



6 February 2023<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/30767/2023  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Νέα διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος - Αποσπάσματα από τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις ενδείξεις

Εγκρίθηκαν κατά τη συνεδρίαση της PRAC στις 9-12 Ιανουαρίου 2023

Η διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος στο παρόν έγγραφο προέρχεται από το έγγραφο με τίτλο «Συστάσεις της PRAC σχετικά με τις ενδείξεις», το οποίο περιέχει ολόκληρο το κείμενο των συστάσεων της PRAC σχετικά με την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος, καθώς και ορισμένες γενικές οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό των ενδείξεων. Διατίθεται [εδώ](#) (μόνο στην αγγλική γλώσσα).

Το νέο κείμενο που προστίθεται στις πληροφορίες του προϊόντος είναι υπογραμμισμένο. Το υφιστάμενο κείμενο που διαγράφεται επισημαίνεται με διακριτή γραφή.

### **1. αναστολείς της αναγωγής του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλικού συνενζύμου A (HMG-CoA) (στατίνες): ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, λοβαστατίνη, πιταβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη και άλλοι σχετικοί συνδυασμοί σταθερής δόσης, πραβαστατίνη, φenoφιβράτη, σιμβαστατίνη, φenoφιβράτη – μυσσθένεια gravis (EPITT αριθ. 19822)**

*Αυτό ισχύει τόσο για τα προϊόντα ενός συστατικού όσο και για τα προϊόντα συνδυασμού σταθερής δόσης των εν λόγω ουσιών.*

#### **Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε λίγες περιπτώσεις έχει αναφερθεί ότι οι στατίνες προκαλούν εκ νέου (de novo) ή επιδεινώνουν προϋπάρχουσα μυσσθένεια gravis ή οφθαλμική μυσσθένεια (βλ. παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση

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



επιδείνωσης των συμπτωμάτων, η χορήγηση του [ονομασία προϊόντος] πρέπει να διακόπτεται. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υποτροπής κατά την (επανα-)χορήγηση της ίδιας ή διαφορετικής στατίνης.

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνότητα μη γνωστή: Μυασθένεια gravis

Οφθαλμικές διαταραχές

Συχνότητα μη γνωστή: Μυασθένεια των οφθαλμών

### **Φύλλο οδηγιών χρήσης**

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [ονομασία προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το [ονομασία προϊόντος]:

εάν πάσχετε ή έχετε ιστορικό μυασθένειας (νόσο με γενική μυϊκή αδυναμία, περιλαμβανομένων σε ορισμένες περιπτώσεις μυών που χρησιμοποιούνται κατά την αναπνοή), ή οφθαλμική μυασθένεια (νόσο που προκαλεί μυϊκή αδυναμία των οφθαλμών) καθώς οι στατίνες μπορεί ορισμένες φορές να επιδεινώσουν την κατάσταση ή να οδηγήσουν στην εμφάνιση μυασθένειας (βλ. παράγραφο 4).

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ανεπιθύμητες ενέργειες με ένδειξη συχνότητας «μη γνωστή»:

Μυασθένεια gravis (νόσος που προκαλεί γενική μυϊκή αδυναμία, περιλαμβανομένων σε ορισμένες περιπτώσεις μυών που χρησιμοποιούνται κατά την αναπνοή).

Οφθαλμική μυασθένεια (νόσος που προκαλεί μυϊκή αδυναμία των οφθαλμών).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε αδυναμία στα χέρια ή τα πόδια σας η οποία επιδεινώνεται μετά από περιόδους δραστηριότητας, διπλή όραση ή ατονία των βλεφάρων σας, δυσκολία στην κατάποση ή δυσκολία στην αναπνοή.

## **2. Dabrafenib, trametinib – Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση (EPITT αριθ. 19824)**

### **Tafinlar (dabrafenib) - Περιληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

#### 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση

Με βάση τη μετεγκριτική εμπειρία, έχει παρατηρηθεί αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση (HLH) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του dabrafenib/dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib. Εάν επιβεβαιωθεί η HLH, η

χορήγηση dabrafenib και trametinib πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η φαρμακευτική αγωγή για την ΗΛΗ.

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το dabrafenib, οι οποίες προέκυψαν από κλινικές μελέτες και από τη μετεγκριτική παρακολούθηση, παρατίθενται υπό μορφή πίνακα ακολούθως για τη μονοθεραπεία με dabrafenib (Πίνακας 3) και το dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib (Πίνακας 4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται παρακάτω [...]

Πίνακας 3 - Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας της μονοθεραπείας με dabrafenib στις μελέτες BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 και BRF112680 (n=578)

Πίνακας 4 - Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας του dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib στις μελέτες MEK115306, MEK116513<sup>α</sup>, BRF113928 και BRF115532 (n=1.076)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Καλοήγη, κακοήγη και μη προσδιορισμένα νεοπλάσματα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Συχνές	Δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα <sup>αβ</sup> Θήλωμα <sup>βγ</sup>
	Όχι συχνές	Νέο πρωτοπαθές μελάνωμα <sup>αδ</sup>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία <sup>αε</sup>
	Σπάνιες	Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αιμορραγία <sup>εστ</sup>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος <sup>στζ</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Ερύθημα <sup>ζη</sup>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυϊκοί σπασμοί <sup>ια</sup>

<sup>α</sup>Η εικόνα ασφάλειας από τη μελέτη MEK116513 είναι γενικά παρόμοια με αυτήν της μελέτης MEK115306 με τις ακόλουθες εξαιρέσεις: 1) Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν υψηλότερη κατηγορία συχνότητας σε σύγκριση με τη MEK115306: μυϊκοί σπασμοί (πολύ συχνές), νεφρική ανεπάρκεια και λεμφοειδίδημα (συχνές), οξεία νεφρική ανεπάρκεια (όχι συχνές), 2) Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στη MEK116513 αλλά όχι στη MEK115306: καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, διάμεση πνευμονοπάθεια (όχι συχνές). 3) Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίστηκε στη MEK116513 και τη BRF115532, αλλά όχι στη MEK115306 και τη BRF113928: ραβδομύλυση (όχι συχνή)

- <sup>αβ</sup> Δερματικό καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων (cu SCC): SCC, SCC του δέρματος, SCC *in situ* (νόσος του Bowen) και κερατοακάνθωμα
- <sup>βγ</sup> Θήλωμα, θήλωμα του δέρματος
- <sup>γδ</sup> Κακόηθες μελάνωμα, μεταστατικό κακόηθες μελάνωμα και επιπολής εξαπλούμενο μελάνωμα Σταδίου III
- <sup>δε</sup> Περιλαμβάνει την υπερευαισθησία στο φάρμακο
- <sup>εστ</sup> Αιμορραγία από διάφορες περιοχές, συμπεριλαμβανομένης της ενδοκρανιακής αιμορραγίας και μοιραίας αιμορραγίας
- <sup>στζ</sup> Άλγος άνω κοιλίας και άλγος κάτω κοιλίας
- <sup>ζη</sup> Ερύθημα, γενικευμένο ερύθημα
- <sup>ηθ</sup> Μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετική δυσκαμψία

## **Tafinlar (dabrafenib) - Φύλλο οδηγιών χρήσης**

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tafinlar

Καταστάσεις για τις οποίες πιθανώς πρέπει να επαγρυπνείτε

### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Η λήψη του Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib ενδέχεται σε σπάνιες περιπτώσεις να προκαλέσει μια πάθηση (αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση ή HLH) κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει υπερβολικά πολλά κύτταρα καταπολέμησης των λοιμώξεων, που ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν διόγκωση του ήπατος ή/και του σπληνός, δερματικό εξάνθημα, διόγκωση λεμφαδένων, αναπνευστικά προβλήματα, εύκολη ανάπτυξη μώλωπισμών, νεφρικές ανωμαλίες και καρδιακά προβλήματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε πολλαπλά συμπτώματα, όπως πυρετό, διογκωμένους λεμφαδένες, μώλωπες ή δερματικό εξάνθημα, ταυτόχρονα.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Εάν εμφανίσετε πολλαπλά συμπτώματα, όπως πυρετό, διογκωμένους λεμφαδένες, μώλωπες ή δερματικό εξάνθημα, ταυτόχρονα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ενδέχεται να αποτελούν ένδειξη πάθησης κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει υπερβολικά πολλά κύτταρα καταπολέμησης των λοιμώξεων, που ονομάζονται ιστιοκύτταρα και λεμφοκύτταρα και η οποία ενδέχεται να προκαλέσει ποικίλα συμπτώματα (ονομάζεται αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση), βλ. ενότητα 2 (συχνότητα «σπάνια»).

## **Mekinist (trametinib) - Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

### Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση

Με βάση τη μετεγκριτική εμπειρία, έχει παρατηρηθεί αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκυττάρωση (HLH) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib. Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib. Εάν επιβεβαιωθεί η HLH, η χορήγηση trametinib και dabrafenib πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η φαρμακευτική αγωγή για την HLH.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το trametinib, οι οποίες προέκυψαν από κλινικές μελέτες και από τη μετεγκριτική παρακολούθηση, παρατίθενται υπό μορφή πίνακα ακολούθως για τη μονοθεραπεία με trametinib (Πίνακας 4) και το trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib (Πίνακας 5).

Πίνακας 4 - Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας της μονοθεραπείας με trametinib (n=329)

Πίνακας 5 - Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας της θεραπείας με trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib στις μελέτες MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 και BRF115532 (n=1.076)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Καλοήγη, κακοήγη και μη προσδιορισμένα νεοπλάσματα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Συχνές	Δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα <sup>aβ</sup> Θήλωμα <sup>βγ</sup>
	Όχι συχνές	Νέο πρωτοπαθές μελάνωμα <sup>γδ</sup>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία <sup>δε</sup>
	Σπάνιες	Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αιμορραγία <sup>εστ</sup>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος <sup>στζ</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Ερύθημα <sup>ζη</sup>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυϊκοί σπασμοί <sup>ιθ</sup>

<sup>a</sup> Η εικόνα ασφάλειας από τη μελέτη MEK116513 είναι γενικά παρόμοια με αυτήν της μελέτης MEK115306 με τις ακόλουθες εξαιρέσεις: 1) Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν υψηλότερη κατηγορία συχνότητας σε σύγκριση με τη MEK115306: μυϊκοί σπασμοί (πολύ συχνές), νεφρική ανεπάρκεια και λεμφοίδημα (συχνές), οξεία νεφρική ανεπάρκεια (όχι συχνές), 2) Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στη MEK116513 αλλά όχι στη MEK115306: καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, διάμεση πνευμονοπάθεια (όχι συχνές). 3) Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίστηκε στη MEK116513 και τη BRF115532, αλλά όχι στη MEK115306 και τη BRF113928: ραβδομυόλυση (όχι συχνή)

<sup>aβ</sup> Δερματικό καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων (cu SCC): SCC, SCC του δέρματος, SCC *in situ* (νόσος του Bowen) και κερατοακάνθωμα

<sup>βγ</sup> Θήλωμα, θήλωμα δέρματος

<sup>γδ</sup> Κακόηθες μελάνωμα, μεταστατικό κακόηθες μελάνωμα και επιπολής εξαπλούμενο μελάνωμα Σταδίου III

<sup>δε</sup> Περιλαμβάνει την υπερευαισθησία στο φάρμακο

<sup>εστ</sup> Αιμορραγία από διάφορες περιοχές, συμπεριλαμβανομένης της ενδοκρανιακής αιμορραγίας και μοριαίας αιμορραγίας

<sup>στζ</sup> Άλγος άνω κοιλίας και άλγος κάτω κοιλίας

<sup>ζη</sup> Ερύθημα, γενικευμένο ερύθημα

<sup>ιθ</sup> Μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετική δυσκαμψία

## Mekinist (trametinib) - Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Mekinist

Καταστάσεις για τις οποίες πιθανώς πρέπει να επαγρυπνεείτε

### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Νέα διατύπωση των πληροφοριών προϊόντος - Αποσπάσματα από τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις ενδείξεις  
EMA/PRAC/30767/2023

Σε σπάνιες περιπτώσεις, το Mekinist σε συνδυασμό με dabrafenib ενδέχεται να προκαλέσει μια πάθηση (αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση ή HLH) κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει υπερβολικά πολλά κύτταρα καταπολέμησης των λοιμώξεων, τα οποία ονομάζονται ιστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα. Τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν διόγκωση του ήπατος ή/και του σπληνός, δερματικό εξάνθημα, διόγκωση λεμφαδένων, αναπνευστικά προβλήματα, εύκολη ανάπτυξη μώλωπισμών, νεφρικές ανωμαλίες και καρδιακά προβλήματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε πολλαπλά συμπτώματα, όπως πυρετό, διογκωμένους λεμφαδένες, μώλωπες ή δερματικό εξάνθημα, ταυτόχρονα.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Εάν εμφανίσετε πολλαπλά συμπτώματα, όπως πυρετό, διογκωμένους λεμφαδένες, μώλωπες ή δερματικό εξάνθημα, ταυτόχρονα, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ενδέχεται να αποτελούν ένδειξη πάθησης κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει υπερβολικά πολλά κύτταρα καταπολέμησης των λοιμώξεων, που ονομάζονται ιστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα και η οποία ενδέχεται να προκαλέσει ποικίλα συμπτώματα (ονομάζεται αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση), βλ. ενότητα 2 (συχνότητα «σπάνια»).

### **3. Ρεγοραφενίμηη – Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ΕΡΙΤΤ αριθ. 19832)**

**Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA)

Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της θρομβωτικής θρομβοκυτταροπενικής πορφύρας (TTP), έχει συνδεθεί με τη χρήση της ρεγοραφενίμηης (βλ. παράγραφο 4.8). Η διάγνωση TMA θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που παρουσιάζουν αιμολυτική αναιμία, θρομβοκυτταροπενία, κόπωση, νευρολογικές εκδηλώσεις χαρακτηριζόμενες από διακυμάνσεις, νεφρική δυσλειτουργία και πυρετό. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν TMA, η χορήγηση ρεγοραφενίμηης πρέπει να διακόπτεται και να χορηγείται άμεσα θεραπεία για την TMA. Μετά τη διακοπή της χορήγησης ρεγοραφενίμηης παρατηρήθηκε αναστροφή των επιδράσεων της TMA.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (ένδειξη συχνότητας «σπάνια»)

#### **Φύλλο οδηγιών χρήσης**

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Stivarga

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Stivarga.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Stivarga:

- εάν έχετε ή είχατε βλάβη στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια).  
Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε πυρετό, κόπωση, μώλωπες, αιμορραγία, οίδημα, σύγχυση, απώλεια όρασης και επιληπτικές κρίσεις.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 χρήστες):

- θρόμβοι αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια)