



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/30777/2023
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń

Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 9–12 stycznia 2023 r.

Treść informacji o produkcie, zawarta w niniejszym dokumencie, pochodzi z dokumentu zatytułowanego „Zalecenia PRAC dotyczące zgłoszeń”, zawierającego pełną treść zaleceń PRAC dotyczących aktualizacji informacji o produkcie, a także pewne ogólne wskazówki dotyczące zgłoszeń. Dokument jest dostępny [tutaj](#) (wyłącznie w języku angielskim).

Nowy tekst, który ma być dodany do informacji o produkcie, jest podkreślony. Bieżący tekst, który ma zostać usunięty, jest ~~przekreślony~~.

1. Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) (statyny): atorwastatyna; fluwastatyna; lowastatyna; pitawastatyna; prawastatyna; rozuwastatyna; symwastatyna i inne istotne skojarzenia ustalonych dawek; prawastatyna, fenofibrat; symwastatyna, fenofibrat – miastenia (EPITT nr 19822)

Dotyczy to zarówno produktów złożonych zawierających jeden składnik, jak i produktów złożonych zawierających ustalone dawki tych substancji.

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenie *de novo* lub nasilają już występującą miastenie lub miastenie oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu [nazwa własna]. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

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



4.8. Działania niepożądane

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: miastenia

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: miastenia oczna

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku [nazwa własna]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem stosowania leku [nazwa własna]

Jeśli u pacjenta występuje lub występowała miastenia (choroba powodująca ogólne osłabienie mięśni, w tym w niektórych przypadkach mięśni biorących udział w oddychaniu) lub miastenia oczna (choroba powodująca osłabienie mięśni oka), ponieważ statyny mogą czasami nasilać objawy choroby lub prowadzić do wystąpienia miastenii (patrz punkt 4).

4. Możliwe działania niepożądane

Działania niepożądane występujące z częstością nieznaną:

Miastenia (choroba powodująca ogólne osłabienie mięśni, w tym w niektórych przypadkach mięśni biorących udział w oddychaniu).

Miastenia oczna (choroba powodująca osłabienie mięśni oka).

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli u pacjenta występuje osłabienie rąk lub nóg, nasilające się po okresach aktywności, podwójne widzenie lub opadanie powiek, trudności z połykaniem lub duszności.

2. Dabrafenib; trametynib – limfohistiocytoza hemofagocytarna (nr EPITT 19824)

Tafinlar (dabrafenib) – Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Limfohistiocytoza hemofagocytarna

Doświadczenia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że u pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem obserwowano limfohistiocytozę hemofagocytarną (HLH, ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis). Należy zachować ostrożność podczas podawania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem. Jeśli potwierdzi się HLH, należy przerwać podawanie dabrafenibu i trametynibu oraz rozpocząć leczenie HLH.

4.8. Działania niepożądane

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z dabrafenibem, obserwowane w badaniach klinicznych i w ramach nadzoru w okresie po wprowadzeniu do obrotu, przedstawiono w poniższej tabeli w odniesieniu do dabrafenibu w monoterapii (Tabela 3) i dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem (Tabela 4).

Poniżej wymieniono działania niepożądane leku [...]

Tabela 3 – Działania niepożądane zgłaszane w zintegrowanej populacji do spraw bezpieczeństwa dabrafenibu w monoterapii w badaniach BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 i BRF112680 (n=578)

Tabela 4 – Działania niepożądane zgłaszane w zintegrowanej populacji do spraw bezpieczeństwa dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem w badaniach MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 i BRF115532 (n=1076)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak płaskonabłonkowy skóry ^{ab}
	Niezbyt często	Brodawczak ^{bc}
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nowy pierwotny czerniak ^{cd}
	Rzadko	Nadwrażliwość ^{de}
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok ^{ef}
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha ^{fg}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Rumień ^{gh}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Skurcze mięśni ^{hi}

^aProfil bezpieczeństwa w badaniu MEK116513 jest zasadniczo podobny do profilu w badaniu MEK115306 z następującymi wyjątkami: 1) Następujące działania niepożądane mają wyższą częstość niż w badaniu MEK115306: skurcz mięśni (bardzo często); niewydolność nerek i limfopenia (często); ostra niewydolność nerek (niezbyt często); 2) Następujące działania niepożądane wystąpiły w badaniu MEK116513, ale nie w badaniu MEK115306: niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, śródmiąższowa choroba płuc (niezbyt często). 3) Następujące działanie niepożądane wystąpiło w badaniach MEK116513 i BRF115532, ale nie w badaniach MEK115306 i BRF113928: rhabdomyoliza (niezbyt często)

^{ab} Rak płaskonabłonkowy skóry (cu SCC): SCC, SCC skóry, SCC *in situ* (choroba Bowena) i rogowiak kolczystokomórkowy

^{bc} Brodawczak, brodawczak skóry

^{cd} Czerniak złośliwy, czerniak złośliwy z przerzutami i powierzchowny szerzący się czerniak w III stadium zaawansowania

^{de} W tym nadwrażliwość na lek

^{ef} Krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie wewnątrzczaszkowe i krwawienie ze skutkiem śmiertelnym

^{fg} Ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu

^{gh} Rumień, rumień uogólniony

^{hi} Skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa

Tafinlar (dabrafenib) – Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tafinlar

Objawy, na które należy zwrócić uwagę

Zaburzenia układu immunologicznego

Tafinlar w skojarzeniu z trametynibem może rzadko powodować chorobę (limfohistiocytozę hemofagocytarną czyli HLH), w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, zwanych histiocytami i limfocytami. Objawy choroby mogą obejmować powiększoną wątrobę i (lub) śledzionę, wysypkę skórna, powiększone węzły chłonne, trudności z oddychaniem, łatwe powstawanie siniaków, zaburzenia czynności nerek i problemy z sercem. Jeśli u pacjenta wystąpi wiele z objawów takich, jak gorączka, obrzęk węzłów chłonnych, zasinienie lub wysypka skórna, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Możliwe ciężkie działania niepożądane

Zaburzenia układu immunologicznego

Jeśli jednocześnie wystąpi wiele takich objawów, jak gorączka, obrzęk węzłów chłonnych, zasinienie lub wysypka skórna, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Może to być objawem choroby, w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami, co może powodować wystąpienie różnych objawów (tzw. limfohistiocytoza hemofagocytarna), patrz punkt 2 (częstość występowania: rzadko).

Mekinist (trametynib) – Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Limfohistiocytoza hemofagocytarna

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem obserwowano limfohistiocytozę hemofagocytarną (HLH, ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis). Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem. Jeśli potwierdzi się HLH, należy przerwać podawanie trametynibu i dabrafenibu oraz rozpocząć leczenie HLH.

4.8. Działania niepożądane

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z trametynibem, obserwowane w badaniach klinicznych i w ramach nadzoru w okresie po wprowadzeniu do obrotu, przedstawiono w poniższej tabeli w odniesieniu do trametynibu w monoterapii (Tabela 4) oraz trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem (Tabela 5).

Tabela 4 – Działania niepożądane zgłaszane w zintegrowanej populacji do spraw bezpieczeństwa trametynibu w monoterapii (n=329)

Tabela 5 – Działania niepożądane zgłaszane w zintegrowanej populacji do spraw bezpieczeństwa trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 i BRF115532 (n=1 076)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak płaskonabłonkowy skóry ^{ab} Brodawczak ^{bc}
	Niezbyt często	Nowy pierwotny czerniak ^{cd}
	Niezbyt często	Nadwrażliwość ^{de}
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u>	<u>Limfohistiocytoza hemofagocytarna</u>

Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok ^{ef}
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha ^{fg}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Rumień ^{gh}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Skurcze mięśni ^{hi}

^aProfil bezpieczeństwa w badaniu MEK116513 jest zasadniczo podobny do profilu w badaniu MEK115306 z następującymi wyjątkami: 1) Następujące działania niepożądane mają wyższą częstość niż w badaniu MEK115306: skurcz mięśni (bardzo często); niewydolność nerek i limfopenia (często); ostra niewydolność nerek (niezbyt często); 2) Następujące działania niepożądane wystąpiły w badaniu MEK116513, ale nie w badaniu MEK115306: niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, śródmiąższowa choroba płuc (niezbyt często). 3) Następujące działanie niepożądane wystąpiło w badaniach MEK116513 i BRF115532, ale nie w badaniach MEK115306 i BRF113928: rhabdomyoliza (niezbyt często)

^{ab} Rak płaskonabłonkowy skóry (cu SCC): SCC, SCC skóry, SCC *in situ* (choroba Bowena) i rogowiak kolczystokomórkowy

^{b^e} Brodawczak, brodawczak skóry

^{cd} Czerniak złośliwy, czerniak złośliwy z przerzutami i powierzchowny szerzący się czerniak w III stadium zaawansowania

^{de} W tym nadwrażliwość na lek

^{ef} Krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie wewnątrzczaszkowe i krwawienie ze skutkiem śmiertelnym

^{fg} Ból w nadbrzuszu i ból w podbrzuszu

^{gh} Rumień, rumień uogólniony

^{hi} Skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa

Mekinist (trametynib) – Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mekinist

Objawy, na które należy zwrócić uwagę

Zaburzenia układu immunologicznego

Mekinist w skojarzeniu z dabrafenibem może rzadko powodować chorobę (limfohistiocytozę hemofagocytarną czyli HLH), w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, zwanych histiocytami i limfocytami. Objawy choroby mogą obejmować powiększoną wątrobę i (lub) śledzionę, wysypkę skórna, powiększone węzły chłonne, trudności z oddychaniem, łatwe powstawanie siniaków, zaburzenia czynności nerek i problemy z sercem. Jeśli jednocześnie wystąpi wielu takich objawów, jak gorączka, obrzęk węzłów chłonnych, zasinienie lub wysypka skórna, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Możliwe ciężkie działania niepożądane

Zaburzenia układu immunologicznego

Jeśli jednocześnie wystąpi wiele takich objawów, jak gorączka, obrzęk węzłów chłonnych, zasinienie lub wysypka skórna, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Może to być objawem choroby, w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami, co może powodować występowanie różnych objawów (tzw. limfohistiocytoza hemofagocytarna), patrz punkt 2 (częstość występowania: rzadko).

3. Regorafenib – mikroangiopatia zakrzepowa (EPITT nr 19832)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Mikroangiopatia zakrzepowa (TMA)

Mikroangiopatia zakrzepowa (TMA, ang. thrombotic microangiopathy), w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP, ang. thrombotic thrombocytopenic purpura), jest związana ze stosowaniem regorafenibu (patrz punkt 4.8). Rozpoznanie TMA należy uwzględnić u pacjentów z niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, zmęczeniem, zmiennymi objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek i gorączką. Leczenie regorafenibem należy przerwać u pacjentów, u których rozwinie się TMA i konieczne jest natychmiastowe leczenie. Po przerwaniu leczenia zaobserwowano ustąpienie skutków TMA.

4.8. Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego

Mikroangiopatia zakrzepowa (częstość rzadka)

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Stivarga

Należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Stivarga.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując lek Stivarga

- jeśli u pacjenta występują lub występowały uszkodzenia najmniejszych naczyń krwionośnych [mikroangiopatia zakrzepowa (TMA)]. Jeśli u pacjenta wystąpi: gorączka, znużenie, zmęczenie, siniaki, krwawienie, obrzęk, dezorientacja, utrata wzroku i drgawki, należy o tym poinformować lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 1000 pacjentów):

- zakrzepy krwi w drobnych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa)