**29 shtator 2025**

**EMA/PRAC/271798/2025**

**Komiteti i Vlerësimit të Riskut të Farmakovigjilencës (PRAC)**

**Rekomandimet e PRAC-ut mbi sinjalet**

**Miratuar në takimin e PRAC-ut më 1-4 shtator 2025**

Ky dokument ofron një përmbledhje të rekomandimeve të miratuara nga Komiteti i Vlerësimit të Rrezikut të Farmakovigjilencës (PRAC) mbi sinjalet e diskutuara gjatë takimit të 1-4 shtatorit 2025(duke përfshirë numrat referues të Mjetit Evropian të Gjurmimit të Çështjeve të Farmakovigjilencës [EPITT]2).

Rekomandimet e PRAC-ut për të ofruar informacion plotësues janë të zbatueshme drejtpërdrejt nga mbajtësit e autorizimit të marketingut (MAH) përkatës. Rekomandimet e PRAC-ut për veprime rregullatore (p.sh.ndryshimi i informacionit të produktit) i paraqiten Komitetit për Produkte Medicinale për Përdorim Njerëzor (CHMP) për miratim kur sinjali ka të bëjë me Produkte të Autorizuara në nivel Qendror (CAP),dhe Grupit Koordinues për Njohjen Reciproke dhe Procedurat e Decentralizuara - Njerëzore (CMDh)për informacion në rastin e Produkteve të Autorizuara në nivel Kombëtar (NAP). Më pas, MAH-ët pritet të ndërmarrin veprime sipas rekomandimeve të PRAC-ut. Kur është e përshtatshme, PRAC mund të rekomandojë gjithashtu kryerjen e analizave shtesë nga Agjencia ose Shtetet Anëtare. MAH-ve u kujtohet se në përputhje me Nenin 16(3) të Rregullores Nr. (BE) 726/2004 dhe Nenin 23(3) të Direktivës 2001/83/KE, ata duhet të sigurohen që informacioni i tyre i produktit të mbahet i përditësuar me njohuritë shkencore aktuale, duke përfshirë përfundimet e vlerësimit dhe rekomandimet e publikuara në faqen e internetit të Agjencisë Evropiane të Barnave (EMA).

Për CAPs, në kohën e publikimit, rekomandimet e PRAC-ut për përditësimin e informacionit të produktit janë rë dakord nga CHMP-ja në takimin e tyre (15-18 shtator 2025) dhe ndryshimet përkatëse do të vlerësohen nga CHMP-ja.

Për produktet medicinale të autorizuara në nivel kombëtar, është përgjegjësi e Autoriteteve Kompetente Kombëtare (NCAs) të Shteteve Anëtare të mbikëqyrin që rekomandimet e PRAC-ut mbi sinjalet të respektohen.

Variacionet për Planet e Përdorimit të Barnave (CAP) trajtohen sipas procedurave të përcaktuara të EMA-s. MAH-të i referohen udhëzimeve në dispozicion. Variacionet për Planet e Përdorimit të Barnave (NAP) (duke përfshirë njohjen reciproke dhe procedurat e decentralizuara) trajtohen në nivel kombëtar në përputhje me dispozitat e Shteteve Anëtare.

Afati kohor i rekomanduar nga PRAC për dorëzimin e ndryshimeve pas vlerësimit të sinjalit është i zbatueshëm si për produktet medicinale inovative ashtu edhe për ato gjenerike, përveç nëse specifikohet ndryshe.

**1. Rekomandime për përditësimin e informacionit të produktit3**

**1.1. Binimetinib; cobimetinib; dabrafenib; encorafenib; trametinib; vemurafenib – Reaksion i lëkurës i shoqëruar me tatuazh**

**Rekomandim [**për binimetinib, cobimetinib, encorafenib dhe vemurafenib, shih edhe seksionin 3]

**Dabrafenib dhe trametinib**

Duke marrë në konsideratë provat e disponueshme në EudraVigilance dhe literaturën, duke përfshirë shqyrtimin te permbledhur të paraqitur nga Mbajtësit e Autorizimit të Tregtimit (MAH), PRAC ka rënë dakord që MAH i MEKINIST, SPEXOTRAS (Novartis Europharm Limited) dhe TAFINLAR, FINLEE (Novartis Europharm Limited) duhet të paraqesë një ndryshim brenda 2 muajve nga publikimi i rekomandimit të PRAC.

Nëse bëhen të disponueshme më shumë prova në të ardhmen, MAH i trametinib dhe dabrafenib duhet të marrë në konsideratë nëse përditësime të mëtejshme të informacionit të produktit në lidhje me reaksionet e lëkurës të shoqëruara me tatuazhin janë të nevojshme kur produktet përkatëse përdoren në monoterapi ose reaksionet janë gjithashtu të rëndësishme për popullatën pediatrike.

Informacioni i produktit duhet të ndryshohet siç përshkruhet më poshtë (teksti i ri i nënvizuar)

**Tafinlar**

**Përmbledhje e karakteristikave të produktit**

4.8 Efektet e padëshiruara

Tabela 4 Reaksione të padëshiruara me dabrafenib në kombinim me trametinib

Sipas SOC Çrregullime të lëkurës dhe indit nënlëkuror me frekuencë "E panjohur":

Reaksione të lëkurës të shoqëruara me tatuazhe

**Fletëudhezues**

4 Efektet anësore të mundshme

Efektet anësore të mundshme kur Tafinlar dhe trametinib merren së bashku

[…]

Nuk dihet (frekuenca nuk mund të vlerësohet nga të dhënat e disponueshme)

• Reaksione të lëkurës të lokalizuara në tatuazhe

**Finlee**

**Përmbledhje e karakteristikave të produktit**

4.8 Efektet e padëshiruara

Përmbledhje e profilit të sigurisë

[…]

Profili i sigurisë tek pacientët pediatrikë ishte kryesisht në përputhje me profilin e sigurisë të përcaktuar më parë tek pacientët e rritur. Reaksionet e mëposhtme anësore shtesë janë raportuar deri më tani vetëm tek pacientët e rritur të trajtuar me kapsula dabrafenib dhe tableta trametinib: […], reaksion ndaj ilaçit me

eozinofili dhe simptoma sistemike ~~(frekuenca e panjohur),~~ reaksione të lëkurës të shoqëruara me tatuazhin(frekuenca e panjohur).

**Fletëudhezues**

4 Efektet anësore të mundshme

Përveç efekteve anësore të përshkruara më sipër, efektet anësore të mëposhtme deri më tani janë raportuar vetëm tek pacientët e rritur, por mund të ndodhin edhe tek fëmijët:

• Reaksione të lëkurës të lokalizuara në tatuazhe

**Mekinist**

**Përmbledhje e karakteristikave të produktit**

4.8 Efektet e padëshiruara

Tabela 5 Reaksione anësore me trametinib në kombinim me dabrafenib

Sipas SOC Çrregullime të lëkurës dhe indit nënlëkuror me frekuencë "E panjohur":

Reaksione të lëkurës të shoqëruara me tatuazhe

**Fletëudhezues**

4 Efektet anësore të mundshme

Efektet anësore kur Mekinist dhe dabrafenib merren së bashku

[…]

Nuk dihet (frekuenca nuk mund të vlerësohet nga të dhënat e disponueshme)

• Reaksione të lëkurës të lokalizuara në tatuazhe

**Spexotras**

Përmbledhje e karakteristikave të produktit

4.8 Efektet e padëshiruara

Përmbledhje e profilit të sigurisë

[…]

Profili i sigurisë tek pacientët pediatrikë ishte kryesisht në përputhje me profilin e sigurisë të përcaktuar më pare tek pacientët e rritur. Reaksionet anësore shtesë të mëposhtme janë raportuar deri më tani vetëm tek pacientët e rritur të trajtuar me tableta trametinib dhe kapsula dabrafenib: […], reaksion ndaj barit me eozinofili dhe simptoma sistemike (frekuenca e panjohur), reaksione të lëkurës të shoqëruara me tatuazhe (frekuenca e panjohur).

**Fletëudhezues**

4 Efektet anësore të mundshme

Përveç efekteve anësore të përshkruara më sipër, efektet anësore të mëposhtme janë raportuar deri më tani vetëm

tek pacientët e rritur, por mund të ndodhin edhe tek fëmijët:

• Reaksione të lëkurës të lokalizuara në tatuazhe

**1.2. Diazoksid – Enterokolit nekrotizant tek të porsalindurit**

**Rekomandim**

Duke marrë në konsideratë provat e disponueshme në EudraVigilance dhe literaturën, duke përfshirë shqyrtimin e permbledhur të paraqitur nga Mbajtësi/ët e Autorizimit të Tregtimit (MAH/ët), PRAC ka rënë dakord që MAH/ët e diazoksidit (RPH Pharmaceuticals AB, Merck Sharp & Dohme B.V.) duhet të paraqesin një ndryshim brenda 2 muajve nga publikimi i rekomandimit të PRAC, për të ndryshuar informacionin e produktit siç përshkruhet më poshtë (teksti i ri i nënvizuar). Duke marrë parasysh formulimin tashmë ekzistues në disa produkte të autorizuara në nivel kombëtar, teksti mund të duhet të përshtatet nga MAH/ët për produkte individuale.

**Përmbledhje e karakteristikave të produktit**

4.4 Paralajmërime dhe masa paraprake për përdorim

Enterokoliti nekrotizant neonatal

Rastet e enterokolitit nekrotizant (NEC), përfshirë ato fatale, janë raportuar tek të porsalindurit e trajtuar me diazoksid (shih seksionin 4.8). Pacientët duhet të monitorohen për simptoma të tilla si të vjella, fryrje abdominale, jashtëqitje me gjak dhe letargji, veçanërisht ata me faktorë rreziku të rritur (siç janë të porsalindurit e parakohshëm). Trajtimi me diazoksid duhet të ndërpritet nëse dyshohet për NEC dhe duhet të fillohet menaxhimi klinik i duhur.

4.8 ​​Efektet e padëshiruara

Sipas SOC Çrregullime gastrointestinale me frekuencë "E panjohur"

Enterokoliti nekrotizant neonatal

**Fletëudhezues**

2. Çfarë duhet të dini para se të merrni [emri i produktit]

[…]

Njoftoni menjëherë mjekun tuaj nëse ndonjë nga këto ndodh tek fëmija juaj që merr <emri i produktit>: fryrje barku, dhimbje, ënjtje ose shqetësim, jashtëqitje me gjak, intolerancë ndaj të ushqyerit (të vjella, kequshqyerje), letargji pasi këto mund të jenë shenja të inflamacionit të rëndë të zorrëve (një gjendje e quajtur enterokoliti nekrotizues neonatal).

[…]

4. Efektet anësore të mundshme

Nën frekuencën "E panjohur"

Inflamacion i zorrëve me jashtëqitje me gjak dhe vdekje të indeve tek të porsalindurit (enterokoliti nekrotizues neonatal).

**1.3. Dinutuximab beta – Sindroma uremike hemolitike atipike**

**Rekomandim**

Duke marrë në konsideratë provat e disponueshme në EudraVigilance dhe literaturën, duke përfshirë shqyrtimin e permbledhur të paraqitur nga Mbajtësi i Autorizimit të Tregtimit (MAH), PRAC ka rënë dakord që MAH I Qarziba (RECORDATI NETHERLANDS B.V.) duhet të paraqesë një ndryshim brenda 2 muajve nga publikimi i rekomandimit të PRAC, për të ndryshuar informacionin e produktit siç përshkruhet më poshtë (teksti i ri i nënvizuar, teksti i fshirë i vizatuar):

**Përmbledhje e karakteristikave të produktit**

4.4 Paralajmërime dhe masa paraprake të veçanta për përdorim

[…]

Anomalitë laboratorike

Rekomandohet monitorim i rregullt i funksionit të mëlçisë dhe elektroliteve.

[…]

Sindroma uremike atipike hemolitike

Sindroma uremike atipike hemolitike (aHUS) është raportuar tek pacientët që kanë marrë dinutuximab beta, në disa raste me rezultat fatal. Shenjat dhe simptomat e aHUS duhet të monitorohen. Nëse diagnostikohet aHUS, kërkohet trajtim i menjëhershëm dhe dinutuximab beta duhet të ndërpritet përgjithmonë.

4.8 Efektet e padëshiruara

Lista ne tabele e reaksioneve anësore

Reaksionet anësore të raportuara në provat klinike dhe pas marketingut janë renditur sipas klasës së sistemit të organeve dhe sipas frekuencës dhe janë përmbledhur në tabelën më poshtë. Këto reaksione anësore paraqiten sipas klasës së sistemit të organeve dhe frekuencës së MedDRA. Kategoritë e frekuencës përcaktohen si: shumë të zakonshme (≥ 1/10), të zakonshme (≥ 1/100 deri në < 1/10), dhe të pazakonta (≥ 1/1,000 deri në < 1/100) dhe të panjohura (nuk mund të vlerësohen nga të dhënat e disponueshme). Brenda çdo grupimi të frekuencës, reaksionet anësore paraqiten në rend të rënies së seriozitetit. ~~Lloji i reaksioneve anësore të vërejtura në mjedisin pas marketingut është në përputhje me reaksionet e vërejtura në provat klinike.~~

[…]

Sipas SOC-së Çrregullime të sistemit të gjakut dhe limfatik me një frekuencë 'të panjohur':

Sindroma uremike hemolitike atipike

**Fletëudhezues**

2 Çfarë duhet të dini para se të përdorni Qarziba

Paralajmërime dhe masa paraprake

[…] Mund të vini re sa vijon kur merrni Qarziba për herë të parë dhe gjatë rrjedhës së trajtimit:

[…]

• **probleme me palcën kurrizore dhe trurin (sistemi nervor qendror, SNQ)**

[…]

• **simptoma të dështimit të veshkave**

Njoftoni mjekun ose infermierin tuaj nëse vini re një frekuencë të ndryshuar ose mungesë të urinimit.

[…]

4 Efektet anësore të mundshme

Shtimi i frekuencës së panjohur:

[…]

Nuk dihet (frekuenca nuk mund të vlerësohet nga të dhënat e disponueshme)

• lodhje ekstreme dhe gulçim (që mund të jetë për shkak të numrit të ulët të qelizave të kuqe të gjakut),gjakderdhje dhe mavijosje (që mund të jenë për shkak të numrit të ulët të trombociteve të gjakut) dhe sëmundje të veshkave ku urinoni pak ose aspak (sindroma uremike hemolitike atipike).

**1.4. Osimertinib – Riaktivizimi i Hepatitit B**

**Rekomandim**

Duke marrë në konsideratë provat e disponueshme në EudraVigilance, literaturën dhe rishikimin e permbledhur të paraqitur nga Mbajtësi i Autorizimit të Tregtimit (MAH), PRAC ka rënë dakord që MAH i Tagrisso (AstraZeneca AB) duhet të paraqesë një ndryshim brenda 2 muajve nga publikimi i rekomandimit të PRAC, për të ndryshuar informacionin e produktit siç përshkruhet (teksti i ri i nënvizuar):

**Përmbledhje e karakteristikave të produktit**

4.4 Paralajmërime dhe masa paraprake të veçanta për përdorim

Riaktivizimi i Virusit të Hepatitit B (HBV)

Riaktivizimi i virusit të Hepatitit B mund të ndodhë tek pacientët e trajtuar me TAGRISSO, dhe në disa raste, mund të rezultojë në hepatit fulminant, dështim hepatik dhe vdekje. Pacientët me prova të serologjisë pozitive të HBV duhet të monitorohen për shenja klinike dhe laboratorike të riaktivizimit të HBV gjatë marrjes së TAGRISSO. Tek pacientët që zhvillojnë riaktivizim të HBV ndërsa marrin TAGRISSO, trajtimi me TAGRISSO duhet të ndërpritet dhe ata duhet të menaxhohen sipas udhëzimeve lokale institucionale.

4.8 Efektet e padëshiruara

Tabela 2. Sipas SOC Infeksione dhe infestime me frekuencë të panjohur

Riaktivizimi i Hepatitit B

Shënimi i tabelës Raportuar gjatë përdorimit pas autorizimit per tregtim.

(Sekuenca e shënimeve të tabelës mund të duhet të modifikohet në varësi të vendndodhjes së SOC Infeksione dhe infestime në Tabelën 2)

**Fletëudhezues**

2. Çfarë duhet të dini para se të merrni TAGRISSO

Paralajmërime dhe masa paraprake

Flisni me mjekun, farmacistin ose infermierin tuaj para se të merrni TAGRISSO nëse:

[….]

• Keni pasur ndonjëherë ose mund të keni tani një infeksion të hepatitit B. Kjo sepse TAGRISSO mund të shkaktojë që virusi i hepatitit B të bëhet përsëri aktiv. Njoftoni mjekun ose infermierin tuaj nëse përjetoni lodhje ose zverdhje të lëkurës ose pjesës së bardhë të syve tuaj që përkeqësohet.

4 Efekte anësore të mundshme

Efekte të tjera anësore

E panjohur (frekuenca nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion)

Riaktivizimi i Hepatitit B

**1.5. Somatrogon – Lipoatrofi**

**Rekomandim**

Duke marrë në konsideratë provat e disponueshme në EudraVigilance, literaturën dhe përgjigjet e

Mbajtësit të Autorizimit të Tregtimit (MAH), PRAC ka rënë dakord që MAH i Ngenla, Pfizer Europe MA EEIG, duhet të paraqesë një ndryshim brenda 2 muajve nga publikimi i rekomandimit të PRAC, për të ndryshuar informacionin e produktit siç përshkruhet më poshtë (teksti i ri i nënvizuar, teksti duhet të fshihet me vijë):

**Përmbledhje e karakteristikave të produktit**

4.2 Dozimi dhe mënyra e administrimit

Vendi i injektimit duhet të ndërrohet në çdo administrim për të parandaluar lipoatrofinë (shih seksionin 4.8).

…

Nëse kërkohet më shumë se një injeksion për të dhënë një dozë të plotë, çdo injeksion duhet të

administrohet në një vend të ndryshëm injeksioni për të parandaluar lipoatrofinë.

4.8 Efektet e padëshiruara

Sipas SOC Çrregullime të lëkurës dhe indit nënlëkuror me frekuencë "E panjohur"

Lipoatrofia\*

\* Shih seksionin 4.2

**Fletëudhezues**

3 Si të përdoret Ngenla

Indi dhjamor poshtë lëkurës mund të tkurret në vendin e injektimit (shih seksionin 4). Për të shmangur këtë, përdorni një vend të ndryshëm injeksioni çdo herë.

4 Efektet anësore të mundshme

E panjohur (frekuenca nuk mund të vlerësohet nga të dhënat e disponueshme):

Humbje e lokalizuar e yndyrës poshtë lëkurës (lipoatrofia).

**Udhëzime për përdorim**

**Informacion i rëndësishëm në lidhje me penen Ngenla**

Çdo rrotullim (klik) i çelësit të dozës rrit dozën me 0.2 mg ilaç. Mund të jepni nga 0.2 mg deri në 12 mg në një injeksion të vetëm. Nëse doza juaj është më shumë se 12 mg, do t'ju duhet të jepni më shumë se 1 injeksion. Çdo injeksion duhet të jepet në një vend të ndryshëm injeksioni.

**Përgatitja për injeksionin tuaj**

**Hapi 2 Zgjidhni dhe pastroni vendin e injektimit**

Zgjidhni vendin më të mirë për të injektuar, siç rekomandohet nga mjeku, infermierja ose farmacisti juaj. Zgjidhni një vend të ndryshëm injeksioni për çdo injeksion.

**2. Rekomandime për dorëzimin e informacionit plotësues**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **INN** | **SINJAL** | **RAPORTUESI I PRAC** | **VEPRIMI I MAH** | **MAH** |
| **Amlodipine** | **Subacute cutaneous**  **lupus erythematosus**  **(20203)** | **Karin**  **Erneholm**  **(DK)** | **Assess in the next**  **PSUR (submission by**  **5 June 2027** | **MAHs of**  **amlodipine as**  **mono-substance** |
| **Cefazolin;**  **cefazolin,**  **lidocaine**  **hydrochloride** | **Kounis syndrome**  **(20204)** | **Sonja**  **Radowan**  **(AT)** | **Supplementary**  **information requested**  **(submission by 3**  **November 2025** | **Astro-Pharma**  **GmbH** |
| **Erdafitinib** | **Growth accelerated**  **(20194)** | **Bianca**  **Mulder (NL)** | **Supplementary**  **information requested**  **(submission by 3**  **November 2025)** | **Janssen-Cilag**  **International**  **N.V.** |
| **Galantamine** | **Karin Bolin**  **(SE)** | **Nightmares (20196)** | **Supplementary**  **information requested**  **(submission by 3**  **November 2025)** | **Janssen-Cilag**  **International**  **N.V.** |
| **Mepolizumab** | **Alopecia (20197)** | **Gabriele**  **Maurer (DE)** | **Assess in the next**  **PSUR (submission by**  **2 December 2025)** | **GlaxoSmithKline**  **Trading Services**  **Limited** |
| **Pegylated**  **liposomal**  **doxorubicin** | **Renal-limited**  **thrombotic**  **microangiopathy**  **(20193)** | **Eva Jirsová**  **(CZ)** | **Supplementary**  **information requested**  **(submission by 3**  **November 2025)** | **Baxter Holding**  **B.V., Accord**  **Healthcare**  **S.L.U** |
| **Pemetrexed** | **Lupus erythematosus**  **(20185)** | **Tiphaine**  **Vaillant (FR)** | **Supplementary**  **information requested**  **(submission by 3** **November 2025)** | **Eli Lilly**  **Nederland B.V** |
| **Risankizumab** | **Pemphigoid (20192)** | **Liana**  **Martirosyan**  **(NL)** | **Supplementary**  **information requested**  **(submission by 3**  **November 2025)** | **AbbVie**  **Deutschland**  **GmbH & Co. KG** |

**3.REKOMANDIMET E TJERA**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **INN** | **SINJAL** | **RAPORTUESI I PRAC** | **VEPRIMI PER MAH** | **MAH** |
| **Binimetinib;**  **cobimetinib;**  **dabrafenib;**  **encorafenib;**  **trametinib;**  **vemurafenib** | **Tattoo associated skin**  **reaction (20160)** | **Mari Thörn**  **(SE)** | **∙ For dabrafenib and**  **trametinib: see**  **section 1.1**  **∙ For binimetinib,**  **cobimetinib,**  **encorafenib and**  **vemurafenib: monitor**  **in PSUR** | **Novartis**  **Europharm**  **Limited**  **Pierre Fabre**  **Medicament,**  **Roche**  **Registration**  **GmbH** |
| **Dabigatran** | **Splenic rupture (20164)** | **Marie Louise**  **Schougaard**  **Christiansen**  **(DK)** | **Routine**  **pharmacovigilance** | **Boehringer**  **Ingelheim**  **International**  **GmbH** |
| **Folic acid** | **Increased risk of cancer**  **with high-dose folic acid**  **(≥1mg)** | **Marie Louise**  **Schougaard**  **Christiansen**  **(DK)** | **Monitor in PSUR** | **MAHs of folic**  **acid containing**  **products** |