



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/30774/2023
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nové znenie informácií o lieku – výňatky z odporúčaní výboru PRAC týkajúcich sa signálov

Prijaté na zasadnutí výboru PRAC v dňoch 9. až 12. januára 2023

Znenie informácií o lieku v tomto dokumente je vyňaté z dokumentu s názvom Odporúčania výboru PRAC týkajúce sa signálov, ktorý obsahuje celý text odporúčaní výboru PRAC na aktualizáciu informácií o lieku, ako aj určité všeobecné usmernenie k spracovaniu signálov. Môžete ich nájsť [tu](#) (len v angličtine).

Nový text, ktorý bude pridaný do informácií o lieku, je podčiarknutý. Súčasný text, ktorý bude vypustený, je ~~prečiarknutý~~.

1. Inhibítory 3-hydroxy 3-metylglutaryl koenzým A (HMG-CoA) reduktázy (statíny): atorvastatín; fluvastatín; lovastatín; pitavastatín; pravastatín; rosuvastatín; simvastatín a iné relevantné kombinácie fixných dávok; pravastatín, fenofibrát; simvastatín, fenofibrát – myasténia gravis (EPITT č. 19822)

Platí pre jednozložkové lieky aj lieky s kombináciou fixných dávok príslušných látok.

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú de novo alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očné myasténiu (pozri časť 4.8). [Názov lieku] sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

4.8. Nežiaduce účinky

Poruchy nervového systému

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



Frekvencia „neznáme“: myasténia gravis

Poruchy oka

Frekvencia „neznáme“: očná myasténia

Písomná informácia pre používateľa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete [názov lieku]

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať [názov lieku], obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

Ak máte alebo ste mali myasténiu (ochorenie s celkovou svalovou slabosťou, v niektorých prípadoch vrátane svalov používaných pri dýchaní) alebo očnú myasténiu (ochorenie spôsobujúce svalovú slabosť oka), pretože statíny môžu niekedy toto ochorenie zhoršiť alebo viesť k vzniku myasténie (pozri časť 4).

4. Možné vedľajšie účinky

Nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou:

Myasténia gravis (ochorenie spôsobujúce celkovú svalovú slabosť, v niektorých prípadoch vrátane svalov používaných pri dýchaní).

Očná myasténia (ochorenie spôsobujúce svalovú slabosť oka).

Ak sa u vás vyskytne slabosť v rukách alebo nohách, ktorá sa zhoršuje po obdobiach aktivity, dvojité videnie alebo padanie očných viečok, problémy s prehltaním alebo dýchavičnosť, poraďte sa so svojim lekárom.

2. Dabrafenib; trametinib – hemofagocytová lymfohistiocytóza (EPITT č. 19824)

Tafinlar (dabrafenib) – Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hemofagocytová lymfohistiocytóza

V praxi po uvedení lieku na trh bola pozorovaná hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH) u pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom. Pri podávaní dabrafenibu v kombinácii s trametinibom treba postupovať opatrne. Ak sa HLH potvrdí, podávanie dabrafenibu a trametinibu sa má ukončiť a má sa začať liečba HLH.

4.8. Nežiaduce účinky

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s dabrafenibom zaznamenané v rámci klinických štúdií a dohľadu po uvedení lieku na trh sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách pre dabrafenib v monoterapii (tabuľka 3) a dabrafenib v kombinácii s trametinibom (tabuľka 4).

Nežiaduce reakcie na liek sú uvedené nižšie [...]

Tabuľka 3 – Nežiaduce reakcie hlásené v integrovanej bezpečnostnej populácii pre dabrafenib v monoterapii v štúdiách BRF113683 (BREAK 3), BRF113929 (BREAK MB), BRF113710 (BREAK 2), BRF113220 a BRF112680 (n = 578)

Tabuľka 4 – Nežiaduce reakcie hlásené v integrovanej bezpečnostnej populácii pre dabrafenib v kombinácii s trametinibom v štúdiách MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 a BRF115532 (n=1076)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté	Skvamocelulárny karcinóm kože ^{ab} Papilóm ^{bc}
	Menej časté	Nový primárny melanóm ^{cd}
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť ^{de}
	Zriedkavé	Hemofagocytová lymfohistiocytóza
Poruchy ciev	Veľmi časté	Krvácanie ^{ef}
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha ^{fg}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Erytém ^{gh}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Svalové kŕče ^{hi}

^aBezpečnostný profil z MEK116513 je vo všeobecnosti podobný profilu MEK115306 s týmito výnimkami: 1) Nasledujúce nežiaduce reakcie majú vyššiu kategóriu frekvencie v porovnaní s MEK115306: svalové kŕče (veľmi časté), zlyhanie obličiek a lymfedém (časté), akútne zlyhanie obličiek (menej časté), 2). Nasledujúce nežiaduce reakcie sa vyskytli v prípade MEK116513, ale nie v prípade MEK115306: zlyhanie srdca, dysfunkcia ľavej komory, intersticiálne pľúcne ochorenie (menej časté). 3) V prípade MEK116513 a BRF115532 sa vyskytla nasledujúca nežiaduca reakcia, ktorá sa však nepozorovala v prípade MEK115306 a BRF113928: rabinomyolýza (menej častá)

^{ab} Skvamocelulárny karcinóm kože (cu SCC): SCC, SCC kože, SCC *in situ* (Bowenova choroba) a keratoakantóm

^{bc} Papilóm, kožný papilóm

^{cd} Malígný melanóm, metastatický malígný melanóm a povrchovo sa šíriaci melanóm v III. štádiu

^{de} Vráťane precitlivenosti na liek

^{ef} Krvácanie z rôznych miest vrátane intrakraniálneho krvácania a fatálneho krvácania

^{fg} Bolesť v hornej a dolnej časti brucha

^{gh} Erytém, generalizovaný erytém

^{hi} Svalové kŕče, muskuloskeletálna stuhnutosť

Tafinlar (dabrafenib) – Písomná informácia pre používateľa

2. Čo potrebujete vedieť pred tým, ako užíjete Tafinlar

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si možno budete musieť dávať pozor

Poruchy imunitného systému

Tafinlar v kombinácii s trametinibom môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť stav (hemofagocytovú lymfohistiocytózu čiže HLH), pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty. Príznaky môžu zahŕňať zväčšenú pečeň a/alebo slezinu, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatických uzlín, ťažkosti s dýchaním, tvorbu krvných podliatin, obličkové anomálie a problémy so srdcom. Ak sa u vás vyskytnú viaceré príznaky, napríklad horúčka, opuchnuté lymfatické uzliny, modriny alebo kožná vyrážka, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Možné závažné vedľajšie účinky

Poruchy imunitného systému

Ak sa u vás vyskytnú viaceré príznaky, napríklad horúčka, opuchnuté lymfatické uzliny, modriny alebo kožná vyrážka, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môže to byť prejav stavu, keď imunitný systém vytvára príliš veľa buniek, ktoré bojujú proti infekcii a nazývajú sa histiocyty a lymfocyty, čo môže spôsobovať rôzne príznaky (nazývané hemofagocytová lymfohistiocytóza), pozri časť 2 (frekvencia „zriedkavé“).

Mekinist (trametinib) – Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hemofagocytová lymfohistiocytóza

V praxi po uvedení lieku na trh bola pozorovaná hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH) u pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom. Pri podávaní trametinibu v kombinácii s dabrafenibom treba postupovať opatrne. Ak sa HLH potvrdí, podávanie trametinibu a dabrafenibu sa má ukončiť a má sa začať liečba HLH.

4.8. Nežiaduce účinky

Tabuľka s prehľadom nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s trametinibom zaznamenané v rámci klinických štúdií a dohľadu po uvedení na trh sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách pre trametinib v monoterapii (tabuľka 4) a trametinib v kombinácii s dabrafenibom (tabuľka 5).

Tabuľka 4 – Nežiaduce reakcie ~~hlásené v integrovanej bezpečnostnej populácii pre~~ trametinib v monoterapii ~~(n = 329)~~

Tabuľka 5 – Nežiaduce reakcie ~~hlásené v integrovanej bezpečnostnej populácii pre~~ trametinib v kombinácii s dabrafenibom ~~v štúdiách MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 a BRF115532 (n = 1 076)~~

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté	Skvamocelulárny karcinóm kože ^{ab} Papilóm ^{bc}
	Menej časté	Nový primárny melanóm ^{cd}
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Precitlivenosť ^{de}
	<u>Zriedkavé</u>	<u>Hemofagocytová lymfohistiocytóza</u>

Poruchy ciev	Veľmi časté	Krvácanie ^{ef}
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha ^{fg}
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Erytém ^{gh}
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Svalové kŕče ^{hi}

^aBezpečnostný profil z MEK116513 je vo všeobecnosti podobný profilu MEK115306 s týmito výnimkami: 1) Nasledujúce nežiaduce reakcie majú vyššiu kategóriu frekvencie v porovnaní s MEK115306: svalové kŕče (veľmi časté), zlyhanie obličiek a lymfedém (časté), akútne zlyhanie obličiek (menej časté), 2). Nasledujúce nežiaduce reakcie sa vyskytli v prípade MEK116513, ale nie v prípade MEK115306: zlyhanie srdca, dysfunkcia ľavej komory, intersticiálne pľúcne ochorenie (menej časté). 3) V prípade MEK116513 a BRF115532 sa vyskytla nasledujúca nežiaduca reakcia, ktorá sa však nepozorovala v prípade MEK115306 a BRF113928: rabdomyolýza (menej častá)

^{ab} Skvamocelulárny karcinóm kože (cu SCC): SCC, SCC kože, SCC *in situ* (Bowenova choroba) a keratoakantóm

^{bc} Papilóm, kožný papilóm

^{cd} Malígny melanóm, metastatický malígny melanóm a povrchovo sa šíriaci melanóm v III. štádiu

^{de} Vrátna precitlivenosti na liek

^{ef} Krvácanie z rôznych miest vrátane intrakraniálneho krvácania a fatálneho krvácania

^{fg} Bolesť v hornej a dolnej časti brucha

^{gh} Erytém, generalizovaný erytém

^{hi} Svalové kŕče, muskuloskeletálna stuhnutosť

Mekinist (trametinib) – Písomná informácia pre používateľa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mekinist

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor

Poruchy imunitného systému

Mekinist v kombinácii s dabrafenibom môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť stav (hemofagocytovú lymfohistiocytózu čiže HLH), pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty. Príznaky môžu zahŕňať zväčšenú pečeň a/alebo slezinu, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatických uzlín, ťažkosti s dýchaním, tvorbu krvných podliatin, obličkové anomálie a problémy so srdcom. Ak sa u vás vyskytnú viaceré príznaky, napríklad horúčka, opuchnuté lymfatické uzliny, modriny alebo kožná vyrážka, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Možné závažné vedľajšie účinky

Poruchy imunitného systému

Ak sa u vás vyskytnú viaceré príznaky, napríklad horúčka, opuchnuté lymfatické uzliny, modriny alebo kožná vyrážka, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môže to byť prejav stavu, keď imunitný systém vytvára príliš veľa buniek, ktoré bojujú proti infekcii a nazývajú sa histiocyty a lymfocyty, čo môže spôsobiť rôzne príznaky (nazývané hemofagocytová lymfohistiocytóza), pozri časť 2 (frekvencia „zriedkavé“).

3. Regorafenib – trombotická mikroangiopatia (EPITT č. 19832)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Trombotická mikroangiopatia (TMA)

Užívanie regorafenibu sa spája s trombotickou mikroangiopatiou (TMA) vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) (pozri časť 4.8). Diagnóza TMA sa má zvažovať u pacientov, u ktorých sa prejavuje hemolytická anémia, trombocytopénia, únava, kolísavé neurologické prejavy, porucha funkcie obličiek a horúčka. Liečba liekom Regorafenib sa má u pacientov, u ktorých sa rozvinie TMA, ukončiť, pričom je potrebná rýchla liečba. Po ukončení liečby bolo pozorované zvrátenie účinkov TMA.

4.8. Nežiaduce účinky

Poruchy krvi a lymfatického systému

Trombotická mikroangiopatia (frekvencia „zriedkavé“)

Písomná informácia pre používateľa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek Stivarga

Predtým, ako začnete užívať liek Stivarga, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní lieku Stivarga

- Ak máte alebo ste mali poškodenie najmenších krvných ciev (trombotická mikroangiopatia (TMA)). Ak sa u vás objaví horúčka, únava, podliatiny, krvácanie, opuch, zmätenosť, strata videnia a záchvaty, povedzte to svojmu lekárovi.

4. Možné vedľajšie účinky

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- krvné zrazeniny v malých krvných cievach (trombotická mikroangiopatia)