



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/30769/2023
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Ny ordlyd af produktinformation – uddrag af PRAC's anbefalinger vedrørende signaler

Vedtaget på PRAC's møde den 9.-12. januar 2023

Ordlyden af produktinformationen i dette dokument er et uddrag af dokumentet "PRAC's anbefalinger vedrørende signaler", der indeholder den fulde tekst til PRAC's anbefalinger for ajourføring af produktinformationen og visse generelle retningslinjer for håndtering af signaler. Den kan ses [her](#) (kun på engelsk).

Ny tekst, der skal tilføjes i produktinformationen, er understreget. Nuværende tekst, der skal slettes, er gennemstreget.

1. 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzym A (HMG-CoA) reductasehæmmere (statiner): atorvastatin; fluvastatin; lovastatin; pitavastatin; pravastatin; rosuvastatin; simvastatin og andre relevante fastdosiskombinationer; pravastatin, fenofibrat; simvastatin, fenofibrat – myasthenia gravis (EPITT nr. 19822)

Dette gælder både lægemidler med én ingrediens og fastdosiskombinationslægemidler med de pågældende stoffer.

Produktresumé

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen+

Der er indberettet enkelte tilfælde, hvor statiner inducerer de novo eller forværrer allerede eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). [Produktnavn] bør seponeres i tilfælde af forværring af symptomer. Der er indberettet recidiver, når det samme eller et andet statin blev administreret (igen).

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



4.8. Bivirkninger

Nervesystemet

Hyppighed ikke kendt: Myasthenia gravis

Øjne

Hyppighed ikke kendt: Okulær myasteni

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage [produktnavn]

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager [produktnavn]

Hvis du har eller har haft myasteni (en sygdom med generel muskelsvækkelse, herunder i nogle tilfælde de muskler du bruger, når du trækker vejret), eller okulær myasteni (en sygdom, der medfører svækkelse i øjenmusklerne), da statiner undertiden kan forværre sygdommen eller medføre myasteni (se punkt 4).

4. Bivirkninger

Bivirkninger med hyppigheden ikke kendt:

Myasthenia gravis (en sygdom, der medfører generel muskelsvækkelse, herunder i nogle tilfælde de muskler du bruger, når du trækker vejret).

Okulær myasteni (en sygdom, der medfører svækkelse af øjenmusklerne).

Tal med lægen, hvis du oplever svækkelse i arme eller ben, som forværres efter aktivitetsperioder, dobbeltsyn eller hængende øjenlåg, synkebesvær eller åndenød.

2. Dabrafenib; trametinib – hæmofagocytisk lymfocytose (EPITT nr. 19824)

Tafinlar (dabrafenib) – produktresumé

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hæmofagocytisk lymfocytose

Efter markedsføring er hæmofagocytisk lymfocytose (HLH) blevet observeret hos patienter behandlet med dabrafenib i kombination med trametinib. Der bør udvises forsigtighed, når dabrafenib administreres i kombination med trametinib. Hvis hæmofagocytisk lymfocytose bekræftes, bør administration af dabrafenib og trametinib seponeres, og behandling for hæmofagocytisk lymfocytose indledes.

4.8. Bivirkninger

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger forbundet med dabrafenib fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring er opstillet i tabelform nedenfor for dabrafenib-monoterapi (tabel 3) og dabrafenib i kombination med trametinib (tabel 4).

Bivirkningerne er angivet nedenfor [...]

Tabel 3 – Bivirkninger rapporteret i den integrerede sikkerhedspopulation med dabrafenib monoterapi i studierne BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 og BRF112680 (n=578)

Tabel 4 – Bivirkninger rapporteret i den integrerede sikkerhedspopulation med dabrafenib i kombination med trametinib i studierne MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 og BRF115532 (n=1076)

Systemorganklasse	Hyppeghed (alle grader)	Bivirkninger
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Almindelig	Pladecellekræft i huden ^{ab}
	Ikke almindelig	Papillom ^{bc}
Immunsystemet	Ikke almindelig	Nyt primært melanom ^{cd}
	Sjælden	Overfølsomhed ^{de}
Vaskulære problemer	Meget almindelig	Blødning ^{ef}
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Mavesmerter ^{fg}
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Erytem ^{gh}
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskelspasmer ^{hi}

^aSikkerhedsprofilen fra MEK116513 svarer generelt til den for MEK115306 med følgende undtagelser: 1) Følgende bivirkninger har en højere frekvenskategori sammenlignet med MEK115306: Muskelspasmer (meget almindelig), nyresvigt og lymfødem (almindelig), akut nyresvigt (ikke almindelig). 2) Følgende bivirkninger forekom i MEK116513, men ikke i MEK115306: Hjertesvigt, dysfunktion af venstre ventrikel, interstitiel lungesygdom (ikke almindelig). 3) Følgende bivirkning forekom i MEK116513 og BRF115532, men ikke i MEK115306 og BRF113928: Rabdomyolyse (ikke almindelig).

^{ab} Kutant pladecellecarcinom (cuSCC): pladecellekarcinom, pladecellekarcinom på huden, pladecellekarcinom *in situ* (Bowens sygdom) og keratoakantom

^{bc} Papillom, hudpapillom

^{cd} Malignt melanom, metastatisk malignt melanom og melanom med overfladisk spredning stadie III

^{de} Inkluderer overfølsomhed over for lægemidlerne

^{ef} Blødning fra forskellige steder, herunder interkraniel blødning og blødning med dødelig udgang

^{fg} Øvre og nedre abdominalsmerter

^{gh} Erytem, generaliseret erytem

^{hi} Muskelspasmer, muskuloskeletal stivhed

Tafinlar (dabrafenib) – Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tafinlar

Tilstande, som du skal holde øje med

Immunforsvaret

Tafinlar i kombination med trametinib kan i sjældne tilfælde medføre en tilstand (hæmfagocytisk lymfocytose, HLH), hvor immunforsvaret producerer for mange infektionsbekæmpende celler, der kaldes histiocytter og lymfocytter. Symptomerne omfatter forstørret lever og/eller milt, hududslæt, forstørrede lymfeknuder, vejrtrækningsbesvær, tendens til blå mærker, nyreproblemer og

hjerterproblemer. Fortæl det straks til lægen, hvis du samtidig får flere symptomer såsom feber, hævede lymfekirtler, blå mærker eller hududslæt.

4. Bivirkninger

Mulige alvorlige bivirkninger

Immunforsvaret

Hvis du samtidig får flere symptomer såsom feber, hævede lymfekirtler, blå mærker eller hududslæt, skal du straks fortælle det til lægen. Det kan være et tegn på en tilstand, hvor immunforsvaret producerer for mange infektionsbekæmpende celler af typen histiocytter og lymfocytter, der kan forårsage forskellige symptomer (såkaldt hæmfagocytisk lymfocytose), se punkt. 2 (hyppighed sjældent).

Mekinist (trametinib) – Produktresumé

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hæmfagocytisk lymfocytose

Efter markedsføring er hæmfagocytisk lymfocytose (HLH) blevet observeret hos patienter behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib. Der bør udvises forsigtighed, når trametinib administreres i kombination med dabrafenib. Hvis hæmfagocytisk lymfocytose bekræftes, bør administration af trametinib og dabrafenib seponeres, og behandling for hæmfagocytisk lymfocytose iværksættes.

4.8. Bivirkninger

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger forbundet med trametinib fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring er opstillet i tabelform nedenfor for trametinib- monoterapi (tabel 4) og trametinib i kombination med dabrafenib (tabel 5).

Tabel 4 – Bivirkninger rapporteret i den integrerede sikkerhedspopulation med trametinib-monoterapi (n=329)

Tabel 5 – Bivirkninger rapporteret i den integrerede sikkerhedspopulation med trametinib i kombination med dabrafenib i studierne MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 og BRF115532 (n=1.076)

Systemorganklasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkninger
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Almindelig	Pladecellekræft i huden ^{ab}
	Ikke almindelig	Papillom ^{be}
Immunsystemet	Ikke almindelig	Nyt primært melanom ^{cd}
	Sjældent	Overfølsomhed ^{de}
Vaskulære problemer	Meget almindelig	Blødning ^{ef}
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Mavesmerter ^{fg}
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Erytem ^{gh}
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskelspasmer ^{hi}

^aSikkerhedsprofilen fra MEK116513 svarer generelt til den for MEK115306 med følgende undtagelser:

1) Følgende bivirkninger har en højere frekvenskategori sammenlignet med MEK115306:

Muskelspasmer (meget almindelig), nyresvigt og lymfødem (almindelig), akut nyresvigt (ikke almindelig). 2) Følgende bivirkninger forekom i MEK116513, men ikke i MEK115306: Hjertesvigt, dysfunktion af venstre ventrikel, interstitiel lungesygdom (ikke almindelig). 3) Følgende bivirkning forekom i MEK116513 og BRF115532, men ikke i MEK115306 og BRF113928: Rabdomyolyse (ikke almindelig):

^{ab} Kutant pladecellecarcinom (cuSCC): pladecellecarcinom, pladecellecarcinom på huden, pladecellecarcinom *in situ* (Bowens sygdom) og keratoakantom

^{bc} Papillom, hudpapillom

^{cd} Malignt melanom, metastatisk malignt melanom og melanom med overfladisk spredning stadie III

^{de} Inkluderer overfølsomhed over for lægemidlerne

^{ef} Blødning fra forskellige steder, herunder interkraniel blødning og blødning med dødelig udgang

^{fg} Øvre og nedre abdominalsmerter

^{gh} Erytem, generaliseret erytem

^{hi} Muskelspasmer, muskuloskeletal stivhed

Mekinist (trametinib) – Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mekinist

Tilstande, som du skal holde øje med

Immunforsvaret

Mekinist i kombination med dabrafenib kan i sjældne tilfælde medføre en tilstand (hæmfagocytisk lymfocytose, HLH), hvor immunforsvaret producerer for mange infektionsbekæmpende celler, der kaldes histiocytter og lymfocytter. Symptomerne omfatter forstørret lever og/eller milt, hududslæt, forstørrede lymfeknuder, vejtrækningsbesvær, tendens til blå mærker, nyreproblemer og hjerteproblemer. Fortæl det straks til lægen, hvis du samtidig får flere symptomer såsom feber, hævede lymfekirtler, blå mærker eller hududslæt.

4. Bivirkninger

Mulige alvorlige bivirkninger

Immunforsvaret

Hvis du samtidig får flere symptomer såsom feber, hævede lymfekirtler, blå mærker eller hududslæt, skal du straks fortælle det til lægen. Det kan være et tegn på en tilstand, hvor immunforsvaret producerer for mange infektionsbekæmpende celler af typen histiocytter og lymfocytter, der kan forårsage forskellige symptomer (såkaldt hæmfagocytisk lymfocytose), se punkt 2 (hyppighed sjælden).

3. Regorafenib – trombotisk mikroangiopati (EPITT nr. 19832)

Produktresumé

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Trombotisk mikroangiopati (TMA), herunder trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), er forbundet med anvendelsen af regorafenib (se pkt. 4.8). Diagnosen TMA bør overvejes hos patienter med hæmolytisk anæmi, trombocytopeni, træthed, svingende neurologiske manifestationer, nedsat nyrefunktion og feber. Behandling med regorafenib bør seponeres hos patienter, der udvikler TMA, og øjeblikkelig behandling er nødvendig. Udligning af virkningerne af TMA efter seponering er observeret.

4.8. Bivirkninger

Blod og lymfesystem

Trombotisk mikroangiopati (hyppighed sjælden)

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Stivarga

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Stivarga.

Vær ekstra forsigtig med at tage Stivarga

- Hvis du har eller har haft skader på de mindste blodkar (trombotisk mikroangiopati (TMA)). Fortæl det til lægen, hvis du udvikler feber, træthed, blå mærker, blødning, hævelse, forvirring, synstab og krampeanfald.

4. Bivirkninger

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 brugere):

- blodpropper i små blodkar (trombotisk mikroangiopati)