



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/30784/2023  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Új kísérőirat-szövegezés – Kivonatok a PRAC szignálokkal kapcsolatos ajánlásaiból

A PRAC 2023. január 9-12-i ülésén elfogadott változtatások

Az ebben a dokumentumban található, kísérőiratokhoz kidolgozott szövegek „A PRAC ajánlása a szignálokkal kapcsolatban” című dokumentumból származnak, amely a PRAC kísérőiratok frissítésével kapcsolatos ajánlásainak teljes szövegét, valamint a szignálok kezelésével kapcsolatos általános iránymutatást tartalmaz. A teljes szöveg [itt](#) található (csak angolul).

Az újonnan a kísérőiratokhoz adandó szövegrészek aláhúzással vannak megjelölve. A törlésre jelölt, jelenleg létező szövegrészek ~~áthúzással~~ vannak megjelölve.

### **1. 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA)-reduktáz-gátlók (sztatinok): atorvasztatin; fluvasztatin; lovasztatin; pitavasztatin; pravasztatin; rozuvasztatin; szimvasztatin és egyéb releváns fix kombinációk; pravasztatin/fenofibrát; szimvasztatin/fenofibrát – Myasthenia gravis (EPITT-szám: 19822)**

*Ez egyaránt vonatkozik az érintett hatóanyagok bármelyikét önmagában vagy fix kombinációban tartalmazó készítményekre.*

#### **Alkalmazási előírás**

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Néhány esetben beszámoltak arról, hogy a sztatinok *de novo* myasthenia gravist vagy ocularis myastheniát okoztak, illetve súlyosbították ezeket, ha már korábban is fennálltak (lásd 4.8 pont). A(z) [gyógyszer neve] alkalmazását le kell állítani, ha a tünetek súlyosbodnak. Beszámoltak a tünetek kiújulásáról, miután a beteg (ismét) alkalmazni kezdte ugyanazt vagy egy másik sztatin.

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



#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert gyakoriság: Myasthenia gravis

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem ismert gyakoriság: Ocularis myasthenia

### **Betegtájékoztató**

2. Tudnivalók a(z) [gyógyszer neve] szedése előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A(z) [gyógyszer neve] szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével

Ha Ön miaszténiában (egy általános izomgyengeséggel járó betegségben, amely néhány esetben a légzőizmokat is érintheti) vagy okuláris miaszténiában (a szem izmainak gyengeségét okozó betegség) szenved vagy szenvedett, ugyanis a sztatinok néha súlyosbíthatják ezt az állapotot vagy miaszténia kialakulását okozhatják (lásd 4. pont).

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások:

Miaszténia grávisz (általános izomgyengeséget okozó betegség, amely néhány esetben a légzőizmokat is érintheti).

Okuláris miaszténia (a szem izmainak gyengeségét okozó betegség).

Beszéljen kezelőorvosával, ha aktivitás után rosszabbodó gyengeséget érez a karjában vagy lábában, illetve ha kettős látást, szemhéjcsüngést, nyelési nehézséget vagy légszomjat tapasztal.

## **2. Dabrafenib; trametinib – Haemophagocytás lymphohistiocytosis (EPITT-szám: 19824)**

### **Tafinlar (dabrafenib) – Alkalmazási előírás**

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Haemophagocytás lymphohistiocytosis

A forgalomba hozatalt követően haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) figyeltek meg a dabrafenibbel kezelt betegeknél, ha azt trametinibbel kombinációban alkalmazták. Körültekintéssel kell eljárni, ha a dabrafenibet trametinibbel kombinációban alkalmazzák. Amennyiben HLH-t diagnosztizálnak, a dabrafenib és a trametinib alkalmazását is le kell állítani, és meg kell kezdeni a HLH kezelését.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatok tartalmazzák a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó, a dabrafenib-kezeléssel összefüggő mellékhatásokat a dabrafenib-monoterápiára (3. táblázat) és a trametinibbel kombinációban alkalmazott dabrafenib-kezelésre (4. táblázat) vonatkozóan.

A mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra [...]

3. táblázat – A dabrafenib-monoterápia integrált biztonságossági populációjában kapcsán jelentett mellékhatások a BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 és BRF112680 vizsgálatokban (n = 578)

4. táblázat – A trametinibbel kombinált dabrafenib integrált biztonságossági populációja kombinációban alkalmazott dabrafenib-kezelés kapcsán jelentett mellékhatások a MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 és BRF115532 vizsgálatban (n = 1076)

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság (minden kategória)	Mellékhatások
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>	Gyakori	Cutan laphámsejtes carcinoma <sup>ab</sup> Papilloma <sup>bc</sup>
	Nem gyakori	Újonnan kialakult primer melanoma <sup>cd</sup>
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nem gyakori	Túlérzékenység <sup>de</sup>
	Ritka	Haemophagocytás lymphohistiocytosis
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	Haemorrhagia <sup>ef</sup>
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom <sup>fg</sup>
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	Nagyon gyakori	Erythema <sup>gh</sup>
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	Nagyon gyakori	Izomgörcsök <sup>hi</sup>

<sup>a</sup>MEK116513 vizsgálatban megfigyelt biztonságossági profil hasonló volt ahhoz, mint amit a MEK115306 vizsgálatban tapasztáltak, az alábbi kivételekkel: 1) Az itt felsorolt mellékhatások magasabb gyakorisági kategóriában szerepelnek a MEK115306-hoz képest: izomgörcs (nagyon gyakori); veseelégtelenség és lymphoedema (gyakori); akut veseelégtelenség (nem gyakori); 2) Az alábbi mellékhatások előfordultak a MEK116513 vizsgálatban, de nem észlelték azokat a MEK115306 vizsgálatban: szívelégtelenség, balkamra dyszfunkció, interstitialis tüdőbetegség (nem gyakori). 3) Az alábbi mellékhatás előfordult a MEK116513 és a BRF115532 vizsgálatban, de nem figyelték meg a MEK115306 és a BRF113928 vizsgálatban: rhabdomyolysis (nem gyakori).

<sup>ab</sup> Cutan laphámsejtes carcinoma (cu SCC): laphámsejtes carcinoma, bőr eredetű laphámsejtes carcinoma, *in situ* laphámsejtes carcinoma (Bowen betegség) és keratoacanthoma

<sup>bc</sup> Papilloma, bőrpapilloma

<sup>cd</sup> Malignus melanoma, metasztatizáló malignus melanoma és III. stádiumú, superficialisan terjedő melanoma

<sup>de</sup> Beleértve a gyógyszer-túlérzékenységet is

<sup>ef</sup> Különböző anatómiai helyeken jelentkező vérzések, köztük koponyaűri és halálos kimenetelű vérzések

<sup>fg</sup> Gyomortáji fájdalom, alhasi fájdalom

<sup>gh</sup> Erythema, generalizált erythema

<sup>hi</sup> Izomgörcsök, vázizomrendszeri merevség

## **Tafinlar (dabrafenib) – Betegtájékoztató**

### 2. Tudnivalók a Tafinlar szedése előtt

Kórállapotok, amelyekre figyelnie kell

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

A Tafinlar, amennyiben trametinibbel együtt alkalmazzák, ritka esetekben olyan állapotot idézhet elő, amelyben az immunrendszer túl sok fertőzéstől védő sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel (hemofagocitózis limfohisztiocitózissal, HLH). A tünetek közé tartozik a megnagyobbodott máj és/vagy lép, a bőrkiütés, a nyirokcsomó-megnagyobbodás, a légzési problémák, a véraláfutások kialakulása iránti hajlam, a veseműködési zavar és a szívproblémák. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha egyidejűleg több olyan tünetet tapasztal, mint a láz, a duzzadt nyirokcsomók, a véraláfutások vagy a bőrkiütés.

### 4. Lehetséges mellékhatások

Lehetséges súlyos mellékhatások

#### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ha egyidejűleg több olyan tünetet tapasztal, mint a láz, a duzzadt nyirokcsomók, a véraláfutások vagy a bőrkiütés, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Ez egy olyan állapot jele lehet, amelyben az immunrendszer túl sok fertőzéstől védő sejtet – úgynevezett hisztiocitát és limfocitát – termel, ami különféle tüneteket okozhat (úgynevezett hemofagocitózis limfohisztiocitózissal), lásd 2. pont (előfordulási gyakoriság: ritka).

## **Mekinist (trametinib) – Alkalmazási előírás**

### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

#### Haemophagocytosis lymphohistiocytosis

A forgalomba hozatalt követően haemophagocytosis lymphohistiocytosis (HLH) figyeltek meg a trametinibbel kezelt betegeknel, ha azt dabrafenibbel kombinációban alkalmazták. Körültekintéssel kell eljárni, ha a trametinibet dabrafenibbel kombinációban alkalmazzák. Amennyiben HLH-t diagnosztizálnak, a trametinib és a dabrafenib alkalmazását is le kell állítani, és meg kell kezdeni a HLH kezelését.

### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások táblázatos listája

Az alábbi táblázatok tartalmazzák a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó, a trametinib-kezeléssel összefüggő mellékhatásokat a trametinib-monoterápiára (4. táblázat) és a dabrafenibbel kombinációban alkalmazott trametinib-kezelésre (5. táblázat) vonatkozóan.

4. táblázat – A trametinib-monoterápia integrált biztonságossági populációjában kapcsán jelentett mellékhatások (n = 329)

5. táblázat – A dabrafenibbel kombinált trametinib integrált biztonságossági populációjában kombinációban alkalmazott trametinib-kezelés kapcsán jelentett mellékhatások a MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 és BRF115532 vizsgálatban (n = 1,076)

Szervrendszeri kategória	Gyakoriság (minden kategória)	Mellékhatások
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>	Gyakori	Cutan laphámsejtes carcinoma <sup>ab</sup> Papilloma <sup>be</sup>
	Nem gyakori	Újonnan kialakult primer melanoma <sup>cd</sup>
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nem gyakori	Túlérzékenység <sup>de</sup>
	Ritka	Haemophagocytás lymphohistiocytosis
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	Haemorrhagia <sup>ef</sup>
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom <sup>fg</sup>
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	Nagyon gyakori	Erythema <sup>gh</sup>
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	Nagyon gyakori	Izomgörcsök <sup>hi</sup>

<sup>a</sup>A MEK116513 vizsgálatban megfigyelt biztonságossági profil hasonló volt ahhoz, mint amit a MEK115306 vizsgálatban tapasztaltak, az alábbi kivételekkel: 1) Az itt felsorolt mellékhatások magasabb gyakorisági kategóriában szerepelnek a MEK115306-hoz képest: izomgöres (nagyon gyakori); veseelégtelenség és lymphoedema (gyakori); akut veseelégtelenség (nem gyakori); 2) Az alábbi mellékhatások előfordultak a MEK116513 vizsgálatban, de nem észlelték azokat a MEK115306 vizsgálatban: szívelégtelenség, balkamra-dysfunctio, interstitialis tüdőbetegség (nem gyakori). 3) Az alábbi mellékhatás előfordult a MEK116513 és a BRF115532 vizsgálatban, de nem figyelték meg a MEK115306 és a BRF113928 vizsgálatban: rhabdomyolysis (nem gyakori).

<sup>ab</sup> Cutan laphámsejtes carcinoma (cu SCC): laphámsejtes carcinoma, bőr eredetű laphámsejtes carcinoma, *in situ* laphámsejtes carcinoma (Bowen betegség) és keratoacanthoma

<sup>be</sup> Papilloma, bőr papilloma

<sup>cd</sup> Malignus melanoma, metasztatizáló malignus melanoma és III. stádiumú, superficialisan terjedő melanoma

<sup>de</sup> Beleértve a gyógyszer túlérzékenységet is

<sup>ef</sup> Különböző anatómiai helyeken jelentkező vérzések, köztük koponyaúri és halálos kimenetelű vérzések

<sup>fg</sup> Gyomortáji fájdalom, alhasi fájdalom

<sup>gh</sup> Erythema, generalizált erythema

<sup>hi</sup> Izomgörcsök, vázizomrendszeri merevség

## Mekinist (trametinib) – Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a Mekinist szedése előtt

Kórállapotok, amelyekre figyelnie kell

### Immunrendszeri betegségek és tünetek

A Mekinist, amennyiben dabrafenibbel együtt alkalmazzák, ritka esetekben olyan állapotot idézhet elő, amelyben az immunrendszer túl sok fertőzéstől védő sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel (hemofagocitás limfohisztocitózis, HLH). A tünetek közé tartozik a megnagyobbodott máj és/vagy lép, a bőrkiütés, a nyirokcsomó-megnagyobbodás, a légzési problémák, a véraláfutások kialakulása iránti hajlam, a veseműködési zavar és a szívproblémák. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha egyidejűleg több olyan tünetet tapasztal, mint a láz, a duzzadt nyirokcsomók, a véraláfutások vagy a bőrkiütés.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Lehetséges súlyos mellékhatások

##### Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ha egyidejűleg több olyan tünetet tapasztal, mint a láz, a duzzadt nyirokcsomók, a véraláfutások vagy a bőrkiütés, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Ez egy olyan állapot jele lehet, amelyben az immunrendszer túl sok fertőzéstől védő sejtet – úgynevezett hisztiocitát és limfocitát – termel, ami különféle tüneteket okozhat (úgynevezett hemofagocitás limfohisztiocitózis), lásd 2. pont (előfordulási gyakoriság: ritka).

### **3. Regorafenib – Thromboticus microangiopathia (EPITT-szám: 19832)**

#### **Alkalmazási előírás**

##### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Thromboticus microangiopathia (TMA)

A regorafenib alkalmazását thromboticus microangiopathiával (TMA) – beleértve a thromboticus thrombocytopeniás purpurát (TTP) is – hozták összefüggésbe (lásd 4.8 pont). Gondolni kell a TMA diagnózisára haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, fáradtság, fluktuáló neurológiai tünetek, vesekárosodás, illetve láz jelentkezésekor. A regorafenib-kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél TMA alakul ki, és azonnali kezelésre van szükség. A kezelés leállítását követően a TMA hatásainak megszűnését figyelték meg.

##### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Thromboticus microangiopathia (ritka gyakoriság)

#### **Betegtájékoztató**

##### 2. Tudnivalók a Stivarga szedése előtt

A Stivarga szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Stivarga fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- ha Önnél a vérerek károsodása (trombotikus mikroangiopátia, TMA) áll fenn vagy állt fenn korábban. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha lázat, fáradtságérzést, véraláfutást, vérzést, duzzanatot, zavartságot, látásvesztést vagy görcsrohamokat tapasztal.

##### 4. Lehetséges mellékhatások

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérrögök a kis vérerekben (trombotikus mikroangiopátia)