



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/30783/2023  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nuovo testo delle informazioni sul prodotto – Estratti dalle raccomandazioni del PRAC in merito ai segnali

Adottato nella riunione del PRAC del 9-12 gennaio 2023

Il testo relativo alle informazioni sul prodotto contenuto in questo documento è estratto dal documento intitolato "Raccomandazioni del PRAC in merito ai segnali", che contiene l'intero testo delle raccomandazioni del PRAC per l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto, insieme ad alcuni orientamenti generali sulla gestione dei segnali. Il documento è disponibile [qui](#) (soltanto in lingua inglese).

Il nuovo testo da aggiungere alle informazioni sul prodotto è sottolineato. Il testo attuale da cancellare è ~~barrato~~.

### **1. Inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi (statine): atorvastatina; fluvastatina; lovastatina; pitavastatina; pravastatina; rosuvastatina; simvastatina e altre associazioni pertinenti a dose fissa; pravastatina, fenofibrato; simvastatina, fenofibrato – Miastenia gravis (EPITT n. 19822)**

*Ciò vale sia per i prodotti monocomponente che per quelli di associazione a dose fissa delle sostanze interessate.*

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

##### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pochi casi è stato segnalato che le statine inducono de novo o aggravano la miastenia gravis o la miastenia oculare preesistenti (vedere paragrafo 4.8). In caso di peggioramento dei sintomi [Denominazione del medicinale] deve essere interrotto. Sono state segnalate recidive quando è stata (ri)somministrata la stessa statina o una statina diversa.

<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. Effetti indesiderati

Patologie del sistema nervoso

Frequenza non nota: Miastenia gravis

Patologie dell'occhio

Frequenza non nota: Miastenia oculare

### **Foglio illustrativo**

2. Cosa deve sapere prima di prendere [denominazione del medicinale]

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere [denominazione del medicinale]

Se ha o ha avuto la miastenia (una malattia caratterizzata da debolezza muscolare generalizzata comprendente, in alcuni casi, i muscoli utilizzati per la respirazione) o la miastenia oculare (una malattia che provoca debolezza dei muscoli oculari), poiché le statine possono talvolta aggravare la miastenia o causarne la comparsa (vedere paragrafo 4).

4. Possibili effetti indesiderati

Reazioni avverse con frequenza non nota:

Miastenia gravis (una malattia che provoca debolezza muscolare generalizzata comprendente, in alcuni casi, i muscoli utilizzati per la respirazione).

Miastenia oculare (una malattia che provoca debolezza dei muscoli oculari).

Si rivolga al medico se manifesta debolezza alle braccia o alle gambe che peggiora dopo periodi di attività, visione doppia o abbassamento delle palpebre, difficoltà a deglutire o respiro affannoso.

## **2. Dabrafenib; trametinib – Linfocitopenia emofagocitica (EPITT n. 19824)**

### **Tafinlar (dabrafenib) - Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Linfocitopenia emofagocitica

Nell'esperienza post-marketing, è stata osservata linfocitopenia emofagocitica (HLH) in pazienti trattati con dabrafenib in associazione con trametinib. Si deve usare cautela quando dabrafenib è somministrato in associazione con trametinib. In caso di conferma di HLH, deve essere interrotta la somministrazione di dabrafenib e trametinib e deve essere avviato il trattamento per la HLH.

4.8. Effetti indesiderati

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a dabrafenib ottenute da studi clinici e dalla sorveglianza post-immissione in commercio sono riportate nella tabella sottostante per dabrafenib in monoterapia (Tabella 3) e dabrafenib in associazione con trametinib (Tabella 4).

Le reazioni avverse sono di seguito elencate [...]

Tabella 3 - Reazioni avverse segnalate nella popolazione di sicurezza integrata di di dabrafenib in monoterapia negli studi BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 e BRF112680 (n=578)

Tabella 4 - Reazioni avverse segnalate nella popolazione di sicurezza integrata di di dabrafenib in associazione con trametinib negli studi MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 e BRF115532 (n=1076)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (tutti i gradi)	Reazioni avverse
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)</b>	Comune	Carcinoma cutaneo a cellule squamose <sup>ab</sup> Papilloma <sup>bc</sup>
	Non comune	Nuovo melanoma primario <sup>cd</sup>
	Raro	Ipersensibilità <sup>de</sup> Linfoistocitosi emofagocitica
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Non comune	Ipersensibilità <sup>de</sup>
	Raro	Linfoistocitosi emofagocitica
<b>Patologie vascolari</b>	Molto comune	Emorragia <sup>ef</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Dolore addominale <sup>fg</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Molto comune	Eritema <sup>gh</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Molto comune	Spasmi muscolari <sup>hi</sup>

<sup>a</sup>Il profilo di sicurezza di MEK116513 è generalmente simile a quello di MEK115306 con le seguenti eccezioni: 1) Le seguenti reazioni avverse hanno una categoria di frequenza più elevata rispetto a MEK115306: spasmo muscolare (molto comune); insufficienza renale e linfedema (comune); insufficienza renale acuta (non comune); 2) Le seguenti reazioni avverse si sono verificate in MEK116513 ma non in MEK115306: insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra, malattia polmonare interstiziale (non comune). 3) La seguente reazione avversa si è verificata in MEK116513 e BRF115532 ma non in MEK115306 e BRF113928: rabdomiolisi (non comune)

<sup>ab</sup> Carcinoma cutaneo a cellule squamose (cu SCC): SCC, SCC della pelle, SCC *in situ* (malattia di Bowen) e cheratoacantoma

<sup>bc</sup> Papilloma, papilloma cutaneo

<sup>cd</sup> Melanoma maligno, melanoma maligno metastatico e melanoma a diffusione superficiale stadio III

<sup>de</sup> Include ipersensibilità a farmaci

<sup>ef</sup> Sanguinamento da varie sedi, tra cui sanguinamento intracranico e sanguinamento fatale

<sup>fg</sup> Dolore addominale superiore e inferiore

<sup>gh</sup> Eritema, eritema generalizzato

<sup>hi</sup> Spasmi muscolari, rigidità muscoloscheletrica

## Tafinlar (dabrafenib) - Foglio illustrativo

### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Tafinlar

Condizioni per le quali può essere necessario porre attenzione

#### Disturbi del sistema immunitario

Tafinlar in associazione con trametinib può, in rari casi, causare una condizione (linfoistocitosi emofagocitica o HLH) in cui il sistema immunitario produce una quantità eccessiva rispetto al normale

di cellule che combattono le infezioni, chiamate istiociti e linfociti. I sintomi possono includere: ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, facilità di comparsa dei lividi, anomalie ai reni e problemi al cuore. Informi immediatamente il medico se manifesta contemporaneamente più sintomi quali febbre, gonfiore delle ghiandole linfatiche, lividi o eruzione cutanea.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Possibili effetti indesiderati gravi

##### Disturbi del sistema immunitario

Informi immediatamente il medico se manifesta contemporaneamente più sintomi quali febbre, gonfiore delle ghiandole linfatiche, lividi o eruzione cutanea. Può essere un segno di una condizione (chiamata linfoistocitosi emofagocitica) in cui il sistema immunitario produce una quantità eccessiva rispetto al normale di cellule che combattono le infezioni, chiamate istiociti e linfociti, e che può causare vari sintomi, vedere paragrafo 2 (frequenza rara).

### **Mekinist (trametinib) - Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Linfoistocitosi emofagocitica

Nell'esperienza post-marketing, è stata osservata linfoistocitosi emofagocitica (HLH) in pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib. Si deve usare cautela quando trametinib viene somministrato in associazione con dabrafenib. In caso di conferma di HLH, deve essere interrotta la somministrazione di trametinib e dabrafenib e deve essere avviato il trattamento per la HLH.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a trametinib, segnalate nell'ambito degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing, sono riportate nelle tabelle sottostanti per trametinib in monoterapia (Tabella 4) e trametinib in associazione con dabrafenib (Tabella 5).

Tabella 4 - Reazioni avverse segnalate nella popolazione di sicurezza integrata di di trametinib in monoterapia (n=329)

Tabella 5 - Reazioni avverse segnalate nella popolazione di sicurezza integrata di di trametinib in associazione con dabrafenib negli studi MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 e BRF115532 (n=1076)

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza (tutti i gradi)</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)</b>	Comune	Carcinoma cutaneo a cellule squamose <sup>ab</sup> Papilloma <sup>bc</sup>
	Non comune	Nuovo melanoma primario <sup>cd</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Non comune	Ipersensibilità <sup>de</sup>
	Raro	<u>Linfoistocitosi emofagocitica</u>

<b>Patologie vascolari</b>	Molto comune	Emorragia <sup>ef</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Dolore addominale <sup>fg</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Molto comune	Eritema <sup>gh</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Molto comune	Spasmi muscolari <sup>hi</sup>

<sup>a</sup>Il profilo di sicurezza di MEK116513 è generalmente simile a quello di MEK115306 con le seguenti eccezioni: 1) Le seguenti reazioni avverse hanno una categoria di frequenza più elevata rispetto a MEK115306: spasmo muscolare (molto comune); insufficienza renale e linfedema (comune); insufficienza renale acuta (non comune); 2) Le seguenti reazioni avverse si sono verificate in MEK116513 ma non in MEK115306: insufficienza cardiaca, disfunzione ventricolare sinistra, malattia polmonare interstiziale (non comune). 3) La seguente reazione avversa si è verificata in MEK116513 e BRF115532 ma non in MEK115306 e BRF113928: rabdomiolisi (non comune)

<sup>ab</sup> Carcinoma cutaneo a cellule squamose (cu SCC): SCC, SCC della pelle, SCC *in situ* (malattia di Bowen) e cheratoacantoma

<sup>bc</sup> Papilloma, papilloma cutaneo

<sup>cd</sup> Melanoma maligno, melanoma maligno metastatico e melanoma a diffusione superficiale stadio III

<sup>de</sup> Include ipersensibilità a farmaci

<sup>ef</sup> Sanguinamento da varie sedi, tra cui sanguinamento intracranico e sanguinamento fatale

<sup>fg</sup> Dolore addominale superiore e inferiore

<sup>gh</sup> Eritema, eritema generalizzato

<sup>hi</sup> Spasmi muscolari, rigidità muscoloscheletrica

## **Mekinist (trametinib) - Foglio illustrativo**

### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Mekinist

Condizioni per le quali può essere necessario porre attenzione

#### Disturbi del sistema immunitario

Mekinist in associazione con dabrafenib può, in rari casi, causare una condizione (linfoistocitosi emofagocitica o HLH) in cui il sistema immunitario produce una quantità eccessiva rispetto al normale di cellule che combattono le infezioni, chiamate istiociti e linfociti. I sintomi possono includere: ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, facilità di comparsa dei lividi, anomalie ai reni e problemi al cuore. Informi immediatamente il medico se manifesta contemporaneamente più sintomi quali febbre, gonfiore delle ghiandole linfatiche, lividi o eruzione cutanea.

### 4. Possibili effetti indesiderati

Possibili effetti indesiderati gravi

#### Disturbi del sistema immunitario

Informi immediatamente il medico se manifesta contemporaneamente più sintomi quali febbre, gonfiore delle ghiandole linfatiche, lividi o eruzione cutanea. Può essere un segno di una condizione (chiamata linfoistocitosi emofagocitica; frequenza rara) in cui il sistema immunitario produce una quantità eccessiva rispetto al normale di cellule che combattono le infezioni, chiamate istiociti e linfociti, e che può causare vari sintomi, vedere paragrafo 2.

### **3. Regorafenib – Microangiopatia trombotica (EPITT n. 19832)**

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Microangiopatia trombotica (TMA)

La microangiopatia trombotica (TMA), che include la porpora trombotica trombocitopenica (PTT), è stata associata all'uso di regorafenib (vedere paragrafo 4.8). La diagnosi di TMA deve essere presa in considerazione nei pazienti che presentano anemia emolitica, trombocitopenia, stanchezza, manifestazioni neurologiche fluttuanti, compromissione renale e febbre. Nei pazienti che sviluppano TMA, la terapia con regorafenib deve essere interrotta ed è necessario un trattamento immediato. Dopo l'interruzione del trattamento è stata osservata la regressione degli effetti della TMA.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Patologie del sistema emolinfopoietico

Microangiopatia trombotica (frequenza rara)

#### **Foglio illustrativo**

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Stivarga

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Stivarga.

Faccia particolare attenzione con Stivarga

- Se ha o ha avuto danni ai vasi sanguigni più piccoli (microangiopatia trombotica, TMA). Informi il medico se manifesta febbre, stanchezza, affaticamento, lividi, sanguinamento, gonfiore, confusione, perdita della vista e crisi convulsive.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 1 000)

- coaguli di sangue nei piccoli vasi sanguigni (microangiopatia trombotica)