



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/30764/2023
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Muutoksia valmistetietojen sanamuotoon – otteita PRAC:n signaaleja koskevista suosituksista

Hyväksytty PRAC:n kokouksessa 9.–12. tammikuuta 2023

Tässä asiakirjassa esitettyjen valmistetietojen sanamuoto noudattaa asiakirjaa nimeltä "PRAC recommendations on signals" (lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean signaaleja koskevat suositukset), joka sisältää valmistetietojen päivitystä koskevien lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositusten koko tekstin sekä joitakin yleisiä ohjeita signaalien käsittelystä. Asiakirja on saatavissa [täällä](#) (vain englanniksi).

Valmistetietoihin lisättävä uusi teksti on [alleviivattu](#). Nykyinen poistettava teksti on ~~yliviivattu~~.

1. 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n (HMG-CoA) reduktaasin estäjät (statiinit): atorvastatiini; fluvastatiini; lovastatiini; pitavastatiini; pravastatiini; rosuvastatiini; simvastatiini ja muut oleelliset kiinteäannoksiset yhdistelmät; pravastatiini, fenofibraatti; simvastatiini, fenofibraatti – myasthenia gravis (EPITT no 19822)

Tämä koskee sekä valmisteita, jotka sisältävät yhtä ainesosaa kyseisistä aineista, että kiinteäannoksisia yhdistelmävalmisteita.

Valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Joissakin tapauksissa statiinien on ilmoitettu indusoivan ensimmäisen kerran tai pahentavan jo olemassa olevaa myasthenia gravista tai silmämyastheniaa (ks. kohta 4.8). [Valmisteen nimi]-hoito on keskeytettävä, jos oireet pahenevat. Uusiutumistapauksista on ilmoitettu, kun käyttöön otettiin erilainen statiini tai sama statiini uudelleen.

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



4.8. Haittavaikutukset

Hermosto

Esiintyvyys tuntematon: Myasthenia gravis

Silmät

Esiintyvyys tuntematon: Silmämyastenia

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [valmisteen nimi]-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin alat käyttää [valmisteen nimi]-valmistetta:

jos sinulla on tai on ollut myastenia (sairaus, johon liittyy yleinen lihasheikkous, joissakin tapauksissa myös hengityslihaksissa) tai silmämyastenia (sairaus, joka aiheuttaa silmälihasheikkoutta), koska statiinit voivat joskus pahentaa sairautta tai johtaa myastenian puhkeamiseen (ks. kohta 4).

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon:

Myasthenia gravis (sairaus, joka aiheuttaa yleistä lihasheikkoutta, joissakin tapauksissa myös hengityslihaksissa).

silmämyastenia (silman lihasten heikkoutta aiheuttava sairaus)

Keskustele lääkärin kanssa, jos käsivarsissasi tai jaloissasi ilmenee heikkoutta, joka pahenee liikkumisjaksojen jälkeen, näet kahtena tai silmäluomesi roikkuu tai sinulla on nielemisvaikeuksia tai hengenahdistusta.

2. Dabrafenibi; trametinibi – hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (EPITT nro 19824)

Tafinlar (dabrafenibi) – valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen dabrafenibia ja trametinibia yhdistelmähoitona saavilla potilailla on havaittu hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia (HLH). Käytettäessä dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa on noudatettava varovaisuutta. Jos potilaalla on vahvistettu HLH, on lopetettava dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitoon antaminen ja aloitettava HLH:n hoito.

4.8. Haittavaikutukset

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa havaitut dabrafenibiin liittyvät haittavaikutukset on esitetty jäljempänä dabrafenibimonoterapian (taulukko 3) sekä dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon (taulukko 4) osalta.

Haittavaikutukset on luetteloitu jäljempänä [...]

Taulukko 3 - Dabrafenibia ainoana lääkkeenä tutkimuksissa BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 ja BRF112680 saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa (n = 578).

Taulukko 4 - Dabrafenibia ja trametinibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa tutkimuksissa MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 ja BRF115532 (n = 1076)

Elinjärjestelmä	Yleisyys (kaikki vaikeusasteet)	Haittavaikutukset
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyyppit)	Yleinen	Ihon okasolusyöpä ^{ab} Papillooma ^{bc}
	Melko harvinainen	Uusi primaarimelanooma ^{cd}
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys ^{de}
	Harvinainen	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Verenvuoto ^{ef}
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu ^{fg}
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Eryteema ^{gh}
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihasspasmit ^{hi}

^aTurvallisuusprofiili tutkimuksesta MEK116513 on yleisluonteisesti samanlainen kuin tutkimuksesta MEK115306, seuraavin poikkeuksin: 1) Seuraavat haittavaikutukset sijoittuivat korkeampaan yleisyysluokkaan kuin tutkimuksessa MEK115306: lihasspasmit (hyvin yleinen); munuaisten vajaatoiminta ja lymfedeema (yleinen); akuutti munuaisten vajaatoiminta (melko harvinainen). 2) Seuraavia haittavaikutuksia ilmaantui MEK116513 tutkimuksessa, mutta ei MEK115306-tutkimuksessa: sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö, interstitiaalinen keuhkosairaus (melko harvinainen). 3) Seuraavia haittavaikutuksia ilmaantui MEK116513 ja BRF115532 tutkimuksissa, mutta ei MEK115306 ja BRF113928 tutkimuksissa: raskomyolyysi (melko harvinainen)

^{ab} Ihon okasolusyöpä: Okasolusyöpä, ihon okasolusyöpä, okasolusyöpä *in situ* (Bowenin tauti) ja keratoakantooma

^{bc} Papillooma, ihon papillooma

^{cd} Pahanlaatuinen melanooma, metastasoitunut pahanlaatuinen melanooma ja pinnallisesti leviävä asteen III melanooma

^{de} Sisältää lääkeyliherkkyiden

^{ef} Eri alueiden verenvuodot, mukaan lukien kallonsisäinen verenvuoto ja kuolemaan johtava verenvuoto

^{fg} Ylävatsakipu ja alavatsakipu

^{gh} Eryteema, yleistynyt eryteema

^{hi} Lihasspasmit, lihasten ja luuston jäykkyydet

Tafinlar (dabrafenibi) – pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tafinlaria

Sairaudet, joihin voi olla syytä kiinnittää erityistä huomiota

Immuunijärjestelmä

Tafinlar voi yhdessä trametinibin kanssa käytettynä harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa tilan (hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin, HLH), jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa infektiota torjuvia soluja, niin sanottuja histiosyyttejä ja lymfosyyttejä. Oireita voivat olla maksan ja/tai pernan suurentuminen, ihottuma, imusolmukkeiden laajentuminen, hengitysongelmat, mustelmataipumus, poikkeavuudet munuaisissa ja sydänongelmat. Kerro lääkärille heti, jos sinulla on samanaikaisesti useita oireita, kuten kuumetta, imusolmukkeiden turvotusta, mustelmia tai ihottumaa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset

Immuunijärjestelmä

Jos sinulla on samanaikaisesti useita oireita, kuten kuumetta, imusolmukkeiden turvotusta, mustelmia tai ihottumaa, kerro niistä lääkärille välittömästi. Ne voivat olla merkki tilasta, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa histiosyyteiksi ja lymfosyyteiksi kutsuttuja infektiota torjuvia soluja, jotka voivat aiheuttaa erilaisia oireita (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi) ks. kohta 2 (yleisyys: harvinainen).

Mekinist (trametinibi) – valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen trametinibia ja dabrafenibia yhdistelmähoitona saavilla potilailla on havaittu hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia (HLH). Käytettäessä trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa on noudatettava varovaisuutta. Jos potilaalla on vahvistettu HLH, on lopetettava trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidon antaminen ja aloitettava HLH:n hoito.

4.8. Haittavaikutukset

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa havaitut trametinibiin liittyvät haittavaikutukset on esitetty jäljempänä trametinibimonoterapian (taulukko 4) sekä trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidon (taulukko 5) osalta.

Taulukko 4 - Trametinibia ainoana lääkkeenä saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa (n = 329)

Taulukko 5 - Trametinibia ja dabrafenibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa tutkimuksissa MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 ja BRF115532 (n = 1 076)

Elinjärjestelmä	Yleisyys (kaikki vaikeusasteet)	Haittavaikutukset
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)	Yleinen	Ihon okasolusyöpä ^{ab} Papillooma ^{be}
	Melko harvinainen	Uusi primaarimelanooma ^{cd}
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys ^{de}
	Harvinainen	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi

Verisuonisto	Hyvin yleinen	Verenvuoto ^{ef}
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu ^{fg}
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Eryteema ^{gh}
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihasspasmit ^{hi}

^aTurvallisuusprofiili tutkimuksesta MEK116513 on yleisluonteisesti samanlainen kuin tutkimuksesta MEK115306, seuraavin poikkeuksin: 1) Seuraavat haittavaikutukset sijoittuivat korkeampaan yleisyysluokkaan kuin tutkimuksessa MEK115306: lihasspasmit (hyvin yleinen); munuaisten vajaatoiminta ja lymfedeema (yleinen); akuutti munuaisten vajaatoiminta (melko harvinainen). 2) Seuraavia haittavaikutuksia ilmaantui MEK116513 tutkimuksessa, mutta ei MEK115306-tutkimuksessa: sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö, interstitiaalinen keuhkosairaus (melko harvinainen). 33) Seuraavia haittavaikutuksia ilmaantui MEK116513 ja BRF115532 tutkimuksissa, mutta ei MEK115306 ja BRF113928 tutkimuksissa: rabdomyolyysi (melko harvinainen)

^{ab} Ihon okasolusyöpä: Okasolusyöpä, ihon okasolusyöpä, okasolusyöpä *in situ* (Bowenin tauti) ja keratoakantooma

^{bc} Papillooma, ihon papillooma

^{cd} Pahanlaatuinen melanooma, metastasoitunut pahanlaatuinen melanooma, ja pinnallisesti leviävä asteen III melanooma

^{de} Sisältää lääkeyliherkkyyden

^{ef} Eri alueiden verenvuodot, mukaan lukien kallonsisäinen verenvuoto ja kuolemaan johtava verenvuoto

^{fg} Ylävatsakipu ja alavatsakipu

^{gh} Eryteema, yleistynyt eryteema

^{hi} Lihasspasmit, lihasten ja luuston jäykkyys

Mekinist (trametinibi) – pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mekinistiä

Sairaudet, joihin on syytä kiinnittää erityistä huomiota

Immuunijärjestelmä

Mekinist voi yhdessä dabrafenibin kanssa käytettynä harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa tilan (hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin, HLH), jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa infektiota torjuvia soluja, niin sanottuja histiosyyttejä ja lymfosyyttejä. Oireita voivat olla maksan ja/tai pernan suurentuminen, ihottuma, imusolmukkeiden laajentuminen, hengitysongelmat, mustelmataipumus, poikkeavuudet munuaisissa ja sydänongelmat. Kerro lääkärille heti, jos sinulla on samanaikaisesti useita oireita, kuten kuumetta, imusolmukkeiden turvotusta, mustelmia tai ihottumaa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset

Immuunijärjestelmä

Jos sinulla on samanaikaisesti useita oireita, kuten kuumetta, imusolmukkeiden turvotusta, mustelmia tai ihottumaa, kerro niistä lääkärille välittömästi. Ne voivat olla merkki tilasta, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa histiosyyteiksi ja lymfosyyteiksi kutsuttuja infektiota torjuvia soluja, jotka voivat aiheuttaa erilaisia oireita (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi) ks. kohta 2 (yleisyys: harvinainen).

3. Regorafenibi – tromboottinen mikroangiopatia (EPITT nro 19832)

Valmisteyhteenveto

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tromboottinen mikroangiopatia

Tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombositopeninen purppura, on liitetty regorafenibin käyttöön (ks. kohta 4.8). Tromboottisen mikroangiopatian mahdollisuutta on harkittava potilailla, joilla on hemolyyttinen anemia, trombositopenia, väsymystä, vaihtelevia neurologisia oireita ja merkkejä, munuaisten vajaatoimintaa ja kuumetta. Regorafenibihoito on lopetettava potilailta, joille kehittyy tromboottinen mikroangiopatia, ja nopea hoito on tarpeen. Tromboottisen mikroangiopatian vaikutusten on havaittu häviävän hoidon lopettamisen jälkeen.

4.8. Haittavaikutukset

Veri ja imukudos

Tromboottinen mikroangiopatia (esiintymistiheys harvinainen)

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Stivargaa

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Stivargaa.

Ole erityisen varovainen Stivargan suhteen

- jos sinulla on tai on ollut pienimpien verisuonten vaurioita (tromboottinen mikroangiopatia) Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee kuumetta, uupumusta, väsymystä, mustelmia, verenvuotoa, turvotusta, sekavuutta, näön heikkenemistä ja kohtauksia.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä tuhannesta käyttäjästä):

- verihyytymät pienissä verisuonissa (tromboottinen mikroangiopatia)