EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023[1]
EMA/PRAC/30771/2023
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Нов текст в продуктовата информация — извадки от препоръките на PRAC относно сигнали

Прието от PRAC на 9—12 януари 2023 г.

Текстът в продуктовата информация в настоящия документ е взет от документа, озаглавен „Препоръки на PRAC относно сигнали", който съдържа целия текст на препоръките на PRAC за актуализация на продуктовата информация за продукта, както и някои общи насоки за обработката на сигналите. Той може да бъде намерен ***тук*** (само на английски език).

Новият текст, който трябва да се добави към продуктовата информация, е подчертан. Настоящият текст, който трябва да се изтрие, е ~~зачертан~~.

1. 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А (HMG-CoA) редуктазни инхибитори (статини): аторвастатин, флувастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин и други съответни комбинации от фиксирани дози, правастатин, фенофибрат; симвастатин, фенофибрат — миастения гравис (EPITT № 19822)

Това се отнася както за продукти с една съставка, така и за продукти с комбинация от фиксирани дози на съответните вещества.

Кратка характеристика на продукта

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на [наименование на продукта] трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

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

© European Medicines Agency, 2023. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: Миастения гравис

Нарушения на очите

С неизвестна честота: Очна миастения

Листовка на продукта

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете [наименование на продукта]

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете [наименование на продукта]

Ако имате или сте имали миастения (заболяване, което се проявява с обща мускулна слабост, в някои случаи включваща и мускулите, които участват при дишането), или очна миастения (заболяване, причиняващо слабост на очния мускул), тъй като статините понякога могат да влошат заболяването или да доведат до поява на миастения (вж. точка 4).

4. Възможни нежелани реакции

Нежелани реакции с неизвестна честота:

Миастения гравис (заболяване, причиняващо обща мускулна слабост, в някои случаи включваща и мускулите, които участват при дишането).

Очна миастения (заболяване, причиняващо слабост на очния мускул).

Говорете с Вашия лекар, ако изпитвате слабост в ръцете или краката, която се влошава след периоди на активност, имате двойно виждане или увисване на клепачите, затруднено преглъщане или задух.

2. Дабрафениб; траметиниб — хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (EPITT № 19824)

Tafinlar (дабрафениб) — Кратка характеристика на продукта

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) при пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб. Необходимо е повишено внимание, когато дабрафениб се прилага в комбинация с траметиниб. Ако HLH бъде потвърдена, приложението на дабрафениб и траметиниб трябва да се спре и да се започне лечение за HLH.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Таблица на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани с дабрафениб, получени от клинични проучвания и от постмаркетинговото наблюдение, са представени в табличен вид по-долу - при монотерапия с дабрафениб (таблица 3) и при комбинацията дабрафениб с траметиниб (таблица 4).

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу […]

Таблица 3 — Нежелани реакции~~, съобщени в интегрираната популация за безопасност на~~ при монотерапия с дабрафениб ~~в проучванията BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 и BRF112680 (n=578)~~

Таблица 4 — Нежелани реакции ~~съобщени в интегрираната популация за безопасност на~~ при комбинацията дабрафениб с траметиниб ~~в проучванията MEK115306, MEK116513[а], BRF113928 и BRF115532 (n=1076)~~

Системо-органен клас	**Честота (всички степени)**	**Нежелани реакции**
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Сквамозноклетъчен карцином на кожата[аб]
		Папилом[бв]
	Нечести	Нов първичен меланом[вг]
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност[гд]
	Редки	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
Съдови нарушения	Много чести	Хеморагия[де]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка[еж]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Еритема[жз]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулни спазми[зи]

~~[а]Профилът на безопасност от MEK116513 като цяло е сходен с този от MEK115306 със следните изключения: 1) Следните нежелани реакции са с по-висока честота в сравнение с MEK115306: мускулни спазми (много чести); бъбречна недостатъчност и лимфедем (чести); остра бъбречна недостатъчност (нечести); 2) Следните нежелани реакции са настъпили при MEK116513, но не и при MEK115306: сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция, интерстициална белодробна болест (нечести). 3) Следната нежелана реакция е настъпила при MEK116513 и BRF115532, но не при MEK115306 и BRF113928: рабдомиолиза (нечеста)~~

[аб] Сквамозноклетъчен карцином на кожата (cu SCC): SCC, SCC на кожата, SCC *in situ* (болест на Bowen) и кератоакантома
[бв] Папилом, кожен папилом
[вг] Злокачествен меланом, метастатичен злокачествен меланом и повърхностно разпространен меланом, стадий III
[гд] Включва лекарствена свръхчувствителност
[де] Кървене от различни места, включително интракраниално и фатално кървене
[еж]Болка в горната част на корема и болка в долната част на корема
[жз] Еритема, генерализирана еритема
[зи] Мускулни спазми, мускулно-скелетна скованост

Tafinlar (дабрафениб) — листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tafinlar

Заболявания, за които може да се наложи да внимавате

Нарушения на имунната система

В редки случаи Tafinlar в комбинация с траметиниб може да причини заболяване (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза или HLH (haemophagocytic lymphohistiocytosis)), при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити. Симптомите могат да включват уголемен черен дроб и/или далак, кожен обрив, увеличаване на лимфните възли, проблеми с дишането, лесна поява на синини, бъбречни нарушения и сърдечни проблеми. Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако получите множество симптоми, като например повишена температура, подути лимфни възли, синини или кожен обрив по едно и също време.

4. Възможни нежелани реакции

Възможни сериозни нежелани реакции

Нарушения на имунната система

Ако изпитвате едновременно множество симптоми, като например повишена температура, подути лимфни възли, кръвонасядане или кожен обрив, трябва да кажете на Вашия лекар незабавно. Това може да е признак на заболяване, при което имунната система образува твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, което може да причини различни симптоми (т.нар. хемофагоцитна лимфохистиоцитоза), вижте точка 2 (с честота „редки").

Mekinist (траметиниб) — Кратка характеристика на продукта

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH) при пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб. Необходимо е повишено внимание, когато траметиниб се прилага в комбинация с дабрафениб. Ако HLH бъде потвърдена, приложението на траметиниб и дабрафениб трябва да се прекрати и да се започне лечение за HLH.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Таблица на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, свързани с траметиниб, получени от клинични проучвания и от постмаркетинговото наблюдение, са представени в табличен вид по-долу - при монотерапия с траметиниб (таблица 4) и при траметиниб в комбинация с дабрафениб (таблица 5).

Таблица 4 — Нежелани реакции~~, съобщени в интегрираната популация за безопасност на~~ при монотерапия с траметиниб ~~(n=329)~~

Таблица 5 — Нежелани реакции~~, съобщени в интегрираната популация за безопасност на~~ при траметиниб в комбинация с дабрафениб ~~в проучванията MEK115306, MEK116513[a], BRF113928 и BRF115532 (n=1 076)~~

Системо-органен клас	Честота (всички степени)	Нежелани реакции
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Сквамозноклетъчен карцином на кожата[аб]
		Папилом[бв]
	Нечести	Нов първичен меланом[вг]
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност[гд]
	Редки	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
Съдови нарушения	Много чести	Хеморагия[де]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка[еж]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Еритема[жз]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулни спазми[зи]

[а]~~Профилът на безопасност от MEK116513 като цяло е сходен с този от MEK115306 със следните изключения: 1) Следните нежелани реакции са с по-висока честота в сравнение с MEK115306: мускулни спазми (много чести); бъбречна недостатъчност и лимфедем (чести); остра бъбречна недостатъчност (нечести); 2) Следните нежелани реакции са настъпили при MEK116513, но не и при MEK115306: сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция, интерстициална белодробна болест (нечести). 3) Следната нежелана реакция е настъпила при MEK116513 и BRF115532, но не при MEK115306 и BRF113928: рабдомиолиза (нечеста)~~

[аб] Сквамозноклетъчен карцином на кожата (cu SCC): SCC, SCC на кожата, SCC *in situ* (болест на Боуен) и кератоакантома
[бв] Папилом, кожен папилом
[вг] Злокачествен меланом, метастатичен злокачествен меланом и повърхностно разпространен меланом, стадий III
[гд] Включва лекарствена свръхчувствителност
[де] Кървене от различни места, включително интракраниално и фатално кървене
[еж]Болка в горната част на корема и болка в долната част на корема
[жз] Еритема, генерализирана еритема
[зи] Мускулни спазми, мускулно-скелетна скованост

Mekinist (траметиниб) — листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mekinist

Състояния, за които може да се наложи да внимавате

Нарушения на имунната система

Mekinist в комбинация с дабрафениб може в редки случаи да причини заболяване (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза или HLH), при което имунната система образува твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити. Симптомите могат да включват уголемен черен дроб и/или далак, кожен обрив, увеличаване на лимфните възли, проблеми с дишането, лесна поява на синини, бъбречни аномалии и сърдечни проблеми. Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако едновременно получите множество симптоми, като например повишена температура, подути лимфни възли, синини или кожен обрив.

4. Възможни нежелани реакции

Възможни сериозни нежелани реакции

Нарушения на имунната система

Ако изпитвате едновременно множество симптоми, като например повишена температура, подути лимфни възли, кръвонасядане или кожен обрив, трябва да кажете на Вашия лекар незабавно. Това може да е признак за заболяване, при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, което може да причини различни симптоми (т.нар. хемофагоцитна лимфохистиоцитоза), вижте точка 2 (с честота „редки").

3. Регорафениб — тромботична микроангиопатия (EPITT № 19832)

Кратка характеристика на продукта

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тромботична микроангиопатия (ТМА)
Тромботичната микроангиопатия (ТМА), включително тромботичната тромбоцитопенична пурпура (ТТП), се свързват с употребата на регорафениб (вж. точка 4.8). Диагнозата за ТМА трябва да се вземе предвид при пациенти с хемолитична анемия, тромбоцитопения, умора, променливи неврологични прояви, бъбречно увреждане и висока температура. Лечението с регорафениб трябва да се преустанови при пациенти, които развиват ТМА, и е необходимо да се приложи своевременно лечение. След прекъсване на лечението е наблюдавано обратно развитие на ефектите на ТМА.

4.8. Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система
Тромботична микроангиопатия (честота „редки")

Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Stivarga

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Stivarga.

Обърнете специално внимание при употребата на Stivarga:

- Ако имате или сте имали увреждане на най-малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия (ТМА)). Информирайте Вашия лекар, ако Ви се повиши температурата, изпитвате умора, отпадналост, образуват Ви се синини, имате кървене, подуване, обърквване, загуба на зрение и припадъци.

4. Възможни нежелани реакции

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1000 потребители):

- кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия)