



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/30762/2023  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Novi tekst informacija o lijeku – izvadci iz preporuka PRAC-a vezanih uz signale

Usvojeno na sjednici PRAC-a održanoj od 9. do 12. siječnja 2023.

Tekst informacija o lijeku u ovom dokumentu preuzet je iz dokumenta naziva „Preporuke PRAC-a vezane uz signale” koji sadrži cijeli tekst preporuka PRAC-a kojim se ažuriraju informacije o lijeku, kao i neke opće smjernice o upravljanju signalima. Dokument je dostupan [ovdje](#) (samo na engleskom jeziku).

Novi tekst koji se dodaje informacijama o lijeku je podcrtan. Postojeći tekst koji treba obrisati je ~~precrtan~~.

### **1. Inhibitori reduktaze 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzima A (HMG-CoA) (statini): atorvastatin; fluvastatin; lovastatin; pitavastatin; pravastatin; rosuvastatin; simvastatin i druge relevantne fiksne kombinacije doza; pravastatin, fenofibrat; simvastatin, fenofibrat – miastenija gravis (EPITT br. 19822)**

*To se odnosi i na lijekove s jednim sastojkom i na lijekove s fiksnom kombinacijom doza u pogledu predmetnih tvari.*

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

##### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka [naziv lijeka] potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

<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 Nuspojave

Poremećaji živčanog sustava

Učestalost nepoznata: Miastenija gravis

Poremećaji oka

Učestalost nepoznata: Okularna miastenija

#### Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete [naziv lijeka]:

Ako imate ili ste imali miasteniju (bolest s općom slabosti mišića, uključujući u nekim slučajevima mišiće koji se koriste pri disanju) ili okularnu miasteniju (bolest koja uzrokuje slabost očnog mišića) jer statini ponekad mogu pogoršati stanje ili dovesti do pojave miastenije (vidjeti dio 4.).

4. Moguće nuspojave

Nuspojave s učestalošću „nepoznato“:

miastenija gravis (bolest koja uzrokuje opću slabost mišića, uključujući u nekim slučajevima mišiće koji se koriste pri disanju)

okularna miastenija (bolest koja uzrokuje slabost očnog mišića).

Obratite se svojem liječniku ako primijetite slabost u rukama ili nogama koja se pogoršava nakon razdoblja aktivnosti, dvostruku sliku ili spuštanje očnih kapaka, otežano gutanje ili nedostatak zraka.

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

#### Tafinlar (dabrafenib) – Sažetak opisa svojstava lijeka

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hemofagocitna limfohistiocitoza

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) u bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom. Potreban je oprez kod primjene dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom. Ako se potvrdi HLH, potrebno je prekinuti terapiju dabrafenibom i trametinibom te započeti liječenje HLH-a.

4.8 Nuspojave

Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s dabrafenibom zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablici u nastavku za monoterapiju dabrafenibom (tablica 3) i za dabrafenib u kombinaciji s trametinibom (tablica 4).

Nuspojave lijeka navedene su u nastavku [...]

Tablica 3 – Nuspojave zabilježene u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost kod monoterapije dabrafenibom u ispitivanjima BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 i BRF112680 (n=578)

Tablica 4 – Nuspojave zabilježene u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost za dabrafenib u kombinaciji s trametinibom u ispitivanjima MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 i BRF115532 (n=1076)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost (svi stupnjevi)	Nuspojave
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	često	planocelularni karcinom kože <sup>ab</sup> papilom <sup>bc</sup>
	manje često	novi primarni melanom <sup>cd</sup>
Poremećaji imunskog sustava	manje često	preosjetljivost <sup>de</sup>
	rijetko	hemofagocitna limfocitocitoza
Krvožilni poremećaji	vrlo često	krvarenje <sup>ef</sup>
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu <sup>fg</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	eritem <sup>gh</sup>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	spazam mišića <sup>hi</sup>

<sup>a</sup>Sigurnosni profil iz ispitivanja MEK116513 je općenito sličan onome iz MEK115306 sa sljedećim iznimkama: 1) Sljedeće nuspojave lijeka imaju veću učestalost u usporedbi s MEK115306: spazam mišića (vrlo često); zatajenje bubrega i limfedem (često); akutno zatajenje bubrega (manje često); 2) Sljedeće nuspojave su se pojavile u MEK116513, ali ne u MEK115306: zatajenje srca, disfunkcija lijeve klijetke, intersticijska bolest pluća (manje često). 3) Sljedeća nuspojava se pojavila u MEK116513 i BRF115532, ali ne u MEK115306 i BRF113928: rabdomioliza (manje često)

<sup>ab</sup> Planocelularni karcinom kože (cuSCC): SCC, SCC kože, SCC *in situ* (Bowenova bolest) i keratoakantom

<sup>bc</sup> Papilom, kožni papilom

<sup>cd</sup> Maligni melanom, metastatski maligni melanom i površinsko šireći melanom stadija III

<sup>de</sup> Uključuje preosjetljivost na lijek

<sup>ef</sup> Krvarenje iz raznih mjesta, uključujući intrakranijalno krvarenje i smrtonosno krvarenje

<sup>fg</sup> Bol u gornjem dijelu abdomena i bol u donjem dijelu abdomena

<sup>gh</sup> Eritem, generalizirani eritem

<sup>hi</sup> spazam mišića, ukočenost mišićno-koštanog sustava

## Tafinlar (dabrafenib) – Uputa o lijeku

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tafinlar

Stanja na koja trebate paziti

#### Poremećaji imunskog sustava

Tafinlar u kombinaciji s trametinibom u rijetkim slučajevima može uzrokovati stanje (hemofagocitnu limfocitocitozu ili HLH) u kojem imunski sustav proizvodi previše histiocita i limfocita (stanica koje sudjeluju u borbi protiv infekcija). Simptomi mogu uključivati povećanu jetru i/ili slezenu, kožni osip, povećane limfne čvorove, probleme s disanjem, lako stvaranje modrica, poremećaj rada bubrega i

probleme sa srcem. Odmah obavijestite svojeg liječnika ako Vam se istodobno pojavi više simptoma kao što su vrućica, otečene limfne žlijezde, modrice ili kožni osip.

#### 4. Moguće nuspojave

Moguće ozbiljne nuspojave

##### Poremećaji imunskog sustava

Ako Vam se istodobno pojavi više simptoma kao što su vrućica, otečene limfne žlijezde, modrice ili kožni osip, o tome odmah obavijestite svojeg liječnika. To može biti znak stanja u kojem imunski sustav proizvodi previše histiocita i limfocita (stanice koje sudjeluju u borbi protiv infekcija), koje može uzrokovati različite simptome (tzv. hemofagocitna limfohistiocitoza), pogledajte dio 2. (rijetka učestalost).

### **Mekinist (trametinib) – Sažetak opisa svojstava lijeka**

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Hemofagocitna limfohistiocitoza

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) u bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom. Potreban je oprez kod primjene trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom. Ako se potvrdi HLH, potrebno je prekinuti terapiju trametinibom i dabrafenibom te započeti liječenje HLH-a.

#### 4.8 Nuspojave

Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s trametinibom zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablici u nastavku za monoterapiju trametinibom (tablica 4) i za trametinib u kombinaciji s dabrafenibom (tablica 5).

Tablica 4 – Nuspojave zabilježene u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost kod monoterapije trametinibom (n=329)

Tablica 5 – Nuspojave zabilježene u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost za trametinib u kombinaciji s dabrafenibom u ispitivanjima MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 i BRF115532 (n=1076)

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost (svi stupnjevi)</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	često	planocelularni karcinom kože <sup>ab</sup> papilom <sup>bc</sup>
	manje često	novi primarni melanom <sup>cd</sup>
<b>Poremećaji imunskog sustava</b>	manje često	preosjetljivost <sup>de</sup>
	rijetko	hemofagocitna limfohistiocitoza

<b>Krvožilni poremećaji</b>	vrlo često	krvarenje <sup>ef</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	vrlo često	bol u abdomenu <sup>fg</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	vrlo često	eritem <sup>gh</sup>
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	vrlo često	spazam mišića <sup>hi</sup>

<sup>a</sup> Sigurnosni profil iz ispitivanja MEK116513 je općenito sličan onome iz MEK115306 sa sljedećim iznimkama: 1) Sljedeće nuspojave lijeka imaju veću učestalost u usporedbi s MEK115306: spazam mišića (vrlo često); zatajenje bubrega i limfedem (često); akutno zatajenje bubrega (manje često); 2) Sljedeće nuspojave su se pojavile u MEK116513, ali ne u MEK115306: zatajenje srca, disfunkcija lijeve klijetke, intersticijska bolest pluća (manje često). 3) Sljedeća nuspojava se pojavila u MEK116513 i BRF115532, ali ne u MEK115306 i BRF113928: rabdomioliza (manje često)

<sup>ab</sup> Planocelularni karcinom kože (cuSCC): SCC, SCC kože, SCC *in situ* (Bowenova bolest) i keratoakantom

<sup>bc</sup> Papilom, kožni papilom

<sup>cd</sup> Maligni melanom, metastatski maligni melanom i površinsko šireći melanom stadija III

<sup>de</sup> Uključuje preosjetljivost na lijek

<sup>ef</sup> Krvarenje iz raznih mjesta, uključujući intrakranijalno krvarenje i smrtonosno krvarenje

<sup>fg</sup> Bol u gornjem dijelu abdomena i bol u donjem dijelu abdomena

<sup>gh</sup> Eritem, generalizirani eritem

<sup>hi</sup> spazam mišića, ukočenost mišićno-koštanog sustava

## Mekinist (trametinib) – Uputa o lijeku

### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Mekinist

Stanja na koja trebate paziti

#### Poremećaji imunskog sustava

Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom u rijetkim slučajevima može uzrokovati stanje (hemofagocitnu limfohistiocitozu ili HLH) u kojem imunski sustav proizvodi previše histiocita i limfocita (stanica koje sudjeluju u borbi protiv infekcija). Simptomi mogu uključivati povećanu jetru i/ili slezenu, kožni osip, povećanje limfnih čvorova, probleme s disanjem, lako stvaranje modrica, poremećaj rada bubrega i probleme sa srcem. Odmah obavijestite svojeg liječnika ako Vam se istodobno pojavi više simptoma kao što su vrućica, otečene limfne žlijezde, modrice ili kožni osip.

### 4. Moguće nuspojave

Moguće ozbiljne nuspojave

#### Poremećaji imunskog sustava

Ako Vam se istodobno pojavi više simptoma kao što su vrućica, otečene limfne žlijezde, modrice ili kožni osip, o tome odmah obavijestite svojeg liječnika. To može biti znak stanja u kojem imunski sustav proizvodi previše histiocita i limfocita (stanice koje sudjeluju u borbi protiv infekcija), koje može uzrokovati različite simptome (tzv. hemofagocitna limfohistiocitoza), pogledajte dio 2. (rijetka učestalost).

### **3. Regorafenib – trombotička mikroangiopatija (EPITT br. 19832)**

#### **Sažetak opisa svojstava lijeka**

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Trombotička mikroangiopatija (TMA), uključujući trombotičku trombocitopeničnu purpuru (TTP), povezana je s primjenom regorafeniba (vidjeti dio 4.8). Dijagnozu TMA-a treba razmotriti u bolesnika koji imaju hemolitičku anemiju, trombocitopeniju, umor, promjenjivu neurološku manifestaciju, oštećenje funkcije bubrega i vrućicu. Terapiju regorafenibom treba prekinuti u bolesnika koji razvijaju TMA te je potrebno hitno liječenje. Opaženo je povlačenje učinaka TMA-a nakon prekida liječenja.

#### 4.8 Nuspojave

Poremećaji krvi i limfnog sustava

trombotička mikroangiopatija (učestalost „rijetko“)

#### **Uputa o lijeku**

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Stivarga

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Stivarga.

Budite posebno oprezni s lijekom Stivarga

- Ako imate ili ste imali oštećenje najmanjih krvnih žila (trombotička mikroangiopatija (TMA)). Obavijestite svojeg liječnika ako primijetite vrućicu, umor, pojavu modrica, krvarenje, oticanje, smetenost, gubitak vida i napadaje.

#### 4. Moguće nuspojave

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 korisnika):

- krvni ugrušci u malim krvnim žilama (trombotička mikroangiopatija)