



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/30779/2023
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

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

Adottati fil-PRAC ta' bejn id-9 u t-12 ta' Jannar 2023

Il-formulazzjoni tal-kliem tal-informazzjoni dwar il-prodott f'dan id-dokument hija estratta mid-dokument intitolat "Rakkomandazzjonijiet tal-PRAC dwar is-sinjali" li fih it-test shiħ tar-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC għall-aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott, kif ukoll xi gwida generali dwar il-ġestjoni tas-sinjali. Jista' jinstab [hawnhekk](#) (bl-Ingliż biss).

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

1. Inibituri 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase (statini): atorvastatin; fluvastatin; lovastatin; pitavastatin; pravastatin; rosuvastatin; simvastatin u kombinazzjonijiet ta' doži fissi rilevanti oħra; pravastatin, fenofibrat; simvastatin, fenofibrat – Mijastenija gravi (EPITT nru 19822)

Dan japplika kemm għal prodotti ta' kombinazzjoni ta' sustanza waħda kif ukoll ta' doża fissa tas-sustanzi kkonċernati.

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Fi ftit każijiet, statini ġew irrapportati li jinduċu de novo jew jaggravaw mijastenija gravi eżistenti minn qabel jew mijastenija okulari (ara sezzjoni 4.8). [Isem il-prodott] għandu jitwaqqaf f'każ ta' aggravar tas-sintomi. Ġew irrapportati rikorrenzi meta ngħatat (mill-ġdid) l-istess statina jew waħda differenti.

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



4.8. Effetti mhux mixtieqa

Disturbi fis-sistema nervuża

Frekwenza mhux magħrufa: Mijastenija gravi

Disturbi fl-għajnejn

Frekwenza mhux magħrufa: Mijastenija okulari

Fuljett ta' tagħrif

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tieħu [isem tal-prodott]:

Jekk għandek jew kellek mijastenija (marda bi dghufija ġenerali fil-muskoli inkluż f'xi każijiet il-muskoli użati meta tieħu n-nifs), jew mijastenija okulari (marda li tikkawża dghufija fil-muskoli tal-għajnejn) peress li xi drabi l-istatini jistgħu jaggravaw il-kundizzjoni jew iwasslu għall-okkorrenza ta' mijastenija (ara sezzjoni 4).

4. Effetti sekondarji possibbli

Reazzjonijiet avversi bi frekwenza mhux magħrufa:

Mijastenija gravi (marda li tikkawża dghufija ġenerali fil-muskoli inkluż f'xi każijiet il-muskoli użati fit-teħid tan-nifs).

Mijastenija okulari (marda li tikkawża dghufija fil-muskoli tal-għajnejn).

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok dghufija f'dirgħajk jew f'riġlejk li tmur għall-aqħar wara perjodi ta' attività, vista doppja jew il-kpiepel tal-għajnejn tiegħek ikunu mdendlin, diffikultà biex tibla', jew qtugħ ta' nifs.

2. Dabrafenib; trametinib – Limfoistjoċitożi emofagoċitika (EPITT nru 19824)

Tafinlar (dabrafenib) – Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Limfoistjoċitożi emofagoċitika

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, ġiet osservata limfoistjoċitożi emofagoċitika (HLH) f'pazjenti ttrattati b'dabrafenib flimkien ma' trametinib. Għandha tingħata attenzjoni meta dabrafenib jinġhata flimkien ma' trametinib. Jekk tiġi kkonfermata l-HLH, l-għoti ta' dabrafenib u trametinib għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament għall-HLH.

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dabrafenib miksuba minn studji kliniċi u sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma mnizzlin fit-tabella ta' hawn taht għal monoterapija b'dabrafenib (Tabella 3) u dabrafenib flimkien ma' trametinib (Tabella 4).

Ir-reazzjonijiet avversi għall-medicina huma elenkati hawn taht [...]

Tabella 3 - Reazzjonijiet avversi ~~rapportati fil-popolazzjoni integrata ta' sigurtà ta' b'~~monoterapija b'dabrafenib fl-istudji BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220, u BRF112680 (n=578)

Tabella 4 - Reazzjonijiet avversi ~~rapportati fil-popolazzjoni integrata ta' sigurtà ta' b'~~dabrafenib flimkien ma' trametinib fl-istudji MEK115306, MEK116513^a, BRF113928, u BRF115532 (n=1076)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza (il-grad i kollha)	Reazzjonijiet avversi
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni	Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda ^{ab}
		Papilloma ^{be}
	Mhux komuni	Melanoma primarja ġdida ^{cd}
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva ^{de}
	Rari	Limfoistjoċitożi emofagoċitika
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Emorraġija ^{ef}
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Uġiġħ addominali ^{fg}
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ħafna	Eritema ^{gh}
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Spažmi tal-muskoli ^{hi}

^a Il-profil tas-sigurtà minn MEK116513 huwa ġeneralment simili għal dak ta' MEK115306 bl-eċċezzjonijiet li ġejjin: 1) Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom kategorija ta' frekwenza ogħla meta mqabbla ma' MEK115306: spažmi tal-muskoli (komuni ħafna); insuffiċjenza tal-kliwi u limfoedema (komuni); insuffiċjenza akuta tal-kliwi (mhux komuni); 2) Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin seħħew f'MEK116513 iżda mhux f'MEK115306: insuffiċjenza kardijaka, disfunzjoni ventrikolari tax-xellug, marda interstizjali tal-pulmun (mhux komuni). 3) Ir-reazzjoni avversa li ġejja seħħet f'MEK116513 u BRF115532 iżda mhux f'MEK115306 u BRF113928: rabdomijolizi (mhux komuni)

^{ab} Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (cu SCC): SCC, SCC tal-ġilda, SCC *in situ* (il-marda ta' Bowen) u keratoakantoma

^{be} Papilloma, papilloma tal-ġilda

^{cd} Melanoma malinna, melanoma malinna metastatika, u melanoma li tinfirex superfiċjali ta' stadju III

^{de} Tinkludi sensittività eċċessiva għall-medicina

^{ef} Fsada minn diversi siti, inkluż fsada intrakranjali u fsada fatali

^{fg} Uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome u wġiġħ fin-naħa ta' isfel tal-addome

^{gh} Eritema, eritema ġeneralizzata

^{hi} Spažmi tal-muskoli, ebusija muskoloskeletrika

Tafinlar (dabrafenib) - Fuljett ta' tagħrif

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Tafinlar

Kundizzjonijiet li jista' jkollok bżonn toqgħod attent għalihom

Disturbi fis-sistema immuni

F'każijiet rari, Tafinlar flimkien ma' trametinib jista' jikkawża kundizzjoni (limfoistjoċitożi emofagoċitika jew HLH) li fiha s-sistema immunitarja tagħmel wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet, imsejha istjoċiti u limfoċiti. Is-sintomi jistgħu jinkludu fwied imkabbar u/jew milsa mkabbra, raxx tal-ġilda, tkabbir tal-

limfonodu, problemi bit-teħid tan-nifs, titbenġel malajr, anormalitajiet tal-kliwi, u problemi tal-qalb. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza sintomi multipli bħal deni, glandoli limfatiċi minfuħin, tbenġil jew raxx tal-ġilda, fl-istess ħin.

4. Effetti sekondarji possibbli

Effetti sekondarji serji possibbli

Disturbi fis-sistema immuni

Jekk tesperjenza sintomi multipli bħal deni, glandoli limfatiċi minfuħin, tbenġil jew raxx tal-ġilda, fl-istess ħin, għid lit-tabib tiegħek minnufih. Dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni fejn is-sistema immuni tagħmel wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet li jissejġu istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi (tisseejjah limfoistjoċitozi emofagoċitika), ara sezzjoni 2 (frekwenza rari).

Mekinist (trametinib) - Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Limfoistjoċitozi emofagoċitika

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, qiet osservata limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH) f'pazienti ttrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib. Għandha tingħata attenzjoni meta trametinib jingħata flimkien ma' dabrafenib. Jekk tiġi kkonfermata l-HLH, l-għoti ta' trametinib u dabrafenib għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament għall-HLH.

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' trametinib miksuba minn studji kliniċi u sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma mnizzlin fit-tabella ta' hawn taħt għal monoterapija b'trametinib (Tabella 4) u trametinib flimkien ma' dabrafenib (Tabella 5).

Tabella 4 - Reazzjonijiet avversi ~~irrapportati fil-popolazzjoni integrata ta' sigurtà ta' b'~~monoterapija b'trametinib (n=329)

Tabella 5 - Reazzjonijiet avversi ~~irrapportati fil-popolazzjoni integrata ta' sigurtà ta' b'~~trametinib flimkien ma' dabrafenib fl-istudji MEK115306, MEK116513^a, BRF113928, u BRF115532 (n=1,076)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza (il-grad kollha)	Reazzjonijiet avversi
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni	Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda ^{ab}
		Papilloma ^{bc}
	Mhux komuni	Melanoma primarja ġdida ^{cd}
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva ^{de}
	Rari	<u>Limfoistjoċitozi emofagoċitika</u>

Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Emorraġġja ^{ef}
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Uġiġħ addominali ^{fg}
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Eritema ^{gh}
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Spažmi tal-muskoli ^{hi}

^aIl-profil tas-sigurtà minn MEK116513 huwa ġeneralment simili għal dak ta' MEK115306 bl-eċċezzjonijiet li ġejjin: 1) Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom kategorija ta' frekwenza oġġla meta mqabbla ma' MEK115306: spažmi tal-muskoli (komuni ħafna); insuffiċjenza tal-kliwi u limfoedema (komuni); insuffiċjenza akuta tal-kliwi (mhux komuni); 2) Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin seħħew f'MEK116513 iżda mhux f'MEK115306: insuffiċjenza kardijaka, disfunzjoni ventrikolari tax-xellug, marda interstizjali tal-pulmun (mhux komuni). 3) Ir-reazzjoni avversa li ġejja seħħet f'MEK116513 u BRF115532 iżda mhux f'MEK115306 u BRF113928: rabdomijolizi (mhux komuni)

^{ab} Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (cu SCC): SCC, SCC tal-ġilda, SCC *in situ* (il-marda ta' Bowen) u keratoakantoma

^{be} Papilloma, papilloma tal-ġilda

^{cd} Melanoma malinna, melanoma malinna metastatika, u melanoma li tinfirex superficjali ta' stadju III

^{de} Tinkludi sensitività eċċessiva għall-medicina

^{ef} Fsada minn diversi siti, inkluż fsada intrakranjali u fsada fatali

^{fg} Uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome u wġiġħ fin-naħa ta' isfel tal-addome

^{gh} Eritema, eritema ġeneralizzata

^{hi} Spažmi tal-muskoli, ebusija muskuloskeletrika

Mekinist (trametinib) - Fuljett ta' tagħrif

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieġu Mekinist

Kundizzjonijiet li jeħtieġ toqgħod attent għalihom

Disturbi fis-sistema immuni

F'każijiet rari, Mekinist flimkien ma' dabrafenib jista' jikkawża kundizzjoni (limfoistjoċitozi emofagoċitika jew HLH) li fiha s-sistema immuni tagħmel wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet, imsejja istjoċiti u limfoċiti. Is-sintomi jistgħu jinkludu fwied imkabbar u/jew milsa mkabbra, raxx tal-ġilda, tkabbir tal-limfonodu, problemi bit-teħid tan-nifs, titbenġel malajr, anormalitajiet tal-kliwi, u problemi tal-qalb. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza sintomi multipli bħal deni, glandoli limfatiċi minfuħin, tbenġil jew raxx tal-ġilda, fl-istess ħin.

4. Effetti sekondarji possibbli

Effetti sekondarji serji possibbli

Disturbi fis-sistema immuni

Jekk tesperjenza sintomi multipli bħal deni, glandoli limfatiċi minfuħin, tbenġil jew raxx tal-ġilda, fl-istess ħin, għid lit-tabib tiegħek minnufih. Dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni fejn is-sistema immuni tagħmel wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet li jissejja istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi (tisseejjah limfoistjoċitozi emofagoċitika), ara sezzjoni 2 (frekwenza rari).

3. Regorafenib – Mikroanġjopatija trombotika (EPITT nru 19832)

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Mikroanġjopatija trombotika (TMA)

Mikroanġjopatija trombotika (TMA), inkluż purpura tromboċitopenika trombotika (TTP), ġiet assoċjata mal-użu ta' regorafenib (ara sezzjoni 4.8). Id-dijanjożi ta' TMA għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li juru anemija emolitika, tromboċitopenija, għeja kbira, manifestazzjoni newroloġika li tvarja, indeboliment tal-kliwi, u deni. It-terapija b'Regorafenib għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw TMA u jkun meħtieġ trattament fil-pront. It-treġġiġh lura tal-effetti ta' TMA ġie osservat wara t-twaqqif tat-trattament.

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mikroanġjopatija trombotika (frekwenza rari)

Fuljett ta' tagħrif

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Stivarga

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Stivarga.

Oqgħod attent ħafna bi Stivarga

- Jekk għandek jew kellek ħsara fl-iżgħar vażi (mikroanġjopatija trombotika (TMA)). Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa deni, għeja kbira, għeja, tbenġil, emorraġija, nefha, konfużjoni, telf tal-vista, u aċċessjonijiet.

4. Effetti sekondarji possibbli

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa utent 1 minn kull 1 000):

- koagulazzjoni tad-demem f'vażi żgħar (mikroanġjopatija trombotika)