



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/36143/2023
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nýr texti fyrir lyfjaupplýsingar – Útdráttur úr ráðleggingum PRAC vegna ræsimerkja

Samþykkt á fundi PRAC 9.-12. janúar 2023

Textinn í þessu skjali fyrir lyfjaupplýsingar er útdráttur úr skjali sem nefnist 'PRAC ráðleggingar vegna ræsimerkja (*PRAC recommendations on signals*)' en í því skjali er heildartexti með ráðleggingum PRAC um uppfærslu á lyfjaupplýsingum ásamt almennum leiðbeiningum um hvernig skuli afgreiða ræsimerki. Skjalið er hægt að nálgast [hér](#) (aðeins á ensku).

Nýr texti sem bæta á við lyfjaupplýsingar er undirstrikaður. Texti sem á að eyða er ~~yfirstrikaður~~.

1. HMG-CoA redúktasahemlar (3-hýdroxý-3-methýlglútarýlkóensím A) (statín): atorvastatín; flúvastatín; lóvastatín; pítavastatín; pravastatín; rósúvastatín; simvastatín og aðrar viðeigandi samsetningar með föstum skammti; pravastatín, fenófíbrat; simvastatín, fenófíbrat – Vöðvaslensfár (EPITT nr. 19822)

Þetta á bæði við um lyf með einu virku innihaldsefni og samsetningar með föstum skammti viðeigandi virkra innihaldsefna.

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Í nokkrum tilvikum hefur verið tilkynnt um að statín hafi kallað fram eða valdið versnun á vöðvaslensfári sem fyrir er eða augneinkennum vöðvaslensfárs (sjá kafla 4.8). Hætta skal notkun [Sérlyfjaheiti] ef einkenni versna. Tilkynnt hefur verið um að einkenni komi aftur fram þegar gjöf sama eða annars statíns er endurtekin.

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



4.8. Aukaverkanir

Taugakerfi

Tíðni ekki þekkt: Vöðvaslensfár

Augu

Tíðni ekki þekkt: Augneinkenni vöðvaslensfárs

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota [Sérlyfjaheiti]

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en [Sérlyfjaheiti] er notað

Ef þú ert eða hefur verið með vöðvaslensfár (sjúkdóm með útbreiddum vöðvaslappleika þ.m.t. í sumum tilvikum í öndunarvöðvum) eða augneinkenni vöðvaslensfárs (sjúkdóm sem veldur slappleika í augnvöðvum) þar sem statín geta í sumum tilvikum gert ástandið verra eða valdið því að vöðvaslensfár kemur fram (sjá kafla 4).

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Aukaverkanir með tíðnina tíðni ekki þekkt:

Vöðvaslensfár (sjúkdómur sem veldur útbreiddum vöðvaslappleika þ.m.t. í sumum tilvikum í öndunarvöðvum).

Augneinkenni vöðvaslensfárs (sjúkdómur sem veldur slappleika í augnvöðvum).

Leitaðu til læknisins ef þú finnur fyrir máttleysi í hand- og fótleggjum sem versnar við endurtekna hreyfingu, færð tvísýni eða augnlok síga, átt erfitt með að kyngja eða færð mæði.

2. Dabrafenib; trametinib – Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)) (EPITT nr. 19824)

Tafinlar (dabrafenib) – Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

Við notkun lyfsins eftir markaðssetningu hefur komið fram eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (HLH) hjá sjúklingum í meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi. Gæta skal varúðar þegar dabrafenib er gefið samhliða trametinibi. Hætta skal meðferð með dabrafenibi og trametinibi og hefja meðferð við eitil- og trafrumnageri, ef greining eitil- og trafrumnagers með rauðkornaáti er staðfest.

4.8 Aukaverkanir

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengjast dabrafenibi, sem fengnar eru úr klínískum rannsóknum og við notkun eftir markaðssetningu, eru taldar upp hér að neðan fyrir meðferð með dabrafenibi einu sér (tafla 3) og dabrafenibi samhliða trametinibi (tafla 4).

Aukaverkanir eru taldar upp hér neðar [...]

Tafla 3 - Aukaverkanir sem greint var frá hjá sameinaða öryggisþýðinu sem fékk við meðferð með dabrafenibi einu sér í rannsóknunum BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 og BRF112680 (n=578)

Tafla 4 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sameinaða öryggisþýðinu sem fékk við meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi í rannsóknunum MEK115306, MEK116513a, BRF113928 og BRF115532 (n=1076)

Líffæraflokkur	Tíðni (öll stig)	Aukaverkanir
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Algengar	Flöguþekjukrabbamein í húð ^{ab}
	Sjaldgæfar	Totuvörtur ^{bc}
	Sjaldgæfar	Ný frumsortuæxli ^{cd}
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi ^{de}
	Mjög sjaldgæfar	Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (HLH)
Æðar	Mjög algengar	Blæðing ^{ef}
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir ^{fg}
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Roðapöt ^{gh}
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvakrampar ^{hi}

^a Upplýsingar um öryggi úr MEK116513 eru almennt svipaðar og úr MEK115306 með eftirtöldum undantekningum: 1) Tíðniflokkun eftirtalinna aukaverkana er hærrí samanborið við MEK115306: Vöðvakrampar (mjög algengar); nýrnabilun og vessabjúgur (algengar); bráð nýrnabilun (sjaldgæfar); 2) Eftirtaldar aukaverkanir hafa komið fram í MEK116513 en ekki í MEK115306: Hjartabilun, starfstruflun í vinstri slegli, millivefslungnasjúkdómur (sjaldgæfar). 3) Eftirtaldar aukaverkanir hafa komið fram í MEK116513 og BRF115532 en ekki í MEK115306 og BRF113928: Rákvöðvalýsa (sjaldgæfar)

^{ab} Flöguþekjukrabbamein í húð (cuSCC): flöguþekjukrabbamein, flöguþekjukrabbamein í húð, flöguþekjukrabbamein á upprunalegum stað (in situ) (Bowens sjúkdómur) og hyrni- og þyrnifrumuæxli

^{bc} Totuvörtur, totuvörtur á húð

^{cd} Illkynja sortuæxli, illkynja sortuæxli með meinvörpum og flæðimein (superficial spreading melanoma) af III. stigi

^{de} Þar með talið lyfjaofnæmi

^{ef} Blæðingar frá ýmsum stöðum, þ.m.t. innankúpublæðing og banvæn blæðing

^{fg} Verkur í efri hluta kviðar og í neðri hluta kviðar

^{gh} Roðapöt, útbreidd roðapöt

^{hi} Vöðvakrampar, stirðleiki í beinagrindarvöðvum

Tafinlar (dabrafenib) – fylgiseðill

2 Áður en byrjað er að nota Tafinlar

Einkenni sem fylgjast þarf með

Ónæmiskerfi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur Tafinlar samhliða trametinibi valdið ástandi (eitil- og traffrumnageri með rauðkornaáti (HLH)) þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingu, kallaðar traffrumur og eitilfrumur. Einkenni geta m.a. verið stækkuð lifur og/eða milta, húðútbrot, stækkaðir eitlar, öndunarerfiðleikar, mar myndast auðveldlega, óeðlileg starfsemi nýrna og

hjartakvillar. Láttu lækninn strax vita ef þú færð mörg einkenni á sama tíma, svo sem hita, bólgnu eitla, mar eða útbrot á húð.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

Ónæmiskerfi

Láttu lækninn strax vita ef þú færð mörg einkenni á sama tíma, svo sem hita, bólgnu eitla, mar eða útbrot á húð. Það getur verið merki um ástand þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingu, kallaðar trafrumur og eitifrumur og geta valdið ýmiss konar einkennum (kallað eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti), sjá kafla 2 (tíðni mjög sjaldgæfar).

Mekinist (trametinib) – Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

Við notkun lyfsins eftir markaðssetningu hefur komið fram eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti (HLH) hjá sjúklingum í meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi. Gæta skal varúðar þegar trametinib er gefið samhliða dabrafenibi. Hætta skal meðferð með trametinibi og dabrafenibi og hefja meðferð við eítíl- og trafrumnageri, ef greining eítíl- og trafrumnagers með rauðkornaáti er staðfest.

4.8 Aukaverkanir

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengjast trametinibi, sem fengnar eru úr klínískum rannsóknum og við notkun eftir markaðssetningu, eru taldar upp hér að neðan fyrir meðferð með trametinibi einu sér (tafla 4) og trametinibi samhliða dabrafenibi (tafla 5).

Tafla 4 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sameinaða öryggisþýðinu sem fékk við meðferð með trametinibi einu sér (n=329)

Tafla 5 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sameinaða öryggisþýðinu sem fékk við meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi í rannsóknunum MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 og BRF115532 (n=1076)

Líffæraflokkur	Tíðni (öll stig)	Aukaverkanir
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Algengar	Flöguþekjukrabbamein í húð ^{ab}
	Sjaldgæfar	Totuvörtur ^{bc}
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ný frumsortuæxli ^{cd}
	Mjög sjaldgæfar	Ofnæmi ^{de}
Æðar	Mjög algengar	Blæðing ^{ef}
Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir ^{fg}
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Roðapot ^{gh}
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvakrampar ^{hi}

^a Upplýsingar um öryggi úr MEK116513 eru almennt svipaðar og úr MEK115306 með eftirtöldum undantekningum: 1) Tíðniflokkun eftirtalinnna aukaverkana er hærrí samanborið við MEK115306: Vöðvakrampar (mjög algengar); nýrnabilun og vessabjúgur (algengar); bráð nýrnabilun (sjaldgæfar); 2) Eftirtaldir aukaverkanir hafa komið fram í MEK116513 en ekki í MEK115306: Hjartabilun, starfstruflun í vinstri slegli, millivefslungnasjúkdómur (sjaldgæfar). 3) Eftirtaldir aukaverkanir hafa

komið fram í MEK116513 og BRF115532 en ekki í MEK115306 og BRF113928: Rákvöðvalýsa (sjaldgæfar)

- ^a Flöguþekjukrabbamein í húð (cuSCC): flöguþekjukrabbamein, flöguþekjukrabbamein í húð, flöguþekjukrabbamein á upprunalegum stað (in situ) (Bowens sjúkdómur) og hyrni- og þyrnifrumuæxli
- ^b Totuvörtur, totuvörtur á húð
- ^c Illkynja sortuæxli, illkynja sortuæxli með meinvörpum og flæðimein (superficial spreading melanoma) af III. stigi
- ^d Þar með talið lyfjaofnæmi
- ^e Blæðingar frá ýmsum stöðum, þ.m.t. innankúpublæðing og banvæn blæðing
- ^f Verkur í efri hluta kviðar og í neðri hluta kviðar
- ^g Roðapöt, útbreidd roðapöt
- ^h Vöðvakrampar, stirðleiki í beinagrindarvöðvum

Mekinist (trametinib) – fylgiseðill

2 Áður en byrjað er að nota Mekinist

Einkenni sem fylgjast þarf með

Ónæmiskerfi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur Mekinist samhliða dabrafenibi valdið ástandi (eitil- og trafrumnageri með rauðkornaáti (HLH)) þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingu, kallaðar trafrumur og eitilfrumur. Einkenni geta m.a. verið stækkuð lifur og/eða milta, húðútbrot, stækkaðir eitlar, öndunarerfiðleikar, mar myndast auðveldlega, óeðlileg starfsemi nýrna og hjartakvillar. Láttu lækinn strax vita ef þú færð mörg einkenni á sama tíma, svo sem hita, bólgnu eitla, mar eða útbrot á húð.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

Ónæmiskerfi

Láttu lækinn strax vita ef þú færð mörg einkenni á sama tíma, svo sem hita, bólgnu eitla, mar eða útbrot á húð. Það getur verið merki um ástand þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingu, kallaðar trafrumur og eitilfrumur og geta valdið ýmiss konar einkennum (kallað eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti), sjá kafla 2 (tíðni mjög sjaldgæfar).

3. Regorafenib – Blóðstorku-smáæðakvilli (Thrombotic microangiopathy) (EPITT nr. 19832)

Samantekt á eiginleikum lyfs

4.4. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðstorku-smáæðakvilli (TMA)

Blóðstorku-smáæðakvilli (TMA), þ.m.t. blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (TTP), hefur verið tengdur notkun regorafenibs (sjá kafla 4.8). Íhuga skal sjúkdómsgreininguna blóðstorku-smáæðakvilli (TMA) hjá sjúklingum sem eru með rauðalosblóðleysi, blóðflagnafæð, þreytu, sveiflukennnd taugaeinkenni, skerta nýrnastarfsemi og hita. Hætta skal regorafenib meðferð hjá sjúklingum sem fá blóðstorku-smáæðakvilla og veita þeim skjóta meðferð. Áhrif blóðstorku-smáæðakvilla hafa gengið til baka eftir að meðferð var hætt.

4.8. Aukaverkanir

Blóð og eitlar

Blóðstorku-smáæðakvilli (TMA) (tíðni mjög sjaldgæfar)

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota Stivarga

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Stivarga er notað.

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Stivarga

- Ef þú ert með eða hefur fengið skemmdir á minnstu æðunum (blóðstorku-bláæðakvilla (TMA)). Láttu lækinn vita ef þú færð hita, þróttleysi, þreytu, marbletti, blæðingar, þrota, rugl, sjóntap og krampa.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- blóðtappar í litlum æðum (blóðstorku-smáæðakvilli)