



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/52372/2023
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Anbefaling fra PRAC etter signalutredning – oppdatering av produktinformasjon

Vedtatt 9.-12. januar 2023 PRAC

Ordlyden i produktinformasjonen i dette dokumentet er hentet fra dokumentet 'PRAC recommendations on signals', som inneholder hele PRAC anbefalingsteksten til oppdateringen. Dette dokumentet inneholder i tillegg en generell veiledning om hvordan signalene skal håndteres. Dokumentet finnes [her](#) (kun engelsk versjon).

Ny tekst som skal inn i produktinformasjonen er understreket. Nåværende tekst som skal slettes er gjennomstreknet.

1. 3-hydroksy 3 metylglutaryl koenzym A (HMG-CoA) reduktasehemmer (statiner): atorvastatin; fluvastatin; lovastatin; pitavastatin; pravastatin; rosuvastatin; simvastatin og andre relevante faste dosekombinasjoner; pravastatin, fenofibrat; simvastatin, fenofibrat – Myasthenia gravis (EPITT nr. 19822)

Dette gjelder preparater med både ett enkelt virkestoff og faste dosekombinasjoner av de berørte virkestoffene.

Preparatomtale

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å indukere de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). [Preparatnavn] skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

4.8 Bivirkninger

Nevrologiske sykdommer

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



Frekvens ikke kjent: Myasthenia gravis

Øyesykdommer

Frekvens ikke kjent: Okulær myasteni

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker [preparatnavn]

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker [preparatnavn]

Hvis du har eller har hatt myasteni (en sykdom med generell muskelsvakhet inkludert i noen tilfeller muskler som brukes når du puster), eller okulær myasteni (en sykdom som forårsaker muskelsvakhet i øyet) da statiner noen ganger kan forverre tilstanden eller føre til forekomst av myasteni (se avsnitt 4).

4. Mulige bivirkninger

Bivirkninger med frekvens ikke kjent:

Myasthenia gravis (en sykdom som gir generell muskelsvakhet inkludert i noen tilfeller muskler som brukes når du puster).

Okulær myasteni (en sykdom som fører til muskelsvakhet i øyet).

Snakk med lege hvis du opplever svakhet i armer eller ben som forverres etter perioder med aktivitet, dobbeltsyn eller hengende øyelokk, problemer med å svelge eller kortpustethet.

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

Tafinlar (dabrafenib) - Preparatomtale

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hemofagocytisk lymfocytose

Erfaring etter markedsføring viser at hemofagocytisk lymfocytose (HLH) er observert hos pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Det skal utvises forsiktighet når dabrafenib administreres i kombinasjon med trametinib. Hvis HLH blir bekreftet skal administrering av dabrafenib og trametinib seponeres og behandling av HLH igangsettes.

4.8 Bivirkninger

Oversikt over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger assosiert med dabrafenib, innhentet fra kliniske studier og via overvåkning etter markedsføring, er oppgitt under for dabrafenib som monoterapi (Tabell 3) og for dabrafenib i kombinasjon med trametinib (Tabell 4).

Rapporterte bivirkninger er oppgitt nedenfor [...]

Tabell 3 - Bivirkninger rapportert hos den integrerte sikkerhetspopulasjonen for med dabrafenib som monoterapi i studiene BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 og BRF112680 (n = 578)

Tabell 4 - Bivirkninger rapportert hos den integrerte sikkerhetspopulasjonen for med dabrafenib i kombinasjon med trametinib i studiene MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 og BRF115532 (n = 1076)

Organklassesytem	Frekvens (alle grader)	Bivirkninger
Benigne, maligne og uspesifiserte tumorer (inkl. cyster og polypper)	Vanlige	Kutant plateepitelkarsinom ^{ab}
	Mindre vanlige	Papillom ^{bc}
	Mindre vanlige	Nytt primært melanom ^{cd}
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivity ^{de}
	Sjeldne	Hemofagocytisk lymfocytose
Karsykdommer	Svært vanlige	Blødning ^{ef}
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominale smerter ^{fg}
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Erytem ^{gh}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskelspasmer ^{hi}

^aBivirkningsprofilen fra MEK116513 er generelt tilsvarende den til MEK115306 med følgende unntak:

1) Følgende bivirkninger har en høyere frekvenskategori sammenlignet med MEK115306: muskelspasmer (svært vanlige), nyresvikt og lymfødem (vanlige), akutt nyresvikt (mindre vanlige).
2) Følgende bivirkninger har forekommet i MEK116513, men ikke i MEK115306: hjertesvikt, venstre ventrikkel-dysfunksjon, interstitiell lungesykdom (mindre vanlige).
3) Følgende bivirkninger har forekommet i MEK116513 og BRF115532, men ikke i MEK115306 og BRF113928: rabdomyolyse (mindre vanlige).

^{ab} Kutant plateepitelkarsinom (cuSCC): plateepitelkarsinom, plateepitelkarsinom i huden, plateepitelkarsinom *in situ* (Bowens sykdom) og keratoakantom

^{bc} Papillom, hudpapillom

^{cd} Malignt melanom, metastatisk malignt melanom og melanom med overflatisk spredning stadium III

^{de} Inkluderer overfølsomhet overfor legemidler

^{ef} Blødninger fra diverse steder, inkludert intrakraniell blødning og dødelig blødning

^{fg} Øvre og nedre abdominale smerter

^{gh} Erytem, generalisert erytem

^{hi} Muskelspasmer, muskelskjelett stivhet

Tafinlar (dabrafenib) - Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker Tafinlar

Tilstander du bør være oppmerksom på

Forstyrrelser i immunsystemet

Tafinlar i kombinasjon med trametinib kan i sjeldne tilfeller føre til en tilstand (hemofagocytisk lymfocytose eller HLH) hvor immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter. Symptomer kan være forstørret lever og/eller milt, hudutslett, forstørrede lymfeknuter, pusteproblemer, at man lett får blåmerker, unormal nyrefunksjon og hjerteproblemer. Fortell legen umiddelbart hvis du opplever flere symptomer som feber, hovne lymfekjertler, blåmerker eller hudutslett på samme tid.

4. Mulige bivirkninger

Mulige alvorlige bivirkninger

Forstyrrelser i immunsystemet

Fortell legen umiddelbart hvis du opplever flere symptomer som feber, hovne lymfekjertler, blåmerker eller hudutslett på samme tid. Det kan være tegn på en tilstand hvor immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter som kan føre til ulike symptomer (kalt hemofagocytisk lymfocytose), se avsnitt 2 (frekvens sjelden).

Mekinist (trametinib) - Preparatomtale

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hemofagocytisk lymfocytose

Erfaring etter markedsføring viser at hemofagocytisk lymfocytose (HLH) er observert hos pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib. Det skal utvises forsiktighet når trametinib administreres i kombinasjon med dabrafenib. Hvis HLH blir bekreftet skal administrering av trametinib and dabrafenib seponeres og behandling av HLH igangsettes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningstabell

Bivirkninger assosiert med trametinib, innhentet fra kliniske studier og via overvåkning etter markedsføring, er oppgitt under for trametinib som monoterapi (Tabell 4) og trametinib i kombinasjon med dabrafenib (Tabell 5).

Tabell 4 - Bivirkninger rapportert hos den integrerte sikkerhetspopulasjonen for med trametinib som monoterapi (n=329)

Tabell 5 – Bivirkninger rapportert hos den integrerte sikkerhetspopulasjonen for med trametinib i kombinasjon med dabrafenib i studiene MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 og BRF115532 (n=1076)

Organklasser	Hyppighet (alle grader)	Bivirkninger
Benigne, maligne og uspesifiserte tumorer (inkl. cyster og polypper)	Vanlige	Kutant plateepitelkarsinom ^{ab} Papilloma ^{bc}
	Mindre vanlige	Nett primært melanom ^{cd}
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet ^{de}
	Sjeldne	Hemofagocytisk lymfocytose
Karsykdommer	Svært vanlige	Blødning ^{ef}
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominale smerter ^{fg}
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Erytem ^{gh}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskelspasmer ^{hi}

^aBivirkningsprofilen fra MEK116513 is generelt tilsvarende den til MEK115306 med følgende unntak:

- 1) Følgende bivirkninger har en høyere frekvenskategori sammenlignet med MEK115306: muskelspasmer (svært vanlige), nyresvikt og lymfødem (vanlige), akutt nyresvikt (mindre vanlige).
- 2) Følgende bivirkninger har forekommet i MEK116513, men ikke i MEK115306: hjertesvikt, venstre

ventrikkel-dysfunksjon, interstitiell lungesykdom (mindre vanlige). 3) Følgende bivirkninger har forekommet i MEK116513 og BRF115532, men ikke i MEK115306 og BRF113928: rabdomyolyse (mindre vanlige).

^{ab} Kutant plateepitelkarsinom (cuSCC): plateepitelkarsinom, plateepitelkarsinom i huden, plateepitelkarsinom *in situ* (Bowens sykdom) og keratoakantom

^{bc} Papillom, hudpapilloma

^{cd} Malignt melanom, metastatisk malignt melanom og melanom med overflatisk spredning stadium III

^{de} Inkluderer overfølsomhet overfor legemidler

^{ef} Blødninger fra diverse steder, inkludert intrakraniell blødning og dødelig blødning

^{fg} Øvre og nedre abdominale smerter

^{gh} Erytem, generalisert erytem

^{hi} Muskelspasmer, muskelskjelett stivhet

Mekinist (trametinib) - Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker Mekinist

Tilstander du må være oppmerksom på

Forstyrrelser i immunsystemet

Mekinist i kombinasjon med dabrafenib kan i sjeldne tilfeller føre til en tilstand (hemofagocytisk lymfocytose eller HLH) hvor immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter. Symptomer kan være forstørret lever og/eller milt, hudutslett, forstørrede lymfeknuter, pusteproblemer, at man lett får blåmerker, unormal nyrefunksjon og hjerteproblemer. Fortell legen umiddelbart dersom du opplever flere symptomer som feber, hovne lymfekjertler, blåmerker eller hudutslett på samme tid.

4. Mulige bivirkninger

Mulige alvorlige bivirkninger

Forstyrrelser i immunsystemet

Fortell legen umiddelbart hvis du opplever flere symptomer som feber, hovne lymfekjertler, blåmerker eller hudutslett på samme tid. Det kan være tegn på en tilstand hvor immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter som kan føre til ulike symptomer (kalt hemofagocytisk lymfocytose), se avsnitt 2 (frekvens sjelden).

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

Preparatomtale

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Trombotisk mikroangiopati (TMA), inkludert trombotisk trombocytopen purpura (TTP), er assosiert med bruk av regorafenib (se pkt. 4.8). Diagnosen med TMA bør vurderes hos pasienter med hemolytisk anemi, trombocytopeni, fatigue, fluktuerende nevrologiske manifestasjoner, nedsatt nyrefunksjon og feber. Behandling med regorafenib bør avbrytes hos pasienter som utvikler TMA, og rask behandling er nødvendig. Reversering av TMA-effektene er sett etter seponering av behandling.

4.8 Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Trombotisk mikroangiopati (frekvens sjelden)

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker Stivarga

Snakk med lege eller apotek før du bruker Stivarga.

Vis forsiktighet ved bruk av Stivarga

- Dersom du har eller har hatt skade i de minste blodårene (trombotisk mikroangiopati (TMA)). Informer legen din hvis du får feber, utmattelse, trøtthet, blåmerker, blødning, hevelse, forvirring, synstap og anfall.

4. Mulige bivirkninger

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere):

- blodpropper i små blodårer (trombotisk mikroangiopati)