "rari": Mard tal-interstizju tal-pulmun<sup>X</sup>

<sup>X</sup>Stima tal-frekwenza bbażata fuq provi kliniċi kkontrollati minn placebo

u

Frekwenza "rari": Pulmonite eosinofilika<sup>Y</sup>

<sup>Y</sup>Stima tal-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi rapportati mis-sorveljanza wara t-tqeghid fis-suq; mhux osservata fil-provi kliniċi kkontrollati bi placebo.

#### Fuljett ta' taghrif

4. Effetti sekondarji possibbli

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1000)

[...]

Sogħla, tharhir u qtugħ ta' nifs li jistgħu jkunu akkumpanjati minn temperatura għolja.

### 4. Fluoroquinolones għal użu sistemiku u mit-teħid man-nifs<sup>2</sup> – Anewriżma aortika u dissezzjoni (EPITT nru 18651)

#### Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Studji epidemjoloġiċi jirrapportaw riskju miżjud ta' anewriżma aortika u dissezzjoni wara t-teħid ta' fluoroquinolones, b'mod partikolari fil-popolazzjoni anzjana.

Għalhekk, fluoroquinolones għandhom jintużaw biss wara valutazzjoni bir-regqa tal-benefiċċju-riskju u wara kunsiderazzjoni ta' opzjonijiet terapewtiċi oħrajn f'pazienti bi storja pożittiva tal-familja ta' marda ta' anewriżmu, jew f'pazienti dijanjostikati b'anewriżma aortika li kienet hemm qabel u/jew dissezzjoni aortika, jew fil-preżenza ta' fatturi ta' riskju oħrajn jew ta' kundizzjonijiet predisposti għal anewriżmu aortiku u dissezzjoni (eż. is-sindromu ta' Marfan, is-sindromu ta' Ehlers-Danlos vaskulari, arterite Takayasu, arterite b'ċellola ġganteska, il-marda ta' Behcet, pressjoni għolja, aterosklerozi magħrufa).

F'każ ta' uġiġħ addominali, fis-sider u fid-dahar f'daqqa, il-pazienti għandhom jingħataw il-parir li jikkonsultaw immedjatament tabib f'dipartiment tal-emerġenza.

<sup>2</sup> Ciprofloxacin; flumequine; levofloxacin; lomefloxacin; moxifloxacin; norfloxacin; ofloxacin; pefloxacin; prulifloxacin; rufloxacin.

## Fuljett ta' tagħrif

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu [prodott]

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu [prodott]:

[...]

- jekk ġejt dijanjostikat/a bi tkabbir jew "nefha" ta' vina tad-demem kbira (anewriżmu aortiku jew anewriżmu periferali ta' vina kbira).

- jekk esperjenzajt episodju preċedenti ta' dissezzjoni aortika (tiċrita fil-ħajt tal-aorta).

- jekk għandek storja fil-familja ta' anewriżmu aortiku jew dissezzjoni aortika jew fatturi ta' riskju oħrajn jew kundizzjonijiet ta' predispożizzjoni (eż. disturbi tat-tessut konnettiv bħas-sindromu ta' Marfan, jew is-sindromu ta' Ehlers-Danlos vaskulari, jew disturbi vaskulari bħal arterite Takayasu, arterite b'ċellola ġganteska, il-marda ta' Behcet, pressjoni għolja, jew aterosklerozi magħrufa).

[...]

Jekk tħoss uġiġħ sever f'daqqa, fl-addome, f'sidrek jew f'dahrek, mur minnufih l-emerġenza.

## 5. Hydrochlorothiazide – Kanċer tal-ġilda (EPITT nru 19138)

### Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

#### 4.4. Twissijiet u prekawzjonijiet speċjali

##### *Kanċer tal-ġilda mhux melanoma*

Ġie osservat riskju akbar ta' kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC) [karċinoma ta' ċellola bażali (BCC) u karċinoma ta' ċellola skwamuża (SCC)] b'doża kumulattiva li tiżdied ta' esponiment għal hydrochlorothiazide (HCTZ) fiż-żewġ studji epidemjoloġiċi bbażati fuq ir-Registru Nazzjonali tal-Kanċer tad-Danimarka. L-azzjonijiet ta' fotosensittività ta' HCTZ jistgħu jaġixxu bħala mekkaniżmu possibbli għal NMSC.

Pazjenti li jieħdu HCTZ għandhom jiġu informati bir-riskju ta' NMSC u għandhom jingħataw il-parir biex jiċċekkjaw b'mod regolari l-ġilda għal kull leżjoni ġdida u jirrapportaw minnufih kull leżjoni suspettata fil-ġilda. Miżuri preventivi possibbli bħal esponiment limitat għad-dawl tax-xemx u għar-raġġi UV u, f'każ ta' esponiment, il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir li jkollhom protezzjoni adegwata biex inaqqsu r-riskju tal-kanċer tal-ġilda. Leżjonijiet tal-ġilda suspettati għandhom jiġu eżaminati minnufih b'inkluzjoni potenzjali ta' eżaminazzjonijiet istoloġiċi tal-bijopsiji. L-użu ta' HCTZ jista' jkun li jrid jerġa' jiġi kkunsidrat f'pazjenti li esperjenzaw NMSC qabel (ara wkoll sezzjoni 4.8).

#### 4.8. Effetti mhux mixtieqa

Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)

Frekwenza `mhux magħrufa': Kanċer tal-ġilda mhux melanoma (Karċinoma ta' ċellola bażali u Karċinoma ta' ċellola skwamuża)

*Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma: Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC.

#### 5.1. Karatteristiċi farmakodinamiċi

Kanċer tal-ġilda mhux melanoma: Skont data disponibbli minn studji epidemjoloġiċi, ġiet osservata assoċjazzjoni kumulattiva dipendenti mid-doża bejn HCTZ u NMSC. Studju wieħed kien jinkludi popolazzjoni li kienet tikkonsisti minn 71,533 każ ta' BCC u 8,629 każ ta' SCC imqabbla ma' 14,430,833 u għal 172,462 kontroll tal-popolazzjoni rispettivament. Użu kbir ta' HCTZ ( $\geq 50,000$  mg kumulattiva) ġie assoċjat ma' OR aġġustata ta' 1.29 (95 % CI: 1.23-1.35) għal BCC u 3.98 (95 % CI: 3.68-4.31) għal SCC. Ġiet osservata relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva kemm għall-BCC kif ukoll għall-SCC. Studju ieħor wera assoċjazzjoni possibbli bejn il-kanċer tax-xoffa (SCC) u l-esponiment għal HCTZ: 633 każ ta' kanċer tax-xoffa tqabblu ma' 63,067 kontroll tal-popolazzjoni, bl-użu ta' strateġija ta' teħid ta' kampjuni b'riskju ssettjat Intweriet relazzjoni għar-rispons tad-doża kumulattiva b'OR aġġustata ta' 2.1 (95 % CI: 1.7-2.6) li tiżdied għal OR 3.9 (3.0-4.9) għal użu kbir ( $\sim 25,000$  mg) u OR 7.7 (5.7-10.5) għall-ogħla doża kumulattiva ( $\sim 100,000$  mg) (ara wkoll is-sezzjoni 4.4).

#### **Fuljett ta' tagħrif**

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu X

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib <jew> <lill-ispizjar> <jew lill-infermier> tiegħek qabel <tieħu> <tuża> X

- jekk kellek kanċer tal-ġilda jew jekk tiżviluppa leżjoni fil-ġilda mhux mistennija matul it-trattament. It-trattament b'hydrochlorothiazide, b'mod partikolari l-użu fit-tul b'doži għoljin, jista' jżid ir-riskju ta' xi tipi ta' kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (kanċer tal-ġilda mhux melanoma). Ipproteġi l-ġilda tiegħek mill-esponiment għax-xemx u għar-raġġi UV waqt <li tieħu > <li tuża> X

4. Effetti sekondarji possibbli

Frekwenza `mhux magħrufa': Kanċer tal-ġilda u tax-xoffa (Kanċer tal-ġilda mhux melanoma)

## **6. Ipilimumab – Infezzjoni gastrointestinali cytomegalovirus (EPITT nru 19207)**

### **Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott**

4.4. Twissijiet u prekawzjonijiet speċjali

Reazzjonijiet gastrointestinali relatati mal-immunità:

[...]

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi gastrointestinali li jistgħu jkunu indikattivi ta' kolite relatata mal-immunità jew tiċrita gastrointestinali. Il-preżentazzjoni klinika tista' tinkludi d-dijarea, frekwenza akbar ta' ċaqliq fl-imsaren, uġiġħ addominali, jew haematochezia, bid-deni u mingħajr deni. ~~Dijarea jew kolite li jsejtnu wara l-bidu ta' ipilimumab għandhom jiġu evalwati fil-pront sabiex jeskludu etjoloġiji infettużi jew alternati oħrajn.~~ Fi provi kliniċi, kolite relatata mal-immunità għet assoċjata ma' evidenza ta' infjammazzjoni mukożali, bi u mingħajr ulċerazzjonijiet, u b'infiltrazzjoni limfocitika u newtrofilika. Wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrapportati każijiet ta' infezzjoni/riattivazzjoni ta' cytomegalovirus (CMV) f'pazjenti b'kolite relatata mal-immunità b'kortikosteroid refrattorja. Għandha ssir eżaminazzjoni tal-infezzjonijiet tal-ippurġar wara li tiġi ppreżentata d-dijarea jew kolite biex jiġu esklużi etjoloġiji infettużi jew etjoloġiji alternati oħrajn.

[...]

L-esperjenza minn provi kliniċi dwar il-ġestjoni ta' dijarea jew kolite refrattarja għal kortikosteroid hi limitata. ~~Madankollu, Għandha tiġi kkunsidrata~~ Iż-żieda ta' agent immunosuppressiv alternattiv għar-reġim ta' kortikosteroid ~~tista'~~ għandha tiġi kkunsidrata f'kolite relatata mal-immunità refrattarja għal kortikosteroid jekk ikunu esklużi kawżi oħrajn (inkluż infezzjoni/riattivazzjoni b'Cytomegalovirus (CMV) evalwata b'PCR virali fuq bijopsija, u etjoloġija virali, batterika u parassitika oħra). Fil-provi kliniċi, żdiedet doża waħda ta' infliximab 5 mg/kg sakemm dan ma jkunx kontraindikata. Infliximab m'għandux jintuża jekk ikun hemm suspett ta' tiċrita jew sepsis gastrointestinali (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal infliximab).