



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/30781/2023 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nauja vaistinio preparato informaciniuose dokumentuose pateikiamos informacijos formuluotė. Ištraukos iš PRAC rekomendacijų dėl saugumo signalų

Patvirtinta PRAC 2023 m. sausio 9–12 d. posėdyje

Šiame dokumente pateikiama vaistinio preparato informacinių dokumentų formuluotė yra ištrauka iš dokumento „PRAC rekomendacijos dėl saugumo signalų“, kuriame pateikiamas visas Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) rekomendacijų dėl vaistinio preparato informacinių dokumentų atnaujinimo tekstas, taip pat bendrosios gairės, kaip reikėtų reaguoti į saugumo signalus. Jas galima rasti [čia](#) (tik anglų k.).

Naujas tekstas, kurį reikia įtraukti į vaistinio preparato informacinius dokumentus, pabrauktas. Esamas tekstas, kurį reikia išbraukti, ~~perbrauktas~~.

1. 3-hidroksi-3-metilglutaril-kofermento A (HMG-CoA) reduktazės inhibitoriai (statinai): atorvastatinas; fluvastatinas; lovastatinas; pitavastatinas; pravastatinas; rozuvastatinas; simvastatinas ir kiti susiję fiksuotų dozių deriniai; pravastatinas, fenofibratas; simvastatinas, fenofibratas – sunkioji miastenija (*Myasthenia gravis*) (EPITT Nr. 19822)

Tai taikoma ir vienkomenčiams, ir fiksuotų dozių sudėtiniams atitinkamų medžiagų preparatams.

Preparato charakteristikų santrauka

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Keliais atvejais gauta pranešimų apie tai, kad statinai *de novo* sukelia sunkiąją miasteniją ar akių miasteniją arba pasunkina šiomis ligomis jau sergančių pacientų būklę (žr. 4.8 skyrių). Jeigu ligos simptomai paūmėja, [vaistinio preparato pavadinimas] vartojimą reikia nutraukti. Gauta pranešimų

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

² Minor edits in the Lithuanian translation of the Tafinlar and Mekinist product information were implemented on 7 February 2023 (see page 3 and page 5).



apie atsinaujinusios ligos atvejus, kai buvo (pakartotinai) vartojamas tas pats arba kitas statinų grupės vaistinis preparatas.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Nervų sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: sunkioji miastenija

Akių sutrikimai

Dažnis nežinomas: akių miastenija

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant <vaistinio preparato pavadinimas>

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti [vaistinio preparato pavadinimas], jeigu sergate arba sirgote miastenija (liga, sukeliančia bendrą raumenų silpnumą, įskaitant kai kuriais atvejais, kvėpuojant naudojamus raumenis) arba akių miastenija (liga, sukeliančia akių raumenų silpnumą), nes statinai kartais gali sukelti miasteniją arba pasunkinti ligą (žr. 4 skyrių).

4. Galimas šalutinis poveikis

Nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis nežinomas:

sunkioji miastenija (liga, sukelianti bendrą raumenų, įskaitant kai kuriais atvejais, kvėpuojant naudojamus raumenis, silpnumą);

akių miastenija (akių raumenų silpnumą sukelianti liga).

Pasitarkite su gydytoju, jei jaučiate rankų ar kojų silpnumą, kuris pasunkėja aktyviau pajudėjus, jei dvejetaini akyse arba užkrenta akių vokai, sunku ryti arba pasireiškia dusulys.

2. Dabrafenibas; trametinibas. Hemofagocitinė limfohistiocitozė (EPITT Nr. 19824)

Tafinlar (dabrafenibas). Preparato charakteristikų santrauka

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hemofagocitinė limfohistiocitozė

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, tarp dabrafenibo ir trametinibo deriniu gydomų pacientų nustatyta hemofagocitinės limfohistiocitozės (HLH) atvejų. Dabrafenibą skiriant kartu su trametinibu, reikia imtis atsargumo priemonių. Patvirtinus HLH, reikia nutraukti dabrafenibo ir trametinibo vartojimą ir pradėti gydymą nuo HLH.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų ir stebėjimo po pateikimo į rinką metu nustatytos su dabrafenibu siejamos nepageidaujamos reakcijos: taikant gydymą vien dabrafenibu (3 lentelė) ir taikant gydymą dabrafenibo deriniu su trametinibu (4 lentelė).

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą išvardytos toliau [...]

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pacientams, kuriems taikytas gydymas vien dabrafenibu, ~~bendroje saugumo populiacijoje tyrimuose BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 ir BRF112680 (n = 578)~~

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos taikant gydymą dabrafenibo ir trametinibo deriniu ~~bendroje saugumo populiacijoje³ tyrimuose MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 ir BRF115532 (n = 1076)~~

Organų sistemų klasė	Dažnis (visų laipsnių)	Nepageidaujamos reakcijos
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažnas	Odos plokščiųjų ląstelių karcinoma ^{ab}
		Papiloma ^{bc}
	Nedažnas	Nauja pirminė melanoma ^{cd}
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas ^{de}
	Retas	Hemofagocitinė limfohistiocitozė
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Kraujavimas ^{ef4}
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas ^{fg}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Eritema ^{gh}
Kaulų, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Raumenų spazmai ^{hi}

~~^a MEK116513 tyrime saugumo charakteristikos iš esmės yra panašios į MEK115306 tyrimo saugumo charakteristikas, išskyrus šias išimtis: 1) Palyginti su MEK115306 tyrimu, dažnesnės yra šios nepageidaujamos reakcijos: raumenų spazmai (labai dažna), inkstų nepakankamumas ir limfedema (dažna), ūminis inkstų nepakankamumas (nedažna); 2) MEK116513 tyrime pasireiškė, o MEK115306 nepasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: širdies nepakankamumas, kairiojo skilvelio disfunkcija, intersticinė plaučių liga (nedažnos). 3) MEK116513 ir BRF115532 tyrimuose pasireiškė, o MEK115306 ir BRF113928 tyrimuose nepasireiškė ši nepageidaujama reakcija: raišmenų plyšimas (nedažna).~~

^{ab} Odos plokščiųjų ląstelių karcinoma (OPLK): PLK, odos PLK, *in situ* PLK (Bowen liga) ir keratoakantoma

^{bc} Papiloma, odos papiloma

^{cd} Piktybinė melanoma, metastazavusi piktybinė melanoma ir paviršiumi plintančios melanomos III stadija

^{de} Apima padidėjusį jautrumą vaistiniam preparatui

^{ef} Kraujavimas iš įvairių vietų, įskaitant kraujavimą į kaukolės ertmę ir mirtiną nukraujavimą

^{fg} Skausmas viršutinėje ir apatinėje pilvo dalyse

^{gh} Eritema, generalizuota eritema

^{hi} Raumenų spazmai, raumenų ir kaulų sistemos sąstingis

³ „bendroje saugumo populiacijoje“ was formatted into strikethrough in line with the English original text.

⁴ „Hemoragija“ was replaced by „Kraujavimas“ in line with the current Lithuanian product information of Tafinlar.

Tafinlar (dabrafenibas). Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant Tafinlar

Galintys pasireikšti sutrikimai

Imuninės sistemos sutrikimai

Retais atvejais kartu su trametinibu vartojamas Tafinlar gali sukelti ligą (hemofagocitinę limfohistiocitozę, arba HLH), dėl kurios imuninė sistema gamina per daug su infekcijomis kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais. Šios ligos simptomai gali būti padidėjusios kepenys ir (arba) blužnis, odos išbėrimas, padidėję limfmazgiai, kvėpavimo sunkumai, nesant rimtų priežasčių besiformuojančios kraujosruvos, inkstų patologijos ir širdies veiklos sutrikimai. Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu tuo pat metu pasireikštų keli simptomai, pvz., karščiavimas, padidėję limfmazgiai, kraujosruvos ar odos išbėrimas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Galimas sunkus šalutinis poveikis

Imuninės sistemos sutrikimai

Jeigu tuo pat metu pasireikštų keli simptomai, pvz., karščiavimas, padidėję limfmazgiai, kraujosruvos ar odos išbėrimas, nedelsdami praneškite gydytojui. Tai gali būti ligos, dėl kurios imuninė sistema gamina per daug su infekcijomis kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais ir galinčių sukelti įvairius simptomus (vadinamos hemofagocitine limfohistiocitoze), požymis; žr. 2 skyrių (dažnis retas).

Mekinist (trametinibas). Preparato charakteristikų santrauka

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hemofagocitinė limfohistiocitozė

Vaistinį preparatą pateikus į rinką, tarp trametinibo ir dabrafenibo deriniu gydomų pacientų nustatyta hemofagocitinės limfohistiocitozės (HLH) atveju. Trametinibą skiriant kartu su dabrafenibu reikia imtis atsargumo priemonių. Patvirtinus HLH, reikia nutraukti trametinibo ir dabrafenibo vartojimą ir pradėti gydymą nuo HLH.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Su trametinibu siejamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant klinikinius tyrimus ir stebėjimą po pateikimo į rinką, nurodytos toliau lentelėse: gydant vien trametinibu (4 lentelė) ir trametinibo deriniu su dabrafenibu (5 lentelė).

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pacientams, kuriems taikytas gydymas vien trametinibu, bendroje saugumo populiacijoje (n=329)

5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos taikant gydymą trametinibo ir dabrafenibo deriniu bendroje saugumo populiacijoje MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 ir BRF115532 tyrimų metu (n = 1,076)

Organų sistemų klasė	Dažnis (visų laipsnių)	Nepageidaujamos reakcijos
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažnas	Odos plokščiųjų ląstelių karcinoma ^{ab}
	Nedažnas	Papiloma ^{bc}
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Nauja pirminė melanoma ^{cd}
	Retas	Padidėjęs jautrumas ^{de}
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Hemofagocitinė limfohistiocitozė
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Kraujavimas ^{ef5}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas ^{fg}
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Eritema ^{gh}
	Labai dažnas	Raumenų spazmai ^{hi}

^a MEK116513 tyrime saugumo charakteristikos iš esmės yra panašios į MEK115306 tyrimo saugumo charakteristikas, išskyrus šias išimtis: 1) Palyginti su MEK115306 tyrimu, dažnesnės yra šios nepageidaujamos reakcijos: raumenų spazmai (labai dažna), inkstų nepakankamumas ir limfedema (dažna), ūminis inkstų nepakankamumas (nedažna); 2) MEK116513 tyrime pasireiškė, o MEK115306 nepasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: širdies nepakankamumas, kairiojo skilvelio disfunkcija, intersticinė plaučių liga (nedažnos). 3) MEK116513 ir BRF115532 tyrimuose pasireiškė, o MEK115306 ir BRF113928 tyrimuose nepasireiškė ši nepageidaujama reakcija: rabdomiolizė (nedažna).

^{ab} Odos plokščiųjų ląstelių karcinoma (OPLK): PLK, odos PLK, *in situ* PLK (Bowen liga) ir keratoakantoma

^{bc} Papiloma, odos papiloma

^{cd} Piktybinė melanoma, metastazavusi piktybinė melanoma ir paviršiumi plintančios melanomos III stadija

^{de} Apima padidėjusį jautrumą vaistiniam preparatui

^{ef} Kraujavimas iš įvairių vietų, įskaitant kraujavimą į kaukolės ertmę ir mirtiną nukraujavimą

^{fg} Skausmas viršutinėje ir apatinėje pilvo dalyse

^{gh} Eritema, generalizuota eritema

^{hi} Raumenų spazmai, raumenų ir kaulų sistemos sąstingis

Mekinist (trametinibas). Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant Mekinist

Galintys pasireikšti sutrikimai

Imuninės sistemos sutrikimai

Retais atvejais Mekinist ir dabrafenibo derinys gali sukelti ligą (hemofagocitinę limfohistiocitozę arba HLH), dėl kurios imuninė sistema gamina per daug su infekcijomis kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais. Šios ligos simptomai gali būti padidėjusios kepenys ir (arba) blužnis, odos išbėrimas, padidėję limfmazgiai, kvėpavimo sunkumai, nesant rimtų priežasčių besiformuojančios kraujosruvos, inkstų patologijos ir širdies veiklos sutrikimai. Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu tu pat metu pasireikštų keli simptomai, pvz., karščiavimas, padidėję limfmazgiai, kraujosruvos ar odos išbėrimas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Galimas sunkus šalutinis poveikis

⁵ "Hemoragija" was replaced by "Kraujavimas" in line with the current Lithuanian product information of Mekinist.

Imuninės sistemos sutrikimai

Jeigu tuo pat metu pasireikštų keli simptomai, pvz., karščiavimas, padidėję limfmazgiai, kraujosruvos ar odos išbėrimas, nedelsdami praneškite gydytojui. Tai gali būti ligos, dėl kurios imuninė sistema gamina per daug su infekcijomis kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais ir galinčių sukelti įvairius simptomus (vadinamos hemofagocitine limfohistiocitoze), požymis; žr. 2 skyrių (dažnis retas).

3. Regorafenibas – trombozinė mikroangiopatija (EPITT Nr. 19832)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Trombozinė mikroangiopatija (TMA)

Su regorafenibo vartojimu siejama trombozinė mikroangiopatija (TMA), įskaitant trombinę trombocitopeninę purpurą (TTP) (žr. 4.8 skyrių). Gydant pacientus, kuriems pasireiškia hemolizinė anemija, trombocitopenija, nuovargis, kintantys neurologiniai reiškiniai, inkstų funkcijos sutrikimai ir karščiavimas, reikėtų įvertinti TMA diagnozės galimybę. Pacientų, kuriems išsivysto TMA, gydymą regorafenibu reikia nutraukti ir nedelsiant pradėti juos gydyti. Nutraukus gydymą, TMA poveikis išnyko.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Trombozinė mikroangiopatija (dažnis „retas“)

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant Stivarga

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Stivarga.

Vartojant Stivarga, reikia imtis specialių atsargumo priemonių:

- jeigu yra arba buvo pažeistos Jūsų smulkiausios kraujagyslės (trombozinė mikroangiopatija (TMA)). Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia karščiavimas, nuovargis, kraujosruvos, kraujavimas, patinimas, sumišimas, dingsta regėjimas ir pasireiškia traukuliai.

4. Galimas šalutinis poveikis

Retas šalutinis poveikis (galintis pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- kraujo krešuliai smulkiosiose kraujagyslėse (trombozinė mikroangiopatija).