



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/30768/2023 Corr^{2, 3}
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Neufassung des Wortlauts der Produktinformationen – Auszüge aus den Empfehlungen des PRAC zu Signalen Verabschiedet im Rahmen der PRAC-Sitzung vom 9. bis 12. Januar 2023

Der Wortlaut der Produktinformationen in diesem Dokument ist dem Dokument mit dem Titel „Empfehlungen des PRAC zu Signalen“ entnommen, das den gesamten Text zu den Empfehlungen des PRAC für die Aktualisierung der Produktinformationen sowie einige allgemeine Anleitungen zum Umgang mit Signalen enthält. Es kann nur [hier](#) aufgerufen werden (nur in Englisch).

Neu in die Produktinformationen einzufügender Text ist unterstrichen. Derzeit vorhandener, jedoch zu streichender Text ist ~~durchgestrichen~~.

1. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)- Reduktase-Inhibitoren (Statine): Atorvastatin; Fluvastatin; Lovastatin; Pitavastatin; Pravastatin; Rosuvastatin; Simvastatin und andere relevante Fixdosiskombinationen; Pravastatin, Fenofibrat; Simvastatin, Fenofibrat – Myasthenia gravis (EPITT-Nr. 19822)

*Dies gilt sowohl für Kombinationspräparate mit einem Bestandteil als auch für
Fixdosiskombinationspräparate der betroffenen Stoffe.*

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen. (siehe Abschnitt 4.8).

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

² In the Mekinist package leaflet, the German translation of “kidney disorders” was aligned with the matching text in the Tafinlar package leaflet (update of 7 February 2023 – see page 5).

³ The German translation of section 4 of the package leaflet for statins was aligned with the English original text on 27 February 2023 (see page 2).



[Produktname] sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit „nicht bekannt“: Myasthenia gravis

Augenerkrankungen

Häufigkeit „nicht bekannt“: Okuläre Myasthenie

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von [Produktname] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie [Bezeichnung des Arzneimittels] einnehmen:

Wenn Sie Myasthenie (eine Erkrankung mit allgemeiner Muskelschwäche, einschließlich in einigen Fällen einer Schwäche der Atemmuskulatur) oder okuläre Myasthenie (eine Erkrankung, die eine Muskelschwäche der Augen verursacht) haben oder hatten, da Statine diese Erkrankung manchmal verschlimmern oder zum Auftreten von Myasthenie führen können (siehe Abschnitt 4).

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „nicht bekannt“:

Myasthenia gravis (eine Erkrankung, die zu allgemeiner Muskelschwäche führt, einschließlich in einigen Fällen einer Schwäche der Atemmuskulatur).

Okuläre Myasthenie (eine Erkrankung, die eine Muskelschwäche der Augen verursacht).

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie in Ihren Armen oder Beinen ein Schwächegefühl verspüren, das sich nach Phasen der Aktivität verschlimmert, bei Doppeltsehen oder Hängen Ihrer Augenlider, Schluckbeschwerden oder Kurzatmigkeit.⁴

2. Dabrafenib, Trametinib – Hämophagozytische Lymphohistiozytose (EPITT-Nr. 19824)

Tafinlar (Dabrafenib) – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) beobachtet. Vorsicht ist geboten.

⁴ This sentence was amended in line with the English original text on 27 February 2023.

wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Dabrafenib und Trametinib abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

4.8. Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die aus klinischen Studien und der Überwachung nach der Markteinführung im Zusammenhang mit Dabrafenib berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend für die Dabrafenib-Monotherapie (Tabelle 3) und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (Tabelle 4) tabellarisch aufgeführt.

Nebenwirkungen sind nachstehend aufgeführt [...].

Tabelle 3 - Nebenwirkungen, ~~über die in der mit unter~~ Dabrafenib-Monotherapie behandelten integrierten Sicherheitspopulation in den Studien BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 und BRF112680 berichtet wurde (n = 578)

Tabelle 4 - Nebenwirkungen, ~~über die in der mit unter~~ Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelten integrierten Sicherheitspopulation der Studien MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 und BRF115532 berichtet wurde (n = 1076)

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Kutanes Plattenepithelkarzinom ^{ab} Papillom ^{be}
	Gelegentlich	Neues primäres Melanom ^{cd}
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit ^{de}
	Selten	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hämorrhagie ^{ef}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen ^{fg}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Erythem ^{gh}
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Sehr häufig	Muskelkrämpfe ^{hi}

^aDas Sicherheitsprofil der Studie MEK116513 ist grundsätzlich — mit folgenden Ausnahmen — dem der Studie MEK115306 ähnlich: 1) Die folgenden Nebenwirkungen haben eine höhere Häufigkeitskategorie als in der Studie MEK115306: Muskelkrämpfe (Sehr häufig); Nierenversagen und Lymphödem (Häufig); akutes Nierenversagen (Gelegentlich); 2) Die folgenden Nebenwirkungen traten in der Studie MEK116513, nicht aber in der Studie MEK115306 auf: Herzversagen, linksventrikuläre Dysfunktion, interstitielle Lungenkrankheit (Gelegentlich). 3) Die folgende Nebenwirkung trat in den Studien MEK116513 und BRF115532, nicht aber in den Studien MEK115306 und BRF113928 auf: Rhabdomyolyse (Gelegentlich)

^{ab} Kutanes Plattenepithelkarzinom (cu SCC): Plattenepithelkarzinom (SCC), SCC der Haut, SCC in situ (Morbus Bowen) und Keratoakanthom

^{b^e} Papillom, Papillom der Haut

^{cd} Malignes Melanom, metastasiertes malignes Melanom und sich oberflächlich ausbreitendes Melanom des Stadiums III

^{de} einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit

^{ef} Blutungen an verschiedenen Stellen, einschließlich intrakraniellen Blutungen und tödlich verlaufenden Blutungen

^{fg} Oberbauch- und Unterleibsschmerzen

^{gh} Erythem, generalisiertes Erythem

^{hi} Muskelkrämpfe, muskuloskelettale Steifheit

Tafinlar (Dabrafenib) - Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Tafinlar beachten?

Krankheiten und Zustände, auf die Sie achten sollten

Erkrankungen des Immunsystems

Tafinlar in Kombination mit Trametinib kann in seltenen Fällen eine Erkrankung (hämphagozytische Lymphohistiozytose/HLH) verursachen, bei der das Immunsystem zu viele infektionsbekämpfende Zellen, sogenannte Histiozyten und Lymphozyten, produziert. Zu den Symptomen können eine vergrößerte Leber und/oder Milz, Hautausschlag, Vergrößerung der Lymphknoten, Atemprobleme, Neigung zu Blutergüssen, Nierenfunktionsbeeinträchtigungen und Herzprobleme zählen. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen gleichzeitig mehrere Symptome wie Fieber, geschwollene Lymphdrüsen, Blutergüsse oder Hautausschlag auftreten.

4. Mögliche Nebenwirkungen

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Wenn bei Ihnen gleichzeitig mehrere Symptome wie Fieber, geschwollene Lymphdrüsen, Blutergüsse oder Hautausschlag auftreten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Das kann ein Anzeichen für eine Erkrankung sein, bei der das Immunsystem zu viele infektionsbekämpfende Zellen, sogenannte Histiozyten und Lymphozyten, produziert, die verschiedene Symptome hervorrufen können (sogenannte hämphagozytische Lymphohistiozytose), siehe Abschnitt 2 (Häufigkeit „Selten“).

Mekinist (Trametinib) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämphagozytische Lymphohistiozytose

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, hämphagozytische Lymphohistiozytose (HLH) beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Trametinib und Dabrafenib abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

4.8. Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die aus klinischen Studien und der Überwachung nach der Markteinführung im Zusammenhang mit Trametinib berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend für die Trametinib-Monotherapie (Tabelle 4) und Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (Tabelle 5) tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 4 - Nebenwirkungen, über die in der mit unter Trametinib-Monotherapie behandelten integrierten Sicherheitspopulation berichtet wurde (n = 329)

Tabelle 5 - Nebenwirkungen, über die in der mit unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten integrierten Sicherheitspopulation der Studien MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 und BRF115532 berichtet wurde (n = 1076)

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Kutanes Plattenepithelkarzinom ^{ab} Papillom ^{be}
	Gelegentlich	Neues primäres Melanom ^{cd}
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit ^{de}
	Selten	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hämorrhagie ^{ef}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen ^{fg}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Erythem ^{gh}
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Sehr häufig	Muskelkrämpfe ^{hi}

^aDas Sicherheitsprofil der Studie MEK116513 ist grundsätzlich mit folgenden Ausnahmen dem der Studie MEK115306 ähnlich: 1) Die folgenden Nebenwirkungen haben eine höhere Häufigkeitskategorie als in der Studie MEK115306: Muskelkrämpfe (Sehr häufig); Nierenversagen und Lymphödem (Häufig); akutes Nierenversagen (Gelegentlich); 2) Die folgenden Nebenwirkungen traten in der Studie MEK116513, nicht aber in der Studie MEK115306 auf: Herzversagen, linksventrikuläre Dysfunktion, interstitielle Lungenkrankheit (Gelegentlich). 3) Die folgende Nebenwirkung trat in den Studien MEK116513 und BRF115532, nicht aber in den Studien MEK115306 und BRF113928 auf: Rhabdomyolyse (Gelegentlich)

^{ab} Kutanes Plattenepithelkarzinom (cu SCC): Plattenepithelkarzinom (SCC), SCC der Haut, SCC in situ (Morbus Bowen) und Keratoakanthom

^{be} Papillom, Papillom der Haut

^{cd} Malignes Melanom, metastasiertes malignes Melanom und sich oberflächlich ausbreitendes Melanom des Stadiums III

^{de} einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit

^{ef} Blutungen an verschiedenen Stellen, einschließlich intrakraniellen Blutungen und tödlich verlaufenden Blutungen

^{fg} Oberbauch- und Unterleibsschmerzen

^{gh} Erythem, generalisiertes Erythem

^{hi} Muskelkrämpfe, muskuloskelettale Steifheit

Mekinist (Trametinib) – Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Mekinist beachten?

Krankheiten und Zustände, auf die Sie achten sollten

Erkrankungen des Immunsystems

Mekinist in Kombination mit Dabrafenib kann in seltenen Fällen eine Erkrankung (hämophagozytische Lymphohistiozytose/HLH) verursachen, bei der das Immunsystem zu viele infektionsbekämpfende Zellen, sogenannte Histiozyten und Lymphozyten, produziert. Zu den Symptomen können eine vergrößerte Leber und/oder Milz, Hautausschlag, Vergrößerung der Lymphknoten, Atemprobleme, Neigung zu Blutergüssen, Nierenfunktionsbeeinträchtigungen⁵ und Herzprobleme zählen. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen gleichzeitig mehrere Symptome wie Fieber, geschwollene Lymphdrüsen, Blutergüsse oder Hautausschlag auftreten.

4. Mögliche Nebenwirkungen

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Wenn bei Ihnen gleichzeitig mehrere Symptome wie Fieber, geschwollene Lymphdrüsen, Blutergüsse oder Hautausschlag auftreten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Das kann ein Anzeichen für eine Erkrankung sein, bei der das Immunsystem zu viele infektionsbekämpfende Zellen, sogenannte Histiozyten und Lymphozyten, produziert, die verschiedene Symptome hervorrufen können (sogenannte hämophagozytische Lymphohistiozytose), siehe Abschnitt 2 (Häufigkeit „Selten“).

3. Regorafenib – Thrombotische Mikroangiopathie (EPITT-Nr. 19832)

Stivarga (Regorafenib) - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA), einschließlich thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP), wurde mit der Anwendung von Regorafenib in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Die Diagnose einer TMA sollte bei Patienten mit hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie, Müdigkeit, fluktuierender neurologischer Manifestation, Nierenfunktionsstörung und Fieber in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die eine TMA entwickeln, sollte die Regorafenib-Therapie abgesetzt werden. Eine umgehende Behandlung ist erforderlich. Nach Absetzen der Behandlung wurde eine Aufhebung der Wirkungen von TMA beobachtet.

4.8. Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Thrombotische Mikroangiopathie (Häufigkeit „selten“)

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Stivarga beachten?

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Stivarga einnehmen.

⁵ "Abnormalitäten der Nieren" was replaced by "Nierenfunktionsbeeinträchtigungen" in line with the Tafinlar package leaflet.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Stivarga ist erforderlich.

- Wenn Sie eine Schädigung der kleinsten Blutgefäße (thrombotische Mikroangiopathie (TMA)) haben oder hatten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Fieber, Fatigue, Müdigkeit, blaue Flecken, Blutungen, Schwellungen, Verwirrtheit, Sehverlust und Krampfanfälle auftreten.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Blutgerinnsel in kleinen Blutgefäßen (thrombotische Mikroangiopathie)