



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 August 2025¹
EMA/PRAC/240301/2025
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Kliem ġodda tal-kliem tal-informazzjoni dwar il-prodott – Siltiet mir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC dwar is-sinjali Adottati fil-PRAC ta' bejn is-7 u l-10 ta' Lulju 2025

Il-kliem tal-informazzjoni dwar il-prodott f'dan id-dokument huma estratti mid-dokument intitolat "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 fuq il-paġna web għar-[rakkomandazzjonijiet tal-PRAC dwar is-sinjali ta' sikurezza](#) (bl-Ingliż biss).

It-test il-ġdid li għandu jiġi dedit mal-informazzjoni dwar prodott huwa sottolinjat. It-test attwali li għandu jiġi tassar huwa ~~maqgħud~~.

1. Ciltacabtagene autoleucel; idecabtagene vicleucel; tisagenlecleucel – Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (EPITT nru 20153)

Kymriah

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Ittestjar seroloġiku

Attwalment ma hemm l-ebda esperjenza fil-manifattura ta' Kymriah għall-pazjenti li jittestjaw pożittivi għall-HBV, l-HCV u l-HIV.

L-iskrinjar għall-HBV, l-HCV u l-HIV għandu jitwettagħ f'konformità mal-linji gwida kliniċi qabel il-kollezzjoni ta' ċelloli għall-manifattura. ~~Ir-riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV), tista' sseħħ f'pazjenti ttrattati bi prodotti mediċinali diretti kontra ċ-ċelloli B u tista' tirriżulta f'epatite fulminanti, falliment epatiku u mewt.~~

Riattivazzjoni virali

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



Ir-riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B (HBV) tista' sseħħ f'pazjenti ttrattati bi prodotti mediċinali diretti kontra ċ-ċelloli B u tista' tirriżulta f'epatite fulminanti, insuffiċjenza epatika u mewt.

Ir-riattivazzjoni tal-virus John Cunningham (JC), li twassal għal lewkoencefalopatija multifokali progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy* (PML)), ġiet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'Kymriah li ngħataw ukoll trattament preċedenti b'medikazzjonijiet immunosoppressivi oħra. Ġew irrappurtati każijiet b'riżultat fatali.

Abecma

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Riattivazzjoni virali

[...]

Ir-riattivazzjoni tal-virus John Cunningham (JC), li twassal għal lewkoencefalopatija multifokali progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy* (PML)), ġiet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'Abecma li ngħataw ukoll trattament preċedenti b'medikazzjonijiet immunosoppressivi oħra.

Carvykti

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Riattivazzjoni virali

[...]

Ir-riattivazzjoni tal-virus John Cunningham (JC), li twassal għal lewkoencefalopatija multifokali progressiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy* (PML)), ġiet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'CARVYKTI li rċewew ukoll trattament preċedenti b'medikazzjonijiet immunosoppressivi oħra. Ġew irrappurtati każijiet b'riżultat fatali.

2. Clozapine — Aspett ġdid tar-riskju magħruf ta' newtopenija/agranuloċitożi b'impatt potenzjali fuq il-miżuri għat-tnaqqistar-riskju (EPITT nru 20141)

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

[...]

[Isem tal-prodott] jista' jikkawża agranuloċitożi. L-użu tiegħu għandu jkun limitat għall-pazjenti:

- b'skizofrenja li ma jirrispondux jew ma jittollerawx trattament abbazi ta' medicina antipsikotika,
- b'psikozi matul il-marda tal-Parkinson meta strategiji oħra ta' trattament ma jkunux irnexxew (ara l-punt 4.1)
- min inizjalment ikollu riżultati relatati ma' lewkoċiti normali (għadd ta' ċelloli bojod tad-dem $\geq 3500/\text{mm}^3 (\geq 3.5 \times 10^9/\text{L})$, u ANC $\geq 2000/\text{mm}^3 (\geq 2.0 \times 10^9/\text{L})$), u riżultati relatati ma' newtrofili normali (*absolute neutrophil count* (ANC)) $\geq 1500/\text{mm}^3 (1.5 \times 10^9/\text{L})$ fil-popolazzjoni ġenerali u $\geq 1000/\text{mm}^3 (1.0 \times 10^9/\text{L})$ f'pazjenti b'newtopenija etnika beninna (*benign ethnic neutropenia* (BEN)) kkonfermata, u
- li għalihom għadd regolari ta' ċelloli bojod tad-dem (WBC) l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC) regolari jista' jitwettaq kif ġej: kull ġimgħa matul l-ewwel 18-il ġimgħa ta' terapija, u mill-inqas kull erba' ġimgħat matul il-bqija tat-trattament, imbagħad kull xahar għall-34 ġimgħa sussegwenti (jiġifieri, sal-ikkompletar tal-ewwel sena ta' trattament). Wara 12-il xahar, jekk ma kienx hemm storja ta' newtopenija matul l-ewwel sena, il-monitoraġġ tal-ANC għandu jitnaqqas għal darba kull 12-il ġimgħa. Wara 24 xahar, għandu jingabar l-għadd ANC darba fis-sena, dment li ma jkun hemm l-ebda storja ta' newtopenija matul is-sentejn preċedenti. Jekk tkun seħħet newtopenija ħafifa matul it-trattament u sussegwentement tkun ġiet stabbilizzata u/jew riżolta, il-monitoraġġ tal-ANC għandu jitwettaq kull xahar matul it-trattament. L-għadd ANC għandu jitwettaq b'mod immedjat jekk isehhu sinjali jew sintomi ta' infezzjoni (eż. deni, uġiġh fil-grizmejn, ulċeri fil-ħalq/fil-grizmejn). Għandu jiġi kkunsidrat għadd addizzjonali tal-ANC f'pazjenti akbar fl-età, u wara žieda ta' -valproic acid ma' clozapine, speċjalment matul il-perjodu tal-bidu. Il-monitoraġġ għandu jkompli matul it-trattament u għal 4 ġimgħat wara t-twaqqif totali ta' [isem tal-prodott]. (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)

Il-preskriventi għandhom jikkonformaw bis-sħiħ mal-miżuri ta' sigurtà meħtieġa. F'kull konsultazzjoni, pazjent li jkun qed jingħata [isem tal-prodott] għandu jiġi mfakkar biex jikkuntattja lit-tabib li jkun qed jamministra t-trattament b'mod immedjat f'każ li tidba tiżviluppa xi tip ta' infezzjoni. Għandha tingħata attenzjoni partikolari fir-rigward ta' ilmenti simili għall-influenza bħal deni jew uġiġh fil-grizmejn u għal evidenza oħra ta' infezzjoni, li tista' tkun indikattiva tan-newtopenija.

[Isem tal-prodott] għandu jingħata taħt superviżjoni medika stretta skont ir-rakkomandazzjonijiet uffiċjali.

[...]

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

[...]

Il-bidu tat-trattament ta' [isem tal-prodott] għandu jkun ristrett għal dawk il-pazjenti b'għadd WBC ta' $\geq 3500/\text{mm}^3 (3.5 \times 10^9/\text{L})$ u b'ANC ta' $\geq 152000/\text{mm}^3 (1.52 \times 10^9/\text{L})$ f'limiti normali standardizzati.

[...]

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Agranuloċitozi

[Isem tal-prodott] jista' jikkawża agranuloċitożi. L-inċidenza ta' agranuloċitożi u r-rata ta' fatalità f'dawk li jiżviluppaw agranuloċitożi naqsu b'mod sinifikanti minn meta ġie stabbilit il-~~għadd ta' WBC u~~ monitoraġġ tal-ANC. Għaldaqstant, il-miżuri ta' prekawżjoni li ġejjin huma obbligatorji u għandhom jitwettqu f'konformità mar-rakkomandazzjonijiet uffiċjali. Minhabba r-riskji assoċjati ma' [isem tal-prodott], l-użu tiegħu huwa limitat għal pazjenti li għalihom it-terapija hija indikata kif stabbilit fis-sezzjoni 4.1 (Indikazzjonijiet terapewtiċi) u:

- li inizjalment ikollhom ~~riżultati relatati ma' lewkoċiti normali (għadd ta' ċelloli bojod tad-dem~~ $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($\geq 3.5 \times 10^9/\text{L}$), u ~~ANC $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($\geq 2.0 \times 10^9/\text{L}$), u~~ riżultati relatati ma' newtrofili normali (Absolute Neutrophil Count; ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$) f'popolazzjoni ġenerali u $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1.0 \times 10^9/\text{L}$) f'pazjenti b'newtopenija etnika beninna (BEN) kkonfermata, u
- li għalihom l-ANC jista' jitwettaq ~~għadd regolari ta' WBC u~~ kull ġimgħa għall-ewwel 18-il ġimgħa, u mill-inqas intervalli ta' 4 ġimgħat minn hemm 'il quddiem. Il-monitoraġġ għandu jkompli matul it-trattament u għal 4 ġimgħat wara t-twaqqif totali ta' [isem tal-prodott] mbagħad kull xahar għall-34 ġimgħa sussegwenti. Wara 12-il xahar, jekk ma kienx hemm storja ta' newtopenija matul l-ewwel sena, l-ANC għandu jiġi mmonitorjat kull 12-il ġimgħa. Wara 24 xahar, jekk ma kienx hemm storja ta' newtopenija matul is-sentejn ta' qabel, l-ANC għandu jsir biss darba fis-sena. Jekk tkun seħħet newtopenija ħafifa matul it-trattament u sussegwentement tkun ġiet stabbilizzata u/jew riżolta, il-monitoraġġ tal-ANC għandu jitwettaq kull xahar matul it-trattament.

Qabel ma tinbeda t-terapija b'clozapine, il-pazjenti għandu jsir ilhom test tad-dem (ara "Agranuloċitożi"), reviżjoni tal-istorja medika tagħhom u eżami fiżiku. [...]

Il-preskriventi għandhom jikkonformaw bis-shiħ mal-miżuri ta' sigurtà meħtieġa.

Qabel il-bidu tat-trattament, it-tobba għandhom jiżguraw, kemm jista' jkun, li preċedentement il-pazjent ma kienx ippreżenta reazzjoni ematoloġika avversa għal clozapine li wasslet għat-twaqqif tiegħu. Ir-riċetti ma għandhomx jinħarġu għal perjodi itwal mill-intervall bejn għadd ta' demm u ieħor.

It-twaqqif immedjat ta' [isem tal-prodott] huwa obbligatorju jekk ~~jew l-għadd ta' WBC ikun inqas minn $3000/\text{mm}^3$ ($3.0 \times 10^9/\text{L}$) jew jekk l-ANC ikun inqas minn $1500/\text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$) fi kwalunkwe~~ ħin matul it-trattament ta' [isem tal-prodott].

Pazjenti li għalihom [isem tal-prodott] twaqqaf b'riżultat ta' defiċjenzi ~~WBC jew~~ f'l-ANC ma għandhomx jerġġu jiġu esposti għal [isem tal-prodott].

F'kull konsultazzjoni, pazjent li jkun qed jingħata [isem tal-prodott] għandu jiġi mfakkar biex jikkuntattja lit-tabib li jkun qed jamministra t-trattament b'mod immedjat f'każ li tibda tiżviluppa xi tip ta' infezzjoni. Għandha tingħata attenzjoni partikolari għal ilmenti simili għal dawk tal-influenza bħad-den i jew uġiħ fil-grizmejn u għal evidenza oħra ta' infezzjoni, li tista' tkun indikattiva ta' newtopenija. Il-pazjenti u dawk li jiehdu ħsiebhom għandhom jiġu infurmati li, fil-każ ta' xi wieħed minn dawn is-sintomi, għandu jitwettaq l-għadd ta' ċelloli tad-dem b'mod immedjat. Il-preskriventi huma mhegġa jzommu rekord tar-riżultati kollha tad-dem tal-pazjenti u jiehdu l-passi

meħtieġa biex jipprevjenu li dawn il-pazjenti jiġu esposti mill-ġdid għall-medicina b'mod aċċidentali fil-futur.

Il-pazjenti bi storja ta' disturbi primarji tal-mudullun jistgħu jiġu ttrattati biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju. Dawn għandhom jiġu eżaminati b'attenzjoni minn ematologu qabel jinbada t-trattament ta' [isem tal-prodott].

Pazjenti b'newtropenija etnika beninna (**BEN**) għandhom jingħataw kunsiderazzjoni speċjali u jistgħu jinbdew fuq [isem tal-prodott] bil-qbil ta' ematologu (ara sezzjoni "Pazjenti b'Neutropenija Etnika Benign (BEN)").

L-għadd tad-WBC u Monitoraġġ tal-ANC

L-għadd differenzjali tad-demm ~~WBC u~~ għandu jitwettaq fi żmien 10 ijiem qabel jinbada t-trattament [isem tal-prodott] biex jiġi żgurat li l-pazjenti b' ~~għadd normali ta' WBC u ANC (għadd tad-WBC = $3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9/\text{L}$) u ANC $>201500/\text{mm}^3$ ($12.50 \times 10^9/\text{L}$)~~ biss jingħataw il-medicina. Wara l-bidu tat-trattament ta' [isem tal-prodott] l-ANC ~~tad-WBC u l-ANC~~ għandu jiġi mmonitorjat kull ġimgħa għall-ewwel 18-il ġimgħa, u ~~mill-inqas f'intervalli ta' erba' ġimgħat minn hemm 'il quddiem~~ imbagħad kull xahar għall-34 ġimgħa sussegwenti. Wara 12-il xahar, jekk ma kienx hemm storja ta' newtropenija matul l-ewwel sena, l-ANC għandu jiġi mmonitorjat kull 12-il ġimgħa. Wara 24 xahar, jekk ma kienx hemm storja ta' newtropenija matul is-sentejn ta' qabel, l-ANC għandu jinqabar biss darba fis-sena. Jekk tkun seħħet newtropenija ħafifa matul it-trattament u sussegwentement tkun ġiet stabbilizzata u/jew riziolta, il-monitoraġġ tal-ANC għandu jitwettaq kull xahar matul it-trattament.

Il-monitoraġġ għandu jkompli matul it-trattament kollu kif irrappurtat qabel, u għal 4 ġimgħat wara t-twaqqif totali ta' [isem tal-prodott] jew sakemm ikun seħħ l-irkupru ematologiku (ara hawn taħt ~~WBC/ANC~~ baxx). F'kull konsultazzjoni, il-pazjent għandu jiġi mfakkar biex jikkuntattja lit-tabib li jkun qed jamministra t-trattament b'mod immedjat jekk ikun hemm żviluppa ta' xi tip ta' infezzjoni, deni, uġiġh fil-grizmejn jew sintomi oħra simili għal dawk tal-influenza.

L-għadd differenzjali tad-demm ~~WBC u~~ għandu jitwettaq immedjatament, jekk isehħu xi sintomi jew sinjali ta' infezzjoni.

/ANC baxx

Jekk, matul it-terapija [isem tal-prodott], ~~l-għadd tad-WBC jaqa' bejn $3500/\text{mm}^3$ ($3.5 \times 10^9/\text{L}$) u $3000/\text{mm}^3$ ($3.0 \times 10^9/\text{L}$)~~ jew l-ANC jaqa' l bejn ~~$201500/\text{mm}^3$ ($12.50 \times 10^9/\text{L}$) u $151000/\text{mm}^3$ ($1.015 \times 10^9/\text{L}$)~~, l-evalwazzjonijiet ematologiċi għandhom jitwettqu mill-inqas darbtejn fil-ġimgħa sakemm ~~l-għadd tad-WBC tal-pazjent u l-ANC jistabbilizza fil-medda ta' $3000-3500/\text{mm}^3$ ($3.0-3.5 \times 10^9/\text{L}$) u $10500-152000/\text{mm}^3$ ($1.05-12.50 \times 10^9/\text{L}$)~~, rispettivament, jew oġġla. Wara l-istabbilizzazzjoni u/jew ir-rizoluzzjoni, il-monitoraġġ tal-ANC għandu jitwettaq kull xahar matul it-trattament.

It-twaqqif immedjat tat-trattament ta' [isem tal-prodott] huwa obligatorju jekk ~~l-għadd ta' WBC ikun inqas minn $3000/\text{mm}^3$ ($3.0 \times 10^9/\text{L}$)~~ jew l-ANC ikun inqas minn $10500/\text{mm}^3$ ($1.05 \times 10^9/\text{L}$) matul it-trattament ta' [isem tal-prodott].

L-għadd ta' WBC u L-għadd differenzjali tad-demem għandu mbagħad jitwettaq kuljum u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal sintomi simili għal dawk tal-influenza jew għal sintomi oħra li jindikaw infezzjoni. Il-konferma tal-valuri ematoloġiċi hija rakkomandata bit-tweqqif ta' żewġ għadd ta' demm fuq jumejn konsekuttivi; madankollu, [isem tal-prodott] għandu jitwaqqaf wara l-ewwel għadd tad-demem.

Wara t-twaqqif ta' [isem tal-prodott], hija meħtieġa evalwazzjoni ematoloġika sakemm isehh l-irkupru ematoloġiku.

Tabella 1. Azzjonijiet li għandhom jittiehdu ma’ [isem tal-prodott] skont il-valuri tal-ANC għall-popolazzjoni ġenerali

Għadd taċ-ċelloli tad-demem		Azzjoni meħtieġa
WBC/mm ³ (/L)	ANC/mm ³ (/L)	
≥ 3500 (≥ 3.5×10 ⁹)	≥ 15200 (≥ 12.5×10 ⁹)	Jitkompla t-trattament ta’ [isem tal-prodott]
3000–3500 (3.0×10 ⁹ –3.5×10 ⁹)	10500–15200 (1.05×10 ⁹ –12.5×10 ⁹)	Jitkompla t-trattament ta’ [isem tal-prodott], jittiehed kampjun tad-demem darbtejn fil-ġimgħa sakemm l-għadd jistabbilizza jew jiżdied u mbagħad kull xahar wara l-istabbilizzazzjoni u/jew ir-riżoluzzjoni.
<3000 (<3.0×10 ⁹)	<10500 (<1.05×10 ⁹)	Jitwaqqaf it-trattament ta’ [isem tal-prodott] b’mod immedjat, jittiehed kampjun tad-demem kuljum sakemm tiġi riżolta l-anormalità ematoloġika, tiġi mmonitorjata għallinfezzjoni. Il-pazjent m’għandux jiġi espost mill-ġdid.

Jekk [isem tal-prodott] ikun ġie rtirat u jew ikun hemm aktar tnaqqis l-għadd tal-WBC taħt 2000/mm³ (2.0×10⁹/L) isehh jew ANC jaqa’ taħt 1000/mm³ (1.0×10⁹/L), il-ġestjoni ta’ din il-kundizzjoni għandha tkun iggwidata minn ematologu esperjenzat.

Pazjenti b’Newtrogenija Etnika Beninna (BEN)

F’pazjenti b’BEN ikkonfermata, il-limitu tal-ANC aġġustat għal bidu jew tkompliġja ta’ clozapine huwa $ANC \geq 1000/mm^3$ (1.0 × 10⁹/ L). Jekk l-ANC ikun bejn 500 u 999/mm³ (0.5–0.9×10⁹/L), il-monitoraġġ għandu jsir darbtejn fil-ġimgħa. Clozapine għandu jitwaqqaf jekk l-ANC jaqa’ taħt 500/mm³ (0.5 × 10⁹/L).

Tabella 2. Azzjonijiet li għandhom jittieħdu ma' [isem tal-prodott] skont il-valuri tal-ANC għall-pazjenti affettwati minn BEN

ANC/mm ³ (/L)	Azzjoni meħtieġa
≥ 1000 (≥1.0×10 ⁹)	Jitkompli t-trattament [isem tal-prodott]
500-999 (0.5×10 ⁹ -0.9×10 ⁹)	Jitkompli t-trattament ta' [isem tal-prodott], jittieħed kampjun tad-demmi darbtejn fil-ġimgħa sakemm l-għadd jistabbilizza jew jiżdied u mbagħad kull xahar wara l-istabbilizzazzjoni u/jew ir-riżoluzzjoni.
<500 (<0.5×10 ⁹)	Jitwaqqaf it-trattament ta' [isem tal-prodott] b'mod immedjat, jittieħed kampjun tad-demmi kuljum sakemm tiġi riżolta l-anormalità ematoloġika, tiġi mmonitorjata għall-infezzjoni. Il-pazjent m'għandux jiġi espost mill-ġdid.

Twaqqif tat-terapija għal raġunijiet ematoloġiċi

Il-pazjenti li għalihom [isem tal-prodott] twaqqaf b'riżultat ta' ~~WBC~~ jew defiċjenzi fl-ANC (ara hawn fuq) ma għandhomx jerġgħu jiġu esposti għal [isem tal-prodott].

Il-preskriventi huma mhegġa jzommu rekord tar-riżultati kollha tad-demmi tal-pazjenti u jieħdu l-passi meħtieġa biex jipprevjenu li l-pazjent jiġi espost mill-ġdid għall-medicina b'mod accidentali ~~fil-futur~~. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimgħa għal 4 ġimgħat f'każ ta' twaqqif totali.

Twaqqif tat-terapija għal raġunijiet oħra

Pazjenti li jkunu ilhom fuq [isem tal-prodott] għal aktar minn ~~18-il ġimgħa~~ 18-il ġimgħa ~~sentejn~~ sentejn minghajr storja ta' newtopenija u li t-trattament tagħhom ikun ġie interrott ~~għal kawżi differenti minn newtopenija, ma għandhomx għalfejn jerġgħu jibdeu l-iskeda ta' monitoraġġ ta' kull ġimgħa iżda dik użata qabel l-interruzzjoni, irrISPettivament mid-durata tal-interruzzjoni (jiġifieri kontrolli annwali).~~ F'każ ta' twaqqif totali, dawk il-pazjenti ma għandhomx jiġu mmonitorjati kull ġimgħa għal 4 ġimgħat.

Pazjenti li kienu fuq [isem tal-prodott] bejn 18-il ġimgħa u sentejn jew għal aktar minn sentejn bi storja ta' newtopenija ħafifa li ma wasslitx għal interruzzjoni tat-trattament, jew pazjenti li t-trattament tagħhom ġie interrott għal aktar minn 3 ijiem iżda inqas minn 4 ġimgħat għandu jkollhom l-għadd tad-~~WBC~~ tagħhom u l-ANC issorveljat kull ġimgħa għal 6 ġimgħat addizzjonali. Jekk ma sseħħ l-ebda anormalità ematoloġika, jista' jitkompli l-monitoraġġ f'intervalli li ma jaqbzux l-4 ġimgħat. Jekk it-trattament ta' [isem tal-prodott] ikun ġie interrott għal 4 ġimgħat jew aktar, huwa meħtieġ monitoraġġ ta' kull ġimgħa għat-18-il ġimgħa ta' trattament sussegwenti u d-doża għandha tiġi ttitrata mill-ġdid (ara sezzjoni 4.2 Pożoloġija u l-metodu ta' kif għandu jingħata). F'każ ta' twaqqif totali, dawk il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kull ġimgħa għal 4 ġimgħat.

Tabella 3 hawn taħt tiġbor fil-qosor il-monitoraġġ tal-ANC wara l-interruzzjoni ta' [isem tal-prodott].

Tabella 3. Monitoraġġ tal-ANC mal-bidu qddid ta' clozapine wara interruzzjoni tat-trattament għal raġunijiet oħra (mhux ematoloġiċi)

<u>Durata tat-trattament qabel l-interruzzjoni</u>	<u>Episodji ta' newtopenija qabel l-interruzzjoni</u>	<u>Durata tal-interruzzjoni</u>	<u>Monitoraġġ rakkomandat tal-ANC</u>
<u>≥ Sentejn</u>	<u>Le</u>	<u>Irrilevanti</u>	<u>Skeda użata qabel l-interruzzjoni (jiġifieri kontrolli annwali).</u>
<u>≥ Sentejn</u>	<u>Iva</u>	<u>3 ijiem sa <4 ġimgħat</u>	<u>Kull ġimgħa għal</u>
<u>> 18-il ġimgħa – Sentejn</u>	<u>Iva/Le</u>	<u>3 ijiem sa <4 ġimgħat</u>	<u>6 ġimgħat. Wara dak il-perjodu, jekk ma sseħħ l-ebda anormalità ematoloġika, isir monitoraġġ f'intervalli li ma jaqbzux l-4 ġimgħat.</u>
<u>≥ Sentejn</u>	<u>Iva</u>	<u>≥4 ġimgħat</u>	<u>Kull ġimgħa għat-18-</u>
<u>> 18-il ġimgħa – Sentejn</u>	<u>Iva/Le</u>	<u>≥4 ġimgħat</u>	<u>il ġimgħa ta' trattament sussegwenti, imbagħad kull xahar u d-doża għandha tiġi ttitrata mill-qddid.</u>

Prekawzjonijiet oħra

[...]

Deni

Matul it-terapija ta' [isem tal-prodott], il-pazjenti jistgħu jesperjenzaw żidiet temporanji fit-temperatura 'l fuq minn 38°C, bl-inċidenza massima fl-ewwel 3 ġimgħat ta' trattament. Dan id-deni huwa ġeneralment beninn. Kultant, jista' jkun assoċjat ma' żieda jew tnaqqis fl-għadd ta' ~~WBC~~ tal-ANC. Il-pazjenti bid-deni għandhom jiġu evalwati bir-reqqa biex tiġi eskluża l-possibbiltà ta' infezzjoni sottostanti jew l-iżvilupp ta' agranuloċitożi. Fil-preżenza ta' deni għoli, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà ta' sindromu malinni newroleptiku (*neuroleptic malignant syndrome* (NMS)). Jekk id-dijanjozi tal-NMS tiġi kkonfermata, [isem tal-prodott] għandu jitwaqqaf b'mod immedjat u għandhom jingħataw miżuri mediċi xierqa.

[...]

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra jew forum oħra ta' interazzjoni

[...]

Oħrajn

[...]

Ġew irrappurtati rapporti rari iżda serji ta' aċċessjonijiet, inkluż il-bidu ta' aċċessjonijiet f'pazjenti mhux epilettiċi, u każijiet iżolati ta' delirju fejn [isem tal-prodott] ingħata flimkien ma' -valproic acid. Dawn l-effetti huma possibbilment dovuti għal interazzjoni farmakodinamika, li l-mekkaniżmu tagħha ma ġiex determinat.

It-trattament konkomitanti ta' Clozapine u valproic acid jista' jżid ir-riskju ta' newtropsenja. Jekk ikun meħtieġ l-użu konkomitanti ta' Clozapine ma'valproic acid, ikun meħtieġ monitoraġġ bir-reqqa.

[...]

4.8 Effetti mhux mixtieqa

[...]

Id-demm u s-sistema limfatika

L-iżvilupp ta' granulocitopenija u agranulocitozi huwa riskju inerenti għat-trattament ta' [isem tal-prodott]. Għalkemm ġeneralment reversibbli hekk kif jiġi rtirat it-trattament, l-agranulocitozi tista' tirriżulta f'sepsi u tista' tkun fatali. Minħabba li l-irtirar immedjat tat-trattament huwa meħtieġ biex jiġi evitat l-iżvilupp ta' agranulocitozi ta' periklu għall-ħajja, il-monitoraġġ tal-għadd ~~WBC~~ ANC huwa obbligatorju (ara sezzjoni 4.4).

[...]

Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent

1. X'għandek tkun taf qabel tiegħi <isem tal-prodott>

[...]

Eżamijiet mediċi u testijiet tad-demm

Qabel ma tibda tiegħi [isem tal-prodott], it-tabib tiegħek jistaqsi dwar l-istorja medika tiegħek u jagħmel test tad-demm biex jiżgura li l-għadd taċ-ċelloli bojod tad-demm tiegħek ikun normali. Huwa importanti li dan isir, peress li ġismek jeħtieġ ċelloli bojod tad-demm biex jiġġiele l-infezzjonijiet.

Kun ċert li tagħmel testijiet tad-demm regolari qabel ma tibda t-trattament, matul it-trattament u wara li twaqqaf it-trattament ta' [isem tal-prodott].

- It-tabib tiegħek se jgħidlek eżattament meta u fejn għandek tagħmel it-testijiet. [Issem tal-prodott] jista' jittiehed biss jekk għandek għadd tad-demm normali.

- [Isem tal-prodott] jista' jikkawża tnaqqis serju fl-għadd ta' ċelloli bojod fid-demm tiegħek (agranuloċitożi). Testijiet tad-demm regolari biss jistgħu jipprovdu l-informazzjoni lit-tabib jekk intix f'riskju li tiżviluppa agranuloċitożi (ara sezzjoni 4).
- Matul l-ewwel 18-il ġimgħa ta' trattament, huma meħtieġa testijiet tad-demm darba fil-ġimgħa. Imbagħad, it-testijiet huma meħtieġa mill-inqas darba fix-xahar għall-34 ġimgħa sussegwenti.
- Wara 12-il xahar ta' trattament, it-testijiet tad-demm għandhom jitwettqu kull 12-il ġimgħa għal sena, u mbagħad kull sena, jekk ma jiġix identifikat tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod fid-demm tiegħek.
- Jekk ikun hemm tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demm, ikollok twaqqaf it-trattament ta' [isem tal-prodott] b'mod immedjat. Iċ-ċelloli bojod tad-demm tiegħek imbagħad għandhom jerġgħu lura għan-normal.
- Se jkollok bżonn tagħmel testijiet tad-demm għal 4 ġimgħat oħra wara t-tmiem tat-trattament ta' [isem tal-prodott] f'każ ta' twaqqif totali ikkawżat minn raġunijiet ematoloġiċi (jiġifieri agranuloċitożi) jew f'każ ta' monitoraġġ għal tul ta' żmien inqas minn sentejn u/jew fil-preżenza ta' storja ta' newtopenija li ma tkunx wasslet għal interruzzjoni tat-trattament.
- [...]

3. Vaċċin kontra l-variċella (ħaj); vaċċin kontra l-ħosba, il-gattone, ir-rubella u l-variċella (ħaj) – Aspett ġdid tar-riskju magħruf ta' enċefalite (EPITT nru 20180)

1. Varilrix

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Enċefalite

L-enċefalite ġiet irrappurtata waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' vaċċini ħajjin attenwati tal-variċella. Fi ftit każijiet ġew osservati riżultati fatali, speċjalment f'pazjenti li kienu immunokompromessi (ara sezzjoni 4.3). Persuni mlaqqma/ġenituri għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika minnufih jekk huma/it-tfal tagħhom jesperjenzaw, wara t-tilqim, sintomi li jindikaw enċefalite bħal telf jew livelli mnaqqsa tal-kuxjenza, konvulżjonijiet jew atassja akkumpanjata minn deni u wġiħ ta' ras.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Data ta' wara t-tqegħid fis-suq

Disturbi fis-sistema nervuża: enċefalite, aċċident ċerebrovaskulari, aċċessjoni, ċerebellite, sintomi simili għaċ-ċerebellite (inkluż disturb tal-mixi temporanju u atassja temporanja)*

* ara deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

L-enċefalite ġiet osservata wara tilqim b'vaċċini ħajjin attenwati tal-variċella. L-eżitu fatali ġie rrapportat fi ftit każijiet, speċjalment f'persuni immunokompromessi (ara sezzjoni 4.4).

Fuljett ta' taghrif għall-pazjent

4 Effetti sekondarji possibbli

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati f'xi każijiet matul l-użu ta' rutina ta' Varilrix:

- Tkun ġiet osservata infezzjoni jew infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite) wara t-tilqim b'vaċċini ħajjin attenwati tal-variċella. Fi ftit każijiet, din il-kundizzjoni kienet fatali, speċjalment f'persuni b'sistemi immunitarji dgħajfa (kif innotat fis-sezzjoni 2, Varilrix ma għandux jintuża f'pazjenti b'sistemi immunitarji dgħajfa). Fittex attenzjoni medika immedjata jekk int jew il-wild tiegħek tiżviluppaw telf jew livelli mnaqqsat-kuxjenza, konvulżjonijiet jew telf ta' kontroll ta' movimenti tal-ġisem, akkumpanjati minn deni u wġiġh ta' ras, peress li dawn jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni jew infjammazzjoni tal-moħħ. Informa lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek li inti jew il-wild tiegħek inġhatajt vaċċin ħaj attenwat kontra l-variċella.
- infezzjoni jew infjammazzjoni tas-sinġla tad-dahar u n-nervituri periferali li jirriżultaw f'diffikultà temporanja fil-mixi (mhux sod) u/jew telf temporanju ta' kontroll tal-movimenti tal-ġisem, puplesija (ħsara lill-moħħ ikkawżata minn interruzzjoni fil-provvista tad-demmi tagħha). ["puplesija" għandha tigi ppreżentata f'punt separat]
- puplesija (ħsara lill-moħħ ikkawżata minn interruzzjoni fil-provvista tad-demmi tiegħu).
- aċċessjonijiet.
- [...]

2. Varivax

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Enċefalite

L-enċefalite ġiet irrappurtata waqt l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' vaċċini ħajjin attenwati tal-variċella. Fi ftit każijiet ġew osservati riżultati fatali, speċjalment f'pazjenti li ġew immunokompromessi (ara sezzjoni 4.3). Persuni mlaqqma/ġenituri għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika minnufih jekk huma/it-tfal tagħhom jesperjenzaw, wara t-tilqim, sintomi li jindikaw enċefalite bħal telf jew livelli mnaqqsat-kuxjenza, konvulżjonijiet jew atassja akkumpanjata minn deni u wġiġh ta' ras.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Infazzjonijiet u infestazzjonijiet: Enċefalite^{*,†}, Faringite, Pulmonite^{*}, Variċella (razza tal-vaċċin), Herpes zoster^{*,†}, Meningite aseptika[†]

* Dawn l-eventi avversi magħżula rrappurtati bil-vaċċin tal-variċella (ħaj) (razza ta' Oka/Merck) huma wkoll konsegwenza ta' infezzjoni tal-variċella tat-tip selvaġġ. Ma hemm l-ebda indikazzjoni ta' riskju miżjud ta' dawn l-eventi avversi wara t-tilqim meta mqabbel mal-marda tat-tip selvaġġ minn studji ta' sorveljanza attivi ta' wara t-tqegħid fis-suq jew rappurtar passiv ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 5.1).

[†] Ara s-sezzjoni c.

c. Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Kumplikazzjonijiet assoċjati mal-variċella

Il-kumplikazzjonijiet tal-varicella mir-razza tal-vaċċin, inkluż il-herpes zoster u l-marda mxerrda bħall-meningite asettika u l-enċefalite, ġew irrappurtati f'individwi immunokompromessi u immunokompetenti. Ġew osservati ftit każijiet ta' enċefalite b'riżultat fatali wara t-tilqim b'vaċċini ħajjin attenwati tal-varicella, speċjalment f'persuni immunokompromessi (ara sezzjoni 4.4).

Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent

4 Effetti sekondarji possibbli

L-effetti sekondarji li ġew irrappurtati waqt l-użu kkummerċjalizzat tal-VARIVAX jinkludu:

- Tkun ġiet osservata infezzjoni jew infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite) wara t-tilqim b'vaċċini ħajjin attenwati tal-varicella. Fi ftit każijiet, din il-kundizzjoni kienet fatali, speċjalment f'persuni b'sistemi immunitarji dgħajfa (kif innotat fis-sezzjoni 2, Varvax ma għandux jintuża f'pazjenti b'sistemi immunitarji dgħajfa). Fittex attenzjoni medika immedjata jekk int jew il-wild tiegħek tiżviluppaw telf jew livelli mnaqqas tal-kuxjena, konvulżjonijiet jew telf ta' kontroll ta' movimenti tal-ġisem, akkumpanjati minn deni u wġiġh ta' ras, peress li dawn jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni jew infjammazzjoni tal-moħħ. Informa lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek li inti jew il-wild tiegħek ingħatajt vaċċin ħajj attenwat kontra l-varicella.
- mard li jaffettwa s-sistema nervuża (moħħ u/jew is-sinġla tad-dahar) bħal dendl tal-muskoli tal-wiċċ u kappell tal-ġajjn imdendel fuq naħa waħda tal-wiċċ (Bell's palsy), mixi b'mod mhux sod, sturdament, -titrix jew tneħħim tal-idejn u tas-saqajn, infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite), infjammazzjoni tal-kisja tal-moħħ u tas-sinġla tad-dahar mhux ikkawżati minn infezzjoni batterika (meningite asettika), hażen
- [...]

3. Priorix Tetra

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Enċefalite

Enċefalite ġiet irrappurtata waqt l-użu ta' vaċċini ħajjin attenwati tal-ħosba, tal-gattone, tar-rubella u tal-varicella wara t-tqegħid fis-suq. Fi ftit każijiet ġew osservati riżultati fatali, speċjalment f'pazjenti li ġew immunokompromessi (ara sezzjoni 4.3). Persuni mlaqqma/ġenituri għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika minnufih jekk huma/it-tfal tagħhom jesperjenzaw, wara t-tilqim, sintomi li jindikaw enċefalite bħal telf jew livelli mnaqqas tal-kuxjena, konvulżjonijiet jew atassja akkumpanjata minn deni u wġiġh ta' ras.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Data ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Disturbi fis-sistema nervuża: enċefalite*[±], ċerebellite, aċċident ċerebrovaskulari, sindromu ta' Guillain Barré, mjelite trasversali, newrite periferali, ċerebellite bħal sintomi (inkluż disturb tal-mixi temporanju u atassja temporanja)

* Dawn l-eventi avversi magħżula rrappurtati wara t-tilqim huma wkoll konsegwenza ta' infezzjoni tal-varicella tat-tip selvaġġ. Ma hemm l-ebda indikazzjoni ta' riskju miżjud ta' dawn l-eventi avversi wara t-tilqim meta mqabbel mal-marda tat-tip selvaġġ.

[†] Ara deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Enċefalite ġiet osservata wara t-tilqim b'vaċċini ħajjin attenwati tal-ħosba, tal-gattone, tar-rubella u tal-varicella. L-eżitu fatali ġie rrapportat fi ftit każijiet, speċjalment f'persuni immunokompromessi (ara sezzjoni 4.4).

Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent

4 Effetti sekondarji possibbli

Matul l-użu ta' rutina tal-vaċċini kontra l-ħosba, il-gattone, ir-rubella jew il-varicella ta' GlaxoSmithKline Biologicella, ġew irrappurtati f'xi każijiet l-effetti sekondarji li ġejjin:

- Infezzjoni jew infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite) ġiet osservata wara t-tilqim b'vaċċini ħajjin attenwati tal-ħosba, tal-gattone, tar-rubella u tal-varicella. Fi ftit każijiet, din il-kundizzjoni kienet fatali, speċjalment f'persuni b'sistemi immunitarji mdgħajfa (kif innotat fis-sezzjoni 2, Priorix Tetra ma għandux jintuża f'pazjenti b'sistemi immunitarji mdgħajfa). Fittex attenzjoni medika immedjata jekk int jew il-wild tiegħek tiżviluppaw telf jew livelli mnaqqsat-kuxjenza, konvulżjonijiet jew telf ta' kontroll ta' movimenti tal-ġisem, akkumpanjati minn deni u wġiġħ ta' ras, peress li dawn jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni jew infjammazzjoni tal-moħħ. Informa lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek li int jew il-wild tiegħek ingħatajt Priorix Tetra.
- infezzjoni jew infjammazzjoni tas-sinnsla tad-dahar u n-nervituri periferali li jirriżultaw f'diffikultà temporanja fil-mixi (mhux sod) u/jew telf temporanju ta' kontroll tal-movimenti tal-ġisem
[*"puplesija" u "sindromu ta' Guillain-Barré" għandhom jiġu ppreżentati f'punti separati*]
- puplesija
- infjammazzjoni ta' xi nervi, possibbilment b'tingiz u labar jew telf ta' sensazzjoni jew moviment normali (sindromu ta' Guillain-Barré)
- uġiġħ fil-ġogi u fil-muskoli
- [...]

4. ProQuad

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Enċefalite

Enċefalite ġiet irrapportata waqt l-użu ta' vaċċini ħajjin attenwati tal-ħosba, tal-gattone, tar-rubella u tal-varicella wara t-tqegħid fis-suq. Fi ftit każijiet ġew osservati riżultati fatali, speċjalment f'pazjenti li ġew immunokompromessi (ara sezzjoni 4.3). Persuni mlaqqma/ġenituri għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika minnufih jekk huma/it-tfal tagħhom jesperjenzaw, wara t-tilqim, sintomi li jindikaw enċefalite bħal telf jew livelli mnaqqsat-kuxjenza, konvulżjonijiet jew atassija akkumpanjata minn deni u wġiġħ ta' ras.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

b. Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet Meningite asettika, Enċefalite*, Epididimite, Herpes zoster*, Infezzjoni, Ħosba, Orkite, Parotite*

* Ara sezzjoni c.

c. Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Kumplikazzjonijiet assoċjati mal-varicella

Il-kumplikazzjonijiet tal-varicella mir-razza tal-vaċċin inkluż il-herpes zoster u l-marda mxerrda bħall-meningite asettika u l-enċefalite ġew irrappurtati f'individwi immunokompromessi u immunokompetenti. Ġew osservati ftit każijiet ta' enċefalite b'rizultat fatali wara t-tilqim b'vaċċini ħajjin attenwati tal-varicella, speċjalment f'persuni immunokompromessi (ara sezzjoni 4.4).

Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent

4 Effetti sekondarji possibbli

Ġew irrappurtati effetti sekondarji oħrajn bl-użu ta' mill-inqas wieħed minn dawn li ġejjin: ProQuad, formulazzjonijiet preċedenti ta' vaċċini monovalenti u kombinati tal-ħosba, tal-gattone u tar-rubella manifatturati minn Merck Sharp & Dohme LLC, Rahway, NJ 07065, l-Istati Uniti tal-Amerka (minn hawn 'il quddiem MSD), jew vaċċin ħaj tal-varicella (Oka/Merck). Dawn l-eventi avversi jinkludu:

- [...]
- Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli):
 - Infezzjoni jew infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite) ġiet osservata wara t-tilqim b'vaċċini ħajjin attenwati tal-ħosba, tal-gattone, tar-rubella u tal-varicella. Fi ftit każijiet, din il-kundizzjoni kienet fatali, speċjalment f'persuni b'sistemi immunitarji mdgħajfa (kif innotat fis-sezzjoni 2, ProQuad ma għandux jintuża f'pazjenti b'sistemi immunitarji mdgħajfa). Fittex attenzjoni medika immedjata jekk int jew il-wild tiegħek tiżviluppaw telf jew livelli mnaqqas tal-kuxjenza, konvulżjonijiet jew telf ta' kontroll ta' movimenti tal-ġisem, akkumpanjati minn deni u wġiġħ ta' ras, peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni jew infjammazzjoni tal-moħħ. Informa lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek li inti jew il-wild tiegħek ingħatajt ProQuad.
 - fsada jew tbenġil mhux tas-soltu taħt il-ġilda, nefha tat-testikoli; tmemnim tal-ġilda, herpes zoster (ħruq ta' Sant'Antnin); ~~infjammazzjoni tal-moħħ (enċefalite); [...]~~