



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/30780/2023
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Jauns zāļu apraksta formulējums – izraksti no PRAC ieteikumiem par signāliem

Pieņemts PRAC sēdē 2023. gada 9.–12. janvārī

Zāļu apraksta formulējums šajā dokumentā ir ņemts no dokumenta "PRAC ieteikumi par signāliem", kas satur zāļu apraksta atjauninājuma PRAC ieteikumu visu tekstu, kā arī dažas vispārīgas vadlīnijas par darbu ar signāliem. Tas ir atrodams [šeit](#) (tikai angļu valodā).

Zāļu aprakstam pievienotais jaunais teksts ir pasvītrots. Pašreizējais teksts, kas tiks dzēsts, ir pārsvītrots.

1. 3-hidroksi-3-metilglutarilkoenzīma A (HMG-CoA) reduktāzes inhibitori (statīni): atorvastatīns; fluvastatīns; lovastatīns; pitavastatīns; pravastatīns; rosuvastatīns; simvastatīns un citas attiecīgas fiksētas devas kombinācijas; pravastatīns, fenofibrāts; simvastatīns, fenofibrāts – *Myasthenia gravis* (EPITT Nr. 19822)

Tas attiecas gan uz attiecīgo vielu vienas sastāvdaļas, gan fiksētas devas kombinētiem preparātiem.

Zāļu apraksta kopsavilkums

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dažos gadījumos ir ziņots, ka statīni izraisa jaunu vai pastiprina iepriekš esošu *Myasthenia gravis* vai acu miastēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). [Zāļu nosaukums] lietošana jāpārtrauc, ja simptomi progresē. Ir ziņots par recidīviem, kad tika (atkārtoti) lietots tas pats vai cits statīns.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nervu sistēmas traucējumi

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



Biežums nav zināms: Myasthenia gravis

Acu bojājumi

Biežums nav zināms: Acu miastēnija

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms [zāļu nosaukums] lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

Ja Jums ir vai ir bijusi miastēnija (slimība ar vispārēju muskuļu vājumu, tostarp dažos gadījumos muskuļos, kas tiek izmantoti elpoņot) vai acu miastēnija (slimība, kas izraisa acu muskuļu vājumu), jo statini dažkārt var paasināt slimību vai izraisīt miastēniju (skatīt 4. punktu).

4. Iespējamās blakusparādības

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms:

Myasthenia gravis (slimība, kas izraisa vispārēju muskuļu vājumu, tostarp dažos gadījumos muskuļos, kas tiek izmantoti elpoņot).

Acu miastēnija (slimība, kas izraisa acu muskuļu vājumu).

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir vājums rokās vai kājās, kas progresē pēc aktivitātes periodiem, redzes dubultošanās vai plakstiņu noslīdēšana, rīšanas grūtības vai elpas trūkums.

2. Dabrafenibs; trametinibs – hemofagocītiska limfohistiocitoze (EPITT Nr. 19824)

Tafinlar (dabrafenibs) – zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hemofagocītiska limfohistiocitoze

Pēc reģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, ir novērota hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH). Lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, jāievēro piesardzība. Ja HLH tiek apstiprināta, dabrafeniba un trametiniba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk HLH ārstēšana.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Turpmāk tabulas veidā apkopotas ar dabrafenibu saistītās nevēlamās blakusparādības, kuras konstatētas klīniskajos pētījumos un pēc reģistrācijas uzraudzībā, lietojot dabrafenibu monoterapijā (3. tabula) un dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu (4. tabula).

Zāļu nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas turpmāk [...].

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots integrētajā drošuma populācijā lietojot dabrafenibu monoterapijā pētījumos BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 un BRF112680 (n=578)

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots integrētajā drošuma populācijā lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu pētījumos MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 un BRF115532 (n=1076)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības
Labdabīgi, ļaundabīgi un nezināmas etioloģijas audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži	Ādas plakanšūnu karcinoma ^{ab} Papiloma ^{be}
	Retāk	Jauna primārā melanoma ^{cd}
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība ^{de}
	Reti	Hemofagocītiska limfohistiocitoze
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Asiņošana ^{ef}
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā ^{fg}
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Eritēma ^{gh}
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muskuļu spazmas ^{hi}

^aMEK116513 drošuma profils parasti ir līdzīgs MEK115306 drošuma profilam ar šādiem izņēmumiem: 1) Tālāk norādītajām blakusparādībām ir augstāka biežuma kategorija, salīdzinot ar MEK115306: muskuļu spazmas (ļoti bieži); nieru mazspēja un limfotūska (bieži); akūta nieru mazspēja (retāk); 2) MEK116513, bet ne MEK115306: sirds mazspēja, kreisā kambara disfunkcija, intersticiālā plaušu slimība (retāk). 3) MEK116513 un BRF115532, bet ne MEK115306 un BRF113928 gadījumā ir novērota šāda nevēlama blakusparādība: rabdomiolīze (retāk)

^{ab} Ādas plakanšūnu karcinoma (cu SCC): SCC, SCC uz ādas, SCC *in situ* (Bouena slimība) un keratoakantoma

^{be} Papiloma, ādas papiloma

^{cd} Ļaundabīga melanoma, metastātiska ļaundabīga melanoma un virspusēja difūza melanoma III stadijā

^{de} Ietver zāļu izraisītu paaugstinātu jutību

^{ef} Asiņošana no dažādām vietām, tostarp intrakraniāla asiņošana un letāla asiņošana

^{fg} Sāpes vēdera augšdaļā un sāpes vēdera lejasdaļā

^{gh} Eritēma, ģeneralizēta eritēma

^{hi} Muskuļu spazmas, skeleta-muskuļu stīvums

Tafinlar (dabrafenibs) — lietošanas instrukcija

2. Kas jums jāzina pirms *Tafinlar* lietošanas

Stāvokļi, kuriem jums varētu būt jāpievērš uzmanība

Imūnās sistēmas traucējumi

Tafinlar kombinācijā ar trametinibu retos gadījumos var izraisīt saslimšanu (hemofagocītisku limfohistiocitozi vai HLH), kad imūnsistēma ražo pārāk daudz šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek sauktas par histiocītiem un limfocītiem. Simptomi var ietvert palielinātas aknas un/vai liesu, izsitumus uz ādas, palielinātus limfmezglus, apgrūtinātu elpošanu, noslieci uz zilumu veidošanos, nieru darbības

novirzes un sirdsdarbības problēmas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums vienlaicīgi rodas vairāki simptomi, piemēram, drudzis, pietūkuši limfmezgli, zilumi vai izsitumi uz ādas.

4. Iespējamās blakusparādības

Iespējamās smagās blakusparādības

Imūnās sistēmas traucējumi

Ja Jums vienlaikus rodas vairāki simptomi, piemēram, drudzis, pietūkuši limfmezgli, zilumi vai izsitumi uz ādas, nekavējoties informējiet ārstu. Tā var būt slimības pazīme, kuras gadījumā imūnsistēma ražo pārāk daudz šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek dēvētas par histiocītiem un limfocītiem, un tas var izraisīt dažādus simptomus (sauktus par hemofagocītisku limfohistiocitozi), skatīt 2. punktu (biežums "reti").

Mekinist (trametinibs) — zāļu apraksts

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hemofagocītiska limfohistiocitoze

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, tika novērota hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH). Lietojot trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, jāievēro piesardzība. Ja HLH tiek apstiprināta, trametiniba un dabrafeniba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk HLH ārstēšana.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Turpmāk tabulas veidā ir apkopotas ar trametinibu saistītās nevēlamās blakusparādības, kuras konstatētas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, lietojot trametinibu monoterapijā (4. tabula) un trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu (5. tabula).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības, ~~ziņots integrētajā drošuma populācijā~~ lietojot trametinibu monoterapijā (n=329)

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības, ~~par kurām ziņots integrētajā drošuma populācijā~~, lietojot trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu ~~pētījumos MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 un BRF115532 (n=1076)~~

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības
Labdabīgi, ļaundabīgi un nezināmas etioloģijas audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži	Ādas plakanšūnu karcinoma ^{ab} Papiloma ^{be}
	Retāk	Jauna primārā melanoma ^{cd}
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība ^{de}
	<u>Reti</u>	<u>Hemofagocītiska limfohistiocitoze</u>

Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Asiņošana ^{ef}
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā ^{fg}
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Eritēma ^{gh}
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muskuļu spazmas ^{hi}

^aMEK116513 drošuma profils parasti ir līdzīgs MEK115306 drošuma profilam ar šādiem izņēmumiem: 1) Tālāk norādītajām blakusparādībām ir augstāka biežuma kategorija, salīdzinot ar MEK115306: muskuļu spazmas (ļoti bieži); nieru mazspēja un limfotūska (bieži); akūta nieru mazspēja (retāk); 2) MEK116513, bet ne MEK115306: sirds mazspēja, kreisā kambara disfunkcija, intersticiālā plaušu slimība (retāk). 3) MEK116513 un BRF115532, bet ne MEK115306 un BRF113928 gadījumā ir novērota šāda nevēlama blakusparādība: rhabdmiolīze (retāk)

^{ab} Ādas plakanšūnu karcinoma (cu SCC): SCC, SCC uz ādas, SCC *in situ* (Bouena slimība) un keratoakantoma

^{bc} Papiloma, ādas papiloma

^{cd} Ļaundabīga melanoma, metastātiska ļaundabīga melanoma un virspusēja difūza melanoma III stadijā

^{de} Ietver zāļu izraisītu paaugstinātu jutību

^{ef} Asiņošana no dažādām vietām, tostarp intrakraniāla asiņošana un letāla asiņošana

^{fg} Sāpes vēdera augšdaļā un sāpes vēdera lejasdaļā

^{gh} Eritēma, ģeneralizēta eritēma

^{hi} Muskuļu spazmas, skeleta-muskuļu stīvums

Mekinist (trametinibs) — lietošanas instrukcija

2. Kas jums jāzina pirms *Mekinist* lietošanas

Stāvokļi, kuriem jums jāpievērš uzmanība

Imūnās sistēmas traucējumi

Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu retos gadījumos var izraisīt saslimšanu (hemofagocītisku limfohistiocitozi vai HLH), kad imūnsistēma ražo pārāk daudz šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek sauktas par histiocītiem un limfocītiem. Simptomi var ietvert palielinātas aknas un/vai liesu, izsitumus uz ādas, palielinātus limfmezglus, apgrūtinātu elpošanu, noslieci uz zilumu veidošanos, nieru darbības novirzes un sirds darbības problēmas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums vienlaicīgi rodas vairāki simptomi, piemēram, drudzis, pietūkuši limfmezgli, zilumi vai izsitumi uz ādas.

4. Iespējamās blakusparādības

Iespējamās smagās blakusparādības

Imūnās sistēmas traucējumi

Ja Jums vienlaikus rodas vairāki simptomi, piemēram, drudzis, pietūkuši limfmezgli, zilumi vai izsitumi uz ādas, nekavējoties informējiet ārstu. Tā var būt slimības pazīme, kuras gadījumā imūnsistēma ražo pārāk daudz šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek dēvētas par histiocītiem un limfocītiem, un tas var izraisīt dažādus simptomus (sauktus par hemofagocītisku limfohistiocitozi), skatīt 2. punktu (biežums "reti").

3. Regorafenibs – trombotiska mikroangiopātija (*EPITT* Nr. 19832)

Zāļu apraksta kopsavilkums

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Trombotiska mikroangiopātija (TMA)

Ar regorafeniba lietošanu ir bijusi saistīta trombotiska mikroangiopātija (TMA), tostarp trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP) (skatīt 4.8. apakšpunktu). TMA diagnoze ir jāapsver pacientiem ar hemolītisku anēmiju, trombocitopēniju, nogurumu, svārstīgām neiroloģiskām izpausmēm, nieru darbības traucējumiem un drudzi. Regorafeniba terapija jāpārtrauc pacientiem, kuriem rodas TMA un ir nepieciešama tūlītēja ārstēšana. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas tika novērota TMA iedarbības izzušana.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Trombotiska mikroangiopātija (biežums "reti")

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms *Stivarga* lietošanas

Pirms *Stivarga* lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot *Stivarga*

- ja Jums ir vai ir bijuši mazāko asinsvadu bojājumi (trombotiska mikroangiopātija (TMA)). Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas drudzis, nogurums, nespēks, zilumi, asiņošana, pietūkums, apjukums, redzes zudums un krampji.

4. Iespējamās blakusparādības

Retas blakusparādības (kas var rasties līdz 1 no 1000 lietotājiem):

- asins recekļi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija)