



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/30765/2023  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Ravimiteabe uus sõnastus – väljavõtted ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) soovitud ohusignaalide põhjal

Vastu võetud ravimiohutuse riskihindamise komitee 9.–12. jaanuari 2023 koosolekul

Käesolevas dokumendis on ravimiteabe sõnastus võetud dokumendist „Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitud ohusignaalide põhjal“, mis sisaldab ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitud täisteksti ravimiteabe ajakohastamise kohta ja üldisi suuniseid, kuidas tegutseda ohusignaalide korral. See dokument on avaldatud [siin](#) (ainult inglise keeles).

Ravimiteabesse lisatav uus tekst on [alla joonitud](#). Praegune tekst, mis jäetakse välja, on ~~läbi kriipsutatud~~.

### **1. 3-hüdroksü-3-metüülglutarüül-koensüüm A (HMG-CoA) reduktaasi inhibiitorid (statiinid): atorvastatiin; fluvastatiin; lovastatiin; pitavastatiin; pravastatiin; rosuvastatiin; simvastatiin ja muud asjakohased fikseeritud annusega kombinatsioonid; pravastatiin, fenofibraat; simvastatiin, fenofibraat – raskekujuline müasteenia (EPITT nr 19822)**

*See kehtib nii asjaomaste ainete ühe toimeainega ravimite kui ka fikseeritud annusega kombinatsioonravimite kohta.*

#### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

##### 4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üksikutel juhtudel on statiinid põhjustanud uue raskekujulise müasteenia või okulaarse müasteenia teket või süvendanud olemasolevat (vt lõik 4.8). [Ravimi nimetus] kasutamine tuleb sümptomite süvenemise korral lõpetada. Sama või muu statiini (taas-)alustamisel on teatatud haiguse taastekkest.

<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. Kõrvaltoimed

Närvisüsteemi häired

Esinemissagedus „teadmata“: Raskekujuline müasteenia

Silma kahjustused

Esinemissagedus „teadmata“: Okulaarne müasteenia

### **Pakendi infoleht**

2. Mida on vaja teada enne [ravimi nimetus] võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne [ravimi nimetus] võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

Kui teil on või on olnud müasteenia (haigus, millega kaasneb üldine lihastenõrkus, sh mõnel juhul hingamislihaste nõrkus) või okulaarne müasteenia (silmalihaste nõrkust põhjustav haigus), sest statiinid võivad mõnikord seda seisundit halvendada või põhjustada raskekujulise müasteenia teket (vt lõik 4).

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed:

Raskekujuline müasteenia (haigus, mis põhjustab üldist lihastenõrkust, sh mõnel juhul hingamislihaste nõrkust).

Okulaarne müasteenia (haigus, mis põhjustab silmalihaste nõrkust).

Pidage nõu oma arstiga, kui teil esinevad käsivarte või jalgade nõrkus, mis süveneb pärast füüsilist tegevust, kahelinägemine või silmalaugede allavaje, neelamisraskused või raskendatud hingamine.

## **2. Dabrafeniib; trametiniib – hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos (EPITT nr 19824)**

### **Tafinlar (dabrafeniib) – ravimi omaduste kokkuvõte**

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos

Turustamisjärgselt on dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel täheldatud hemofagotsüütilist lümfohistiotsütoosi. Dabrafeniibi manustamisel koos trametiniibiga tuleb olla ettevaatlik. Kui hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos leiab kinnitust, tuleb dabrafeniibi ja trametiniibi manustamine lõpetada ja alustada hemofagotsüütilise lümfohistiotsütoosi ravi.

#### 4.8. Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgsest järelevalvest saadud dabrafeniibiga seotud kõrvaltoimed on esitatud allpool tabelis dabrafeniibi monoterapiaga (tabel 3) ning dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni (tabel 4) kohta.

Ravimi kõrvaltoimed on loetletud allpool [...]

Tabel 3. Dabrafeniibi monoterapiaga seotud kõrvaltoimed uuringutes BRF113683 (Break-3), BRF113929 (Break-mb), BRF113710 (Break-2), BRF113220 ja BRF112680 (n=578)

Tabel 4. Dabrafeniibi ja trametiniibi kombineeritud raviga seotud kõrvaltoimed uuringutes MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 ja BRF115532 (n=1076)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus (kõik raskusastmed)	Kõrvaltoimed
<b>Hea- ja pahaloomulised ning täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)</b>	Sage	Naha lamerakk-kartsinoom <sup>ab</sup> Papilloom <sup>be</sup>
	Aeg-ajalt	Uus primaarne melanoom <sup>cd</sup>
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus <sup>de</sup>
	Harv	Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Väga sage	Verejooks <sup>ef</sup>
<b>Seedetrakti häired</b>	Väga sage	Kõhuvalu <sup>fg</sup>
<b>Naha- ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Väga sage	Erüteem <sup>gh</sup>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	Väga sage	Lihasespasmid <sup>hi</sup>

<sup>a</sup>MEK116513 ohutusprofiil on üldiselt sarnane MEK115306 ohutusprofiiliga, v.a järgmised erandid: 1) Järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus on suurem kui MEK115306-l: lihasespasmid (väga sage); neerupuudulikkus ja lümfodeem (sage); äge neerupuudulikkus (aeg-ajalt); 2) MEK116513-l, kuid mitte MEK115306-l: südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, interstitsiaalne kopsuhaigus (aeg-ajalt). 3) Järgmised kõrvaltoimed esinesid MEK116513 ja BRF115532 korral, kuid mitte MEK115306 ja BRF113928 korral: rabdomüolüüs (aeg-ajalt).

<sup>ab</sup> Naha lamerakk-kartsinoom: Lamerakk-kartsinoom, naha lamerakk-kartsinoom, naha lamerakk-kartsinoom *in situ* (Boweni tõbi) ja keratoakantoom

<sup>be</sup> Papilloom, naha papilloom

<sup>cd</sup> Pahaloomuline melanoom, metastaatiline pahaloomuline melanoom ja pindmise leviva melanoomi III staadium

<sup>de</sup> Sealhulgas ülitundlikkus ravimi suhtes

<sup>ef</sup> Verejooks erinevatest paikadest, sealhulgas intrakraniaalne verejooks ja surmaga lõppev verejooks

<sup>fg</sup> Ülakõhuvalu ja alakõhuvalu

<sup>gh</sup> Erüteem, generaliseerunud erüteem

<sup>hi</sup> Lihasespasmid, luu-lihaskonna jäikus

## Tafinlar (dabrafeniib) – pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne Tafinlari võtmist

Seisundid, millele võib olla vaja tähelepanu pöörata

### Immuunsüsteemi häired

Tafinlar koos trametiniibiga võib harvadel juhtudel põhjustada haigust (hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos ehk HLH), mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju infektsioonivastaseid rakke histiotsüüte ja lümfotsüüte. Sümptomid on näiteks maksa ja/või põrna suurenemine, nahalööve, lümfisõlmede suurenemine, hingamisprobleemid, kergesti tekkivad verevalumid, neerutalitluse häired

ning südameprobleemid. Teatage kohe oma arstile, kui teil esineb korraka mitu sümptomit, näiteks palavik, lümfisõlmede turse, verevalumid või nahalööve.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

##### Immuunsüsteemi häired

Kui teil esineb mitu sümptomit, näiteks palavik, lümfisõlmede turse, verevalumid või nahalööve, teatage sellest kohe oma arstile. See võib olla märk seisundist, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju infektsioonivastaseid rakke histiotsüüte ja lümfotsüüte, mis võib põhjustada mitmesuguseid sümptomeid (hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos), vt lõik 2 (sagedus harv).

### **Mekinist (trametiniib) – ravimi omaduste kokkuvõte**

#### 4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos

Turustamisjärgselt on trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel täheldatud hemofagotsüütilist lümfohistiotsütoosi. Trametiniibi manustamisel koos dabrafeniibiga tuleb olla ettevaatlik. Kui hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos leiab kinnitust, tuleb trametiniibi ja dabrafeniibi manustamine lõpetada ja alustada hemofagotsüütilise lümfohistiotsütoosi ravi.

#### 4.8. Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgselt järelevalvest saadud trametiniibiga seotud kõrvaltoimed on esitatud allpool tabelis trametiniibi monoterapiaga (tabel 4) ja trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooni (tabel 5) kohta.

Tabel 4. Trametiniibi monoterapiaga seotud kõrvaltoimed (n = 329)

Tabel 5. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga seotud ohutusüuringute MEK115306, MEK116513a, BRF113928 ja BRF115532 (n = 1076)

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus (kõik raskusastmed)</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<b>Hea- ja pahaloomulised ning täpsustamata kasvavad (sh tsüstid ja polüübid)</b>	Sage	Naha lamerakk-kartsinoom <sup>ab</sup> Papilloom <sup>be</sup>
	Aeg-ajalt	Uus primaarne melanoom <sup>cd</sup>
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus <sup>de</sup>
	Harv	<u>Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos</u>
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Väga sage	Verejooks <sup>ef</sup>
<b>Seedetrakti häired</b>	Väga sage	Kõhuvalu <sup>fg</sup>
<b>Naha- ja nahaaluskoekahjustused</b>	Väga sage	Erüteem <sup>gh</sup>
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused</b>	Väga sage	Lihasespasmid <sup>hi</sup>

<sup>a</sup>MEK116513 ohutusprofiil on üldiselt sarnane MEK115306 ohutusprofiiliga, v.a järgmised erandid: 1) Järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus on suurem kui MEK115306-l: lihasespasmid (väga sage); neerupuudulikkus ja lümfodeem (sage); äge neerupuudulikkus (aeg-ajalt); 2) MEK116513-l, kuid mitte

MEK115306-I: südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, interstitsiaalne kopsuhaigus (aeg-ajalt). 3) Järgmised kõrvaltoimed esinesid MEK116513 ja BRF115532 korral, kuid mitte MEK115306 ja BRF113928 korral: rabdomüolüüs (aeg-ajalt).

<sup>a</sup> Naha lamerakk-kartsinoom: Lamerakk-kartsinoom, naha lamerakk-kartsinoom, naha lamerakk-kartsinoom *in situ* (Boweni tõbi) ja keratoakantoom

<sup>b</sup> Papilloom, naha papilloom

<sup>c</sup> Pahaloomuline melanoom, metastaatiline pahaloomuline melanoom ja pindmise leviva melanoomi III staadium

<sup>d</sup> Sealhulgas ülitundlikkus ravimi suhtes

<sup>e</sup> Verejooks erinevatest paikadest, sealhulgas intrakraniaalne verejooks ja surmaga lõppev verejooks

<sup>f</sup> Ülakõhuvalu ja alakõhuvalu

<sup>g</sup> Erüteem, generaliseerunud erüteem

<sup>h</sup> Lihasespasmid, luu-lihaskonna jäikus

## **Mekinist (trametiniib) – pakendi infoleht**

2. Mida on vaja teada enne Mekinisti võtmist

Seisundid, millele on vaja tähelepanu pöörata

### Immuunsüsteemi häired

Mekinist koos dabrafeniibiga võib harvadel juhtudel põhjustada seisundi (hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos ehk HLH), mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju infektsioonivastaseid rakke histiotsüüte ja lümfotsüüte. Sümptomid on näiteks maksa ja/või põrna suurenemine, nahalööve, lümfisõlmede suurenemine, hingamisprobleemid, kergesti tekkivad verevalumid, neerutalitluse häired ning südameprobleemid. Teatage kohe oma arstile, kui teil esineb korraga mitu sümptomit, näiteks palavik, lümfisõlmede turse, verevalumid või nahalööve.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Võimalikud rasked kõrvaltoimed

### Immuunsüsteemi häired

Kui teil esineb mitu sümptomit, näiteks palavik, lümfisõlmede turse, verevalumid või nahalööve, teatage sellest kohe oma arstile. See võib olla märk seisundist, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju infektsioonivastaseid rakke histiotsüüte ja lümfotsüüte, mis võib põhjustada mitmesuguseid sümptomeid (hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos), vt lõik 2 (sagedus harv).

## **3. Regorafeniib – trombootiline mikroangiopaatia (EPITT nr 19832)**

### **Ravimi omaduste kokkuvõte**

4.4. Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Trombootiline mikroangiopaatia (TMA)

Regorafeniibi kasutamisega on seostatud trombootilist mikroangiopaatiat, sealhulgas trombootilist trombotsütopeenilist purpurit (TTP) (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel esinevad hemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia, väsimus, varieeruvad neuroloogilised nähud, neerukahjustus ja palavik, tuleb kaaluda trombootilise mikroangiopaatia diagnoosi. Ravi regorafeniibiga tuleb katkestada patsientidel,

kellel tekib trombootiline mikroangiopaatia; vajalik on kohene ravi. Ravi lõpetamisel on täheldatud trombootilise mikroangiopaatia toime pöördumist.

#### 4.8. Kõrvaltoimed

Vere- ja lümfisüsteemi häired

Trombootiline mikroangiopaatia (esinemissagedus „harv“)

#### **Pakendi infoleht**

2. Mida on vaja teada enne Stivarga võtmist

Enne Stivarga võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Stivarga,

- kui teil on või on olnud kõige väiksemate veresoonte kahjustusi (trombootiline mikroangiopaatia (TMA)). Teatage oma arstile, kui teil tekivad palavik, väsimus, verevalumid, verejooks, turse, segasus, nägemise kaotus ja epilepsiahood.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Harvaesinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 1000st):

- väikeste veresoonte trombid (trombootiline mikroangiopaatia)