



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/30770/2023  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nové znění informací o přípravku – výňatky z doporučení výboru PRAC k signálům

Přijato na zasedání výboru PRAC konaném ve dnech 9.–12. ledna 2023

Znění informací o přípravku v tomto dokumentu je výtahem z dokumentu nazvaného „Doporučení výboru PRAC k signálům“, jenž obsahuje celé znění doporučení výboru PRAC k aktualizaci informací o přípravku a některé obecné pokyny k tomu, jak se signály zacházet. Dokument lze nalézt [zde](#) (pouze v angličtině).

Nový text, kterým se mají informace o přípravku doplnit, je podtržený. Stávající text, který má být vypuštěn, je ~~přeskrtnutý~~.

### **1. Inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reductázy (statiny): atorvastatin; fluvastatin; lovastatin; pitavastatin; pravastatin; rosuvastatin; simvastatin a další příslušné fixní kombinace dávky; pravastatin, fenofibrát; simvastatin, fenofibrát – myasthenia gravis (EPITT č. 19822)**

*Týká se léčivých přípravků s jednou složkou i fixních kombinací dávky dotčených látek.*

#### **Souhrn údajů o přípravku**

##### 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek [název přípravku] musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětvorném) podávání stejného nebo jiného statinu.

<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. Nežádoucí účinky

Poruchy nervového systému

Frekvence „není známo“: Myasthenia gravis

Poruchy oka

Frekvence „není známo“: Oční forma myastenie

### **Příbalová informace**

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku [název přípravku] se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud máte nebo jste v minulosti měl(a) myastenii (onemocnění doprovázené celkovou slabostí svalů, v některých případech včetně svalů používaných při dýchání) nebo oční formu myastenie (onemocnění způsobující slabost svalů oka), neboť statiny mohou někdy onemocnění zhoršit nebo vést k výskytu myastenie (viz bod 4).

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“:

Myasthenia gravis (onemocnění způsobující celkovou slabost svalů, v některých případech včetně svalů používaných při dýchání).

Oční forma myastenie (onemocnění způsobující slabost svalů oka).

Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás objeví slabost horních či dolních končetin, která se zhoršuje po obdobích aktivity, dvojité vidění nebo pokles očních víček, potíže s polykáním nebo dušnost.

## **2. Dabrafenib; trametinib – hemofagocytující lymfocytóza (EPITT č. 19824)**

### **Tafinlar (dabrafenib) – souhrn údajů o přípravku**

#### 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hemofagocytující lymfocytóza

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem pozorována hemofagocytující lymfocytóza (HLH). Při podávání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Pokud se HLH potvrdí, musí být podávání dabrafenibu a trametinibu přerušeno a zahájena léčba HLH.

#### 4.8. Nežádoucí účinky

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v souvislosti s dabrafenibem zaznamenané v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže v tabulce pro monoterapii dabrafenibem (tabulka 3) a pro dabrafenib v kombinaci s trametinibem (tabulka 4).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže [...]

Tabulka 3 – Nežádoucí účinky hlášené v celkové populaci pro hodnocení bezpečnosti při monoterapii dabrafenibem ve studiích BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 a BRF112680 (n = 578)

Tabulka 4 – Nežádoucí účinky hlášené v celkové populaci pro hodnocení bezpečnosti při podávání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem ve studiích MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 a BRF115532 (n = 1 076)

Třídy orgánových systémů	Četnost (všechny stupně)	Nežádoucí účinky
Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů)	Časté	Spinocelulární karcinom <sup>ab</sup>
	Méně časté	Papilom <sup>bc</sup>
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Nový primární melanom <sup>cd</sup>
	Vzácné	Hypersenzitivita <sup>de</sup>
Cévní poruchy	Velmi časté	Hemoragie <sup>ef</sup>
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Abdominální bolest <sup>fg</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Erytém <sup>gh</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Svalové spazmy <sup>hi</sup>

<sup>a</sup>Bezpečnostní profil z klinické studie MEK116513 je podobný bezpečnostnímu profilu ze studie MEK115306 s těmito rozdíly: 1) Následující nežádoucí účinky mají vyšší frekvence výskytu ve srovnání s MEK115306: svalové spazmy (velmi časté); renální selhání a lymfedém (časté); akutní renální selhání (méně časté); 2) Následující nežádoucí účinky byly pozorovány ve studii MEK116513, ale nebyly pozorovány ve studii MEK115306: srdeční selhání, dysfunkce levé komory, intersticiální plicní onemocnění (méně časté). 3) Následující nežádoucí účinky byly pozorovány ve studiích MEK116513 a BRF115532, ale nebyly pozorovány ve studiích MEK115306 a BRF113928: rhabdomyolýza (méně časté)

<sup>ab</sup> Spinocelulární karcinom (cuSCC): SCC, SCC kůže, SCC *in situ* (Bowenova nemoc) a keratoakantom

<sup>bc</sup> Papilom, kožní papilom

<sup>cd</sup> Maligní melanom, metastazující maligní melanom a povrchově se šířící melanom stadia III

<sup>de</sup> Včetně hypersenzitivity na přípravek

<sup>ef</sup> Krvácení z různých míst, včetně intrakraniálního krvácení a fatálního krvácení

<sup>fg</sup> Bolest v horní a dolní části břicha

<sup>gh</sup> Erytém, generalizovaný erytém

<sup>hi</sup> Svalové spazmy, muskuloskeletální ztuhlost

## Tafinlar (dabrafenib) – příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tafinlar užívat

Stavy, kterým musíte věnovat pozornost

### Poruchy imunitního systému

Přípravek Tafinlar v kombinaci s trametinibem může ve vzácných případech způsobit onemocnění (hemofagocytyující lymfohistiocytózu neboli HLH), při němž imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcí, jež se nazývají histiocyty a lymfocyty. Příznaky zahrnují zvětšená játra a/nebo

zvětšenou slezinu, kožní vyrážku, zvětšené mízní uzliny, problémy s dýcháním, snadnou tvorbu modřin, ledvinové abnormality a srdeční problémy. Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás současně objeví více příznaků, jako je horečka, zduření mízních uzlin, podlitiny nebo kožní vyrážka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Možné závažné nežádoucí účinky

##### Poruchy imunitního systému

Pokud se u Vás současně objeví více příznaků, jako je horečka, zduření mízních uzlin, podlitiny nebo kožní vyrážka, neprodleně informujte svého lékaře. Může se jednat o známku onemocnění (nazývaného hemofagocytující lymfohistiocytóza), při němž imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcí zvaných histiocyty a lymfocyty, které mohou vyvolávat různé příznaky, viz bod 2 (četnost výskytu je vzácná).

### **Mekinist (trametinib) – souhrn údajů o přípravku**

#### 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Hemofagocytující lymfohistiocytóza

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem pozorována hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH). Při podávání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Pokud se HLH potvrdí, musí být podávání trametinibu a dabrafenibu přerušeno a zahájena léčba HLH.

#### 4.8. Nežádoucí účinky

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v souvislosti s trametinibem zaznamenané v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže v tabulce pro monoterapii trametinibem (tabulka 4) a pro trametinib v kombinaci s dabrafenibem (tabulka 5).

Tabulka 4 – Nežádoucí účinky hlášené v celkové populaci pro hodnocení bezpečnosti při monoterapii trametinibem (n = 329)

Tabulka 5 – Nežádoucí účinky hlášené v celkové populaci pro hodnocení bezpečnosti při podávání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem ve studiích MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 a BRF115532 (n = 1 076)

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost (všechny stupně)</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Novotvary benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů)</b>	Časté	Spinocelulární karcinom <sup>ab</sup>
		Papilom <sup>bc</sup>
	Méně časté	Nový primární melanom <sup>cd</sup>
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Méně časté	Hypersenzitivita <sup>de</sup>
	Vzácné	Hemofagocytující lymfohistiocytóza

<b>Cévní poruchy</b>	Velmi časté	Hemoragie <sup>ef</sup>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Abdominální bolest <sup>fg</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Velmi časté	Erytém <sup>gh</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Velmi časté	Svalové spazmy <sup>hi</sup>

<sup>a</sup>Bezpečnostní profil z klinické studie MEK116513 je podobný bezpečnostnímu profilu ze studie MEK115306 s těmito rozdíly: 1) Následující nežádoucí účinky mají vyšší frekvence výskytu ve srovnání s MEK115306: svalové spazmy (velmi časté); renální selhání a lymfedém (časté); akutní renální selhání (méně časté); 2) Následující nežádoucí účinky byly pozorovány ve studii MEK116513, ale nebyly pozorovány ve studii MEK115306: srdeční selhání, dysfunkce levé komory, intersticiální plicní onemocnění (méně časté). 3) Následující nežádoucí účinky byly pozorovány ve studiích MEK116513 a BRF115532, ale nebyly pozorovány ve studiích MEK115306 a BRF113928: rhabdomyolýza (méně časté)

<sup>ab</sup> Spinocelulární karcinom (cuSCC): SCC, SCC kůže, SCC *in situ* (Bowenova nemoc) a keratoakantom  
<sup>bc</sup> Papilom, kožní papilom

<sup>cd</sup> Maligní melanom, metastazující maligní melanom a povrchově se šířící melanom stadia III

<sup>de</sup> Včetně hypersenzitivity na přípravek

<sup>ef</sup> Krvácení z různých míst, včetně intrakraniálního krvácení a fatálního krvácení

<sup>fg</sup> Bolest v horní a dolní části břicha

<sup>gh</sup> Erytém, generalizovaný erytém

<sup>hi</sup> Svalové spazmy, muskuloskeletální ztuhlost

## Mekinist (trametinib) – příbalová informace

### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mekinist užívat

Stavy, kterým musíte věnovat pozornost

#### Poruchy imunitního systému

Přípravek Mekinist v kombinaci s dabrafenibem může ve vzácných případech způsobit onemocnění (hemofagocytující lymfohistiocytózu neboli HLH), při němž imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcí, jež se nazývají histiocyty a lymfocyty. Příznaky zahrnují zvětšená játra a/nebo zvětšenou slezinu, kožní vyrážku, zvětšené mízní uzliny, problémy s dýcháním, snadnou tvorbu modřin, ledvinové abnormality a srdeční problémy. Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás současně objeví více příznaků, jako je horečka, zduření mízních uzlin, podlitiny nebo kožní vyrážka.

### 4. Možné nežádoucí účinky

Možné závažné nežádoucí účinky

#### Poruchy imunitního systému

Pokud se u Vás současně objeví více příznaků, jako je horečka, zduření mízních uzlin, podlitiny nebo kožní vyrážka, neprodleně informujte svého lékaře. Může se jednat o známku onemocnění (nazývaného hemofagocytující lymfohistiocytóza), při němž imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcí zvaných histiocyty a lymfocyty, které mohou vyvolávat různé příznaky, viz bod 2 (četnost výskytu je vzácná).

### **3. Regorafenib – trombotická mikroangiopatie (EPITT č. 19832)**

#### **Souhrn údajů o přípravku**

##### 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

###### Trombotická mikroangiopatie

Trombotická mikroangiopatie (TMA), včetně trombotické trombocytopenické purpury (TTP), je spojena s užíváním regorafenibu (viz bod 4.8). O diagnóze trombotické mikroangiopatie je třeba uvažovat u pacientů s hemolytickou anémií, trombocytopenií, únavou, kolísavými neurologickými projevy, poruchou funkce ledvin a horečkou. U pacientů, u nichž dojde k rozvoji trombotické mikroangiopatie, musí být podávání regorafenibu přerušeno a je nutná okamžitá léčba. Po ukončení léčby byl pozorován ústup účinků trombotické mikroangiopatie.

##### 4.8. Nežádoucí účinky

Poruchy krve a lymfatického systému

Trombotická mikroangiopatie (frekvence „vzácné“)

#### **Příbalová informace**

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Stivarga užívat

Před užitím přípravku Stivarga se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Zvláštní opatření při užívání přípravku Stivarga je zapotřebí

- jestliže máte nebo jste měl(a) poškození nejmenších krevních cév (trombotická mikroangiopatie, TMA)). Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví horečka, únava, podlitiny, krvácení, otok, zmatenost, ztráta zraku a epileptické záchvaty.

4. Možné nežádoucí účinky

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 uživatelů):

- krevní sraženiny v malých krevních cévách (trombotická mikroangiopatie)