



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/30772/2023 Corr²
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Ny lydelse för produktinformation – Utdrag ur PRAC:s rekommendationer om signaler

Antagna vid PRAC:s möte den 9–12 januari 2023

Ordalydelsen för produktinformationen i detta dokument är ett utdrag ur dokumentet om PRAC:s rekommendationer om signaler, som innehåller hela texten till PRAC:s rekommendationer för uppdatering av produktinformation samt viss allmän vägledning om hantering av signaler. Dokumentet finns [här](#) (endast på engelska).

Ny text som ska läggas till i produktinformationen är understruken. Befintlig text som ska strykas är ~~genomstruken~~.

1. 3-hydroxi-3-metylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA-reduktashämmare (statiner): atorvastatin; fluvastatin; lovastatin; pitavastatin; pravastatin; rosuvastatin; simvastatin och andra relevanta fasta doskombinationer; pravastatin, fenofibrat; simvastatin, fenofibrat – Myasthenia gravis (EPITT nr 19822)

Detta gäller både produkter som innehåller ett enda innehållsämne och kombinationsprodukter med de berörda substanserna.

Produktresumé

4.4. Varningar och försiktighet

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). [Produktnamn] ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

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

² The Swedish translation of the dabrafenib and trametinib product information was amended on 9 February 2023 (see pages 2 to 5).



4.8. Biverkningar

Centrala och perifera nervsystemet

Ingen känd frekvens: Myasthenia gravis

Ögon

Ingen känd frekvens: Okulär myasteni

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar [produktnamn]:

Om du har eller har haft myasteni (en sjukdom med allmän muskelsvaghet, i vissa fall även i de muskler som används vid andning) eller okulär myasteni (en sjukdom som orsakar muskelsvaghet i ögat) eftersom statiner ibland kan förvärra tillståndet eller leda till uppkomsten av myasteni (se avsnitt 4).

4. Eventuella biverkningar

Biverkningar med ingen känd frekvens:

Myasthenia gravis (en sjukdom som orsakar allmän muskelsvaghet, i vissa fall även i de muskler som används vid andning).

Okulär myasteni (en sjukdom som orsakar muskelsvaghet i ögat).

Tala med läkare om du upplever svaghet i armar eller ben som förvärras efter perioder av aktivitet, dubbelseende eller hängande ögonlock, svårigheter att svälja eller andfåddhet.

2. Dabrafenib; trametinib – hemofagocyterande³ lymfohistiocytos (EPITT nr 19824)

Tafinlar (dabrafenib) – Produktresumé

4.4. Varningar och försiktighet

Hemofagocyterande³ lymfohistiocytos

Efter godkännandet för försäljning har hemofagocyterande³ lymfohistiocytos (HLH) observerats hos patienter som behandlats med dabrafenib i kombination med trametinib. Försiktighet ska iakttas när dabrafenib administreras i kombination med trametinib. Om HLH bekräftas ska administreringen av dabrafenib och trametinib avbrytas och behandling av HLH inledas.

³ The Swedish translation of "haemophagocytic" has been amended from "hemofagocytisk" to "hemofagocyterande".

4.8. Biverkningar

Tabell över biverkningar

Biverkningar förknippade med dabrafenib som konstateras inom ramen för kliniska studier och övervakning efter godkännande för försäljning anges i tabellen nedan för dabrafenib som monoterapi (tabell 3) och för dabrafenib i kombination med trametinib (tabell 4).

Biverkningarna [...]

Tabell 3 – Biverkningar som inträffat i den integrerade säkerhetspopulationen av med dabrafenib som monoterapi i studierna BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 och BRF112680 (n=578)

Tabell 4 – Biverkningar som inträffat i den integrerade säkerhetspopulationen av med dabrafenib i kombination med trametinib i studierna MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 och BRF115532 (n=1 076)

Organsystem	Frekvens (alla grader)	Biverkning
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Kutan skivepitelcancer ^{ab}
		Papillom ^{be}
	Mindre vanliga	Nytt primärt melanom ^{cd}
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet ^{de}
	Sällsynta	Hemofagocyterande ⁴ lymfohistiocytos
Blodkärl	Mycket vanliga	Blödning ^{ef}
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärtor ^{fg}
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Erytem ^{gh}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskelspasmer ^{hi}

^aSäkerhetsprofilen från MEK116513 är i allmänhet lik den för MEK115306 med följande undantag: 1) Följande biverkningar har en högre frekvenskategori jämfört med MEK115306: Muskelspasmer (mycket vanliga), njursvikt och lymfödem (vanliga), akut njursvikt (mindre vanliga); 2) Följande biverkningar har inträffat i MEK116513 men inte i MEK115306: Hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion, interstitiell lungsjukdom (mindre vanliga); 3) Följande biverkningar har inträffat i MEK116513 och BRF115532 men inte i MEK115306 och BRF113928: rabdomyolys (mindre vanliga)

^{ab} Kutan skivepitelcancer (cuSCC): SCC, SCC i hud, SCC *in situ* (Bowens sjukdom) och keratoakantom

^{be} Papillom, hudpapillom

^{cd} Malignt melanom, malignt melanom med metastaser och ytlig spridning av melanom (Stadie III)

^{de} Inkluderar överkänslighet mot läkemedel

^{ef} Blödning från flera ställen, inklusive intrakraniell blödning samt blödning med dödlig utgång

^{fg} Smärta i övre och lägre delen av buken

^{gh} Erytem, generaliserat erytem

^{hi} Muskelspasmer, muskuloskeletal stelhet

Tafinlar (dabrafenib) – Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar Tafinlar

Symtom du kan behöva vara uppmärksam på

Immunsystemet

Tafinlar i kombination med trametinib kan i sällsynta fall orsaka ett tillstånd (hemofagocyterande⁴ lymfohistiocytos eller HLH) som innebär att immunsystemet producerar för många

⁴ The Swedish translation of "haemophagocytic" has been amended from "hemofagocytisk" to "hemofagocyterande".

infektionsbekämpande celler, så kallade histiocyter och lymfocyter. Symtomen kan bland annat vara förstorad lever och/eller mjälte, hudutslag, förstorade lymfkörtlar, andningssvårigheter, lätthet att få blåmärken, onormal njurfunktion och hjärtproblem. Tala omedelbart om för läkaren om du får flera symtom samtidigt såsom feber, svullna lymfkörtlar, blåmärken eller hudutslag.

4. Eventuella biverkningar

Eventuella allvarliga biverkningar

Immunsystemet

Om du får flera symtom samtidigt såsom feber, svullna lymfkörtlar, blåmärken eller hudutslag ska du omedelbart tala om det för läkaren. Det kan vara tecken på ett tillstånd där immunsystemet producerar för många infektionsbekämpande celler, så kallade histiocyter och lymfocyter, som kan orsaka olika symtom (så kallad hemofagocyterande⁵ lymfohistiocytos), se avsnitt 2 (frekvens "sällsynta"⁶).

Mekinist (trametinib) – Produktresumé

4.4. Varningar och försiktighet

Hemofagocyterande⁵ lymfohistiocytos

Efter godkännandet för försäljning har hemofagocyterande⁵ lymfohistiocytos (HLH) observerats hos patienter som behandlats med trametinib i kombination med dabrafenib. Försiktighet ska iakttas när trametinib administreras i kombination med dabrafenib. Om HLH bekräftas ska administreringen av trametinib och dabrafenib avbrytas och behandling av HLH inledas.

4.8. Biverkningar

Tabell över biverkningar

Biverkningar förknippade med trametinib som konstateras inom ramen för kliniska studier och övervakning efter godkännande för försäljning anges i tabellen nedan för trametinib som monoterapi (tabell 4) och för trametinib i kombination med dabrafenib (tabell 5).

Tabell 4 – Biverkningar som inträffat i den integrerade säkerhetspopulationen av med trametinib som monoterapi (n=329)

Tabell 5 – Biverkningar som inträffat i den integrerade säkerhetspopulationen av med trametinib i kombination med dabrafenib i studierna MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 och BRF115532 (n=1 076)

Organsystem	Frekvens (alla grader)	Biverkning
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Kutan skivepitelcancer ^{ab}
		Papillom ^{bc}
	Mindre vanliga	Nytt primärt melanom ^{cd}
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet ^{de}
	<u>Sällsynta</u>	<u>Hemofagocyterande⁵ lymfohistiocytos</u>

⁵ The Swedish translation of "haemophagocytic" has been amended from "hemofagocytisk" to "hemofagocyterande".

⁶ "Sällsynt" has been replaced by "sällsynta".

Blodkärl	Mycket vanliga	Blödning ^{ef}
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärt ^{fg}
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Erytem ^{gh}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskelspasmer ^{hi}

^aSäkerhetsprofilen från MEK116513 är i allmänhet lik den för MEK115306 med följande undantag: 1) Följande biverkningar har en högre frekvenskategori jämfört med MEK115306: Muskelspasmer (mycket vanliga); njursvikt och lymfödem (vanliga); akut njursvikt (mindre vanliga); 2) Följande biverkningar har inträffat i MEK116513, men inte i MEK115306: Hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion, interstitiell lungsjukdom (mindre vanliga); 3) Följande biverkningar har inträffat i MEK116513 och BRF115532, men inte i MEK115306 och BRF113928: rabdomyolys (mindre vanliga)

^{ab} Kutan skivepitelcancer (cuSCC): SCC, SCC i hud, SCC *in situ* (Bowens sjukdom) och keratoakantom

^{be} Papillom, hudpapillom

^{cd} Malignt melanom, malignt melanom med metastaser och ytlig spridning av melanom (Stadie III)

^{de} Inkluderar överkänslighet mot läkemedel

^{ef} Blödning från flera ställen, inklusive intrakraniell blödning samt blödning med dödlig utgång

^{fg} Smärta i övre och lägre delen av buken

^{gh} Erytem, generaliserat erytem

^{hi} Muskelspasmer, muskuloskeletal stelhet

Mekinist (trametinib) – Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar Mekinist

Symtom du behöver vara uppmärksam på

Immunsystemet

Mekinist i kombination med dabrafenib kan i sällsynta fall orsaka ett tillstånd (hemofagocyterande⁷ lymfohistiocytos eller HLH) som innebär att immunsystemet producerar för många infektionsbekämpande celler, så kallade histiocyter och lymfocyter. Symtomen kan bland annat vara förstorad lever och/eller mjälte, hudutslag, förstorade lymfkörtlar, andningssvårigheter, lättet att få blåmärken, onormal njurfunktion och hjärtproblem. Tala omedelbart om för läkaren om du får flera symtom samtidigt såsom feber, svullna lymfkörtlar, blåmärken eller hudutslag.

4. Eventuella biverkningar

Eventuella allvarliga biverkningar

Immunsystemet

Om du får flera symtom samtidigt såsom feber, svullna lymfkörtlar, blåmärken eller hudutslag ska du omedelbart tala om det för läkaren. Det kan vara tecken på ett tillstånd där immunsystemet producerar för många infektionsbekämpande celler, så kallade histiocyter och lymfocyter, som kan orsaka olika symtom (så kallad hemofagocyterande⁶ lymfohistiocytos), se avsnitt 2 (frekvens "sällsynta"⁸).

⁷ The Swedish translation of "haemophagocytic" has been amended from "hemofagocytisk" to "hemofagocyterande".

⁸ "Sällsynt" has been replaced by "sällsynta".

3. Regorafenib – Trombotisk mikroangiopati (EPITT nr 19832)

Produktresumé

4.4. Varningar och försiktighet

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive trombotisk trombocytopen purpura (TTP), har förknippats med användningen av regorafenib (se avsnitt 4.8). Diagnosen TMA ska övervägas hos patienter med hemolytisk anemi, trombocytopeni, trötthet, fluktuerande neurologiska manifestationer, nedsatt njurfunktion och feber. Behandling med regorafenib ska sättas ut hos patienter som utvecklar TMA och omedelbar behandling krävs. Upphörande av effekterna av TMA har observerats efter utsatt behandling.

4.8. Biverkningar

Blodet och lymfsystemet

Trombotisk mikroangiopati (frekvens sällsynt)

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar Stivarga

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Stivarga.

Var särskilt försiktig med Stivarga

- om du har eller har haft skador på de minsta blodkärlen (trombotisk mikroangiopati, TMA). Tala om för läkaren om du utvecklar feber, trötthet, blåmärken, blödning, svullnad, förvirring, synförlust och anfall.

4. Eventuella biverkningar

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- blodproppar i små blodkärl (trombotisk mikroangiopati, TMA)