



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/30773/2023
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Novo besedilo informacij o zdravilu – izvlečki iz priporočil odbora PRAC o signalih

Sprejeto na seji odbora PRAC med 9. in 12. januarjem 2023

Besedilo informacij o zdravilu v tem dokumentu izvira iz dokumenta z naslovom „Priporočila odbora PRAC o signalih“, ki vsebuje celotno besedilo priporočil odbora PRAC za posodobitev informacij o zdravilu in nekatere splošne napotke za obdelavo signalov. Dokument je na voljo [tukaj](#) (samo v angleščini).

Novo besedilo, ki ga je treba dodati v informacije o zdravilu, je podčrtano. Trenutno besedilo, ki ga je treba izbrisati, je ~~prečrtano~~.

1. Zaviralci 3-hidroksi 3-metilglutaril koencim A (HMG-CoA) reduktaze (statini): atorvastatin; fluvastatin; lovastatin; pitavastatin; pravastatin; rosuvastatin; simvastatin in druge ustrezne fiksne kombinacije; pravastatin, fenofibrat; simvastatin, fenofibrat – miastenija gravis (št. EPITT 19822).

To velja za zdravila z eno samo učinkovino in tudi zdravila s fiksno kombinacijo odmerkov zadevnih učinkovin.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila [ime zdravila] prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

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



4.8. Neželeni učinki

Bolezni živčevja

Neznana pogostnost: miastenija gravis

Očesne bolezni

Neznana pogostnost: očesna miastenija

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila [ime zdravila] se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

Če imate ali ste imeli miastenijo (bolezen s splošno oslabelostjo mišic, v nekaterih primerih vključno z mišicami, ki se uporabljajo pri dihanju) ali očesno miastenijo (bolezen, ki povzroča oslabelost očesnih mišic), saj lahko statini včasih poslabšajo stanje ali povzročijo pojav miastenije (glejte poglavje 4).

4. Možni neželeni učinki

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo:

miastenija gravis (bolezen, ki povzroča splošno mišično oslabelost, v nekaterih primerih tudi oslabelost mišic, ki se uporabljajo pri dihanju).

očesna miastenija (bolezen, ki povzroča oslabelost očesnih mišic).

Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas pojavi oslabelost v rokah ali nogah, ki se poslabša po telesni dejavnosti, dvojni vid ali povešene veke, težave pri požiranju ali zasoplost.

2. Dabrafenib; trametinib – hemofagocitna limfohistiocitoza (št. EPITT 19824)

Tafinlar (dabrafenib) – Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hemofagocitna limfohistiocitoza

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom, opazili hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH). Pri uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom je potrebna previdnost. Če je hemofagocitna limfohistiocitoza potrjena, je treba zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom prekiniti in uvesti zdravljenje HLH.

4.8. Neželeni učinki

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, povezani z dabrafenibom, ki so se pokazali v kliničnih študijah in pri spremljanju v obdobju trženja, so prikazani v preglednicah v nadaljevanju, in sicer za monoterapijo z dabrafenibom (preglednica 3) in za dabrafenib v kombinaciji s trametinibom (preglednica 4).

Neželeni učinki zdravila so navedeni v nadaljevanju [...].

Preglednica 3 – Neželeni učinki, o katerih so poročali pri skupini za vrednotenje varnosti zdravila, zdravljeni z dabrafenibom pri monoterapiji z dabrafenibom v študijah BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 in BRF112680 (n = 578)

Preglednica 4 – Neželeni učinki, o katerih so poročali pri skupini za vrednotenje varnosti zdravila, zdravljeni z dabrafenibom pri zdravljenju z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom v študijah MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 in BRF115532 (n = 1076)

Organski sistem	Pogostnost (vse stopnje)	Neželeni učinek
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	pogosti	ploščatocelični karcinom kože ^{ab}
		papilom ^{bc}
	občasni	nov primarni melanom ^{cd}
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost ^{de}
	redki	hemofagocitna limfohistiocitoza
Žilne bolezni	zelo pogosti	krvavitev ^{ef}
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu ^{fg}
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	eritem ^{gh}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišični krči ^{hi}

^aVarnostni profil v študiji MEK116513 je bil večinoma podoben kot v študiji MEK115306 z naslednjimi izjemami: 1. naslednji neželeni učinki so razvrščeni v višjo kategorijo pogostnosti kot v študiji MEK115306: mišični krči (zelo pogosti); odpoved ledvic in limfedem (pogosti); akutna odpoved ledvic (občasni); 2. naslednji neželeni učinki so se pojavljali v študiji MEK116513, niso pa se pojavljali v študiji MEK115306: srčno popuščanje, disfunkcija levega prekata, intersticijska bolezen pljuč (občasni); 3. naslednji neželeni učinek se je pojavljal v študijah MEK116513 in BRF115532, ni pa se pojavljal v študijah MEK115306 in BRF113928: rabdomioliza (občasni).

^{ab} ploščatocelični karcinom kože: ploščatocelični karcinom, ploščatocelični karcinom kože, ploščatocelični karcinom *in situ* (Bowenova bolezen) in keratoakantom

^{bc} papilom, kožni papilom

^{cd} maligni melanom, metastatski maligni melanom in površinsko rastoči melanom v stadiju III

^{de} vključuje preobčutljivost na zdravila

^{ef} krvavitev iz različnih organov, vključno z intrakranialno krvavitvijo in krvavitvijo, ki se konča s smrtjo

^{fg} bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v spodnjem delu trebuha

^{gh} eritem, generaliziran eritem

^{hi} mišični krči, mišičnoskeletna okorelost

Tafinlar (dabrafenib) – Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tafinlar

Stanja, na katera morate morda biti pozorni

Bolezni imunskega sistema

Zdravilo Tafinlar lahko v kombinaciji s trametinibom v redkih primerih povzroči bolezen (hemofagocitno limfohistiocitozo ali HLH), pri kateri imunski sistem izdeluje preveč celic, ki se borijo proti okužbam in se imenujejo histiociiti in limfociti. Simptomi lahko vključujejo povečana jetra in/ali vranico, kožni izpuščaj, povečanje bezgavk, težave z dihanjem, nagnjenost k podplutbam, anomalije ledvic in težave s srcem. Če se pri vas hkrati pojavi več simptomov, kot so povišana telesna temperatura, otekle bezgavke, podplutbe ali kožni izpuščaj, takoj obvestite zdravnika.

4. Možni neželeni učinki

Možni resni neželeni učinki

Bolezni imunskega sistema

Če se pri vas hkrati pojavi več simptomov, kot so povišana telesna temperatura, otekle bezgavke, podplutbe ali kožni izpuščaj, takoj obvestite zdravnika. Lahko je znak bolezni, pri kateri imunski sistem izdeluje preveč celic, ki se borijo proti okužbam in se imenujejo histioci in limfociti, kar lahko povzroči različne simptome (to imenujemo hemofagocitna limfohistiocitoza); glejte poglavje 2 (redka pogostnost).

Mekinist (trametinib) – Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hemofagocitna limfohistiocitoza

V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom, opazili hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH). Pri uporabi trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom je potrebna previdnost. Če je hemofagocitna limfohistiocitoza potrjena, je treba zdravljenje s trametinibom in dabrafenibom prekiniti in uvesti zdravljenje HLH.

4.8. Neželeni učinki

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, povezani s trametinibom, ki so se pokazali v kliničnih študijah in pri spremljanju v obdobju trženja, so prikazani preglednicah v nadaljevanju, in sicer za monoterapijo s trametinibom (preglednica 4) in za trametinib v kombinaciji z dabrafenibom (preglednica 5).

Preglednica 4 – Neželeni učinki, o katerih so poročali pri skupini za vrednotenje varnosti zdravila, zdravljeni s trametinibom v pri monoterapiji s trametinibom (n = 329)

Preglednica 5 – Neželeni učinki, o katerih so poročali pri skupini za vrednotenje varnosti zdravila, zdravljeni s trametinibom pri zdravljenju s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom v študijah MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 in BRF115532 (n = 1 076)

Organski sistem	Pogostnost (vse stopnje)	Neželeni učinek
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	pogosti	ploščatocelični karcinom kože ^{ab} papilom ^{bc}
	občasni	nov primarni melanom ^{cd}
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost ^{de}
	redki	hemofagocitna limfohistiocitoza
Žilne bolezni	zelo pogosti	krvavitev ^{ef}
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bolečine v trebuhu ^{fg}
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	eritem ^{gh}
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišični krči ^{hi}

^aVarnostni profil v študiji MEK116513 je bil večinoma podoben kot v študiji MEK115306 z naslednjimi izjemami: 1. naslednji neželeni učinki so razvrščeni v višjo kategorijo pogostnosti kot v študiji MEK115306: mišični krči (zelo pogosti); odpoved ledvic in limfedem (pogosti); akutna odpoved ledvic

(občasni); 2. naslednji neželeni učinki so se pojavljali v študiji MEK116513, niso pa se pojavljali v študiji MEK115306: srčno popuščanje, disfunkcija levega prekata, intersticijska bolezen pljuč (občasni). 3. naslednji neželeni učinek se je pojavljal v študijah MEK116513 in BRF115532, ni pa se pojavljal v študijah MEK115306 in BRF113928: rabdomioliza (občasni).

^{ab} ploščatocelični karcinom kože: ploščatocelični karcinom, ploščatocelični karcinom kože, ploščatocelični karcinom *in situ* (Bowenova bolezen) in keratoakantom

^{bc} papilom, kožni papilom

^{cd} maligni melanom, metastatski maligni melanom in površinsko rastoči melanom v stadiju III

^{de} vključuje preobčutljivost na zdravila

^{ef} krvavitev iz različnih organov, vključno z intrakranialno krvavitvijo in krvavitvijo, ki se konča s smrtjo

^{fg} bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v spodnjem delu trebuha

^{gh} eritem, generaliziran eritem

^{hi} mišični krči, mišičnoskeletna okorelost

Mekinist (trametinib) – Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mekinist

Stanja, na katera morate biti pozorni

Bolezni imunskega sistema

Zdravilo Mekinist lahko v kombinaciji z dabrafenibom v redkih primerih povzroči bolezen (hemofagocitno limfohistiocitozo ali HLH), pri kateri imunski sistem izdeluje preveč celic, ki se borijo proti okužbam in se imenujejo histioci in limfociti. Simptomi lahko vključujejo povečana jetra in/ali vranico, kožni izpuščaj, povečanje bezgavk, težave z dihanjem, nagnjenost k podplutbam, anomalije ledvic in težave s srcem. Če se pri vas hkrati pojavi več simptomov, kot so povišana telesna temperatura, otekle bezgavke, podplutbe ali kožni izpuščaj, takoj obvestite zdravnika.

4. Možni neželeni učinki

Možni resni neželeni učinki

Bolezni imunskega sistema

Če se pri vas hkrati pojavi več simptomov, kot so povišana telesna temperatura, otekle bezgavke, podplutbe ali kožni izpuščaj, takoj obvestite zdravnika. Lahko je znak bolezni, pri kateri imunski sistem izdeluje preveč celic, ki se borijo proti okužbam in se imenujejo histioci in limfociti, kar lahko povzroči različne simptome (to imenujemo hemofagocitna limfohistiocitoza); glejte poglavje 2 (redka pogostnost).

3. Regorafenib – trombotična mikroangiopatija (št. EPITT 19832)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Z uporabo regorafeniba je povezana trombotična mikroangiopatija (TMA), vključno s trombotično trombocitopenično purpuro (TTP) (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s hemolitično anemijo, trombocitopenijo, utrujenostjo, spremenljivimi nevrološkimi manifestacijami, ledvično okvaro in

povišano telesno temperaturo je treba razmisliti o diagnozi trombotične mikroangiopatije. Pri bolnikih, pri katerih se razvije trombotična mikroangiopatija, je treba zdravljenje z regorafenibom prekiniti in uvesti takojšnje zdravljenje. Po prekinitvi zdravljenja so opazili reverzibilnost opaženih učinkov TMA.

4.8. Neželeni učinki

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Trombotična mikroangiopatija (pogostnost redka)

Navodilo za uporabo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Stivarga

Pred začetkom jemanja zdravila Stivarga se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Stivarga

- Če imate ali ste imeli poškodbo najmanjših krvnih žil (trombotična mikroangiopatija (TMA)). Če se pri vas pojavijo povišana telesna temperatura, utrujenost, podplutbe, krvavitve, otekanje, zmedenost, izguba vida in epileptični napadi, o tem obvestite zdravnika.

4. Možni neželeni učinki

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

- krvni strdki v majhnih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija)