



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/30763/2023  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nouveau texte des informations sur le produit – Extraits des recommandations du PRAC sur les signaux

Adopté les 9-12 janvier 2023 par le PRAC

Le texte des informations sur le produit proposé dans ce document est extrait du document intitulé «Recommandations du PRAC sur les signaux», qui contient le texte intégral des recommandations du PRAC concernant la mise à jour des informations sur le produit, ainsi que certains conseils généraux sur la gestion des signaux. Il est disponible [ici](#) (en anglais uniquement).

Le nouveau texte à ajouter aux informations sur le produit est souligné. Le texte actuel, à supprimer, est ~~barré~~.

### **1. Inhibiteurs de la 3-hydroxy 3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase (statines): atorvastatine; fluvastatine; lovastatine; pitavastatine; pravastatine; rosuvastatine; simvastatine et autres associations de doses fixes pertinentes; pravastatine, fénofibrate; simvastatine, fénofibrate – Myasthénie (EPITT n° 19822)**

*Ces informations s'appliquent à la fois aux produits à un seul ingrédient et aux produits associant des doses fixes des substances concernées.*

#### **Résumé des caractéristiques du produit**

##### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans quelques cas, il a été rapporté que les statines induisaient de novo ou aggravaient une myasthénie préexistante ou une myasthénie oculaire (voir rubrique 4.8). [Nom du produit] doit être arrêté en cas d'aggravation des symptômes. Des récurrences ont été rapportées lorsque la même statine ou une statine différente a été (ré)administrée.

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



#### 4.8. Effets indésirables

Affections du système nerveux

Fréquence indéterminée: Myasthénie

Affections oculaires

Fréquence indéterminée: Myasthénie oculaire

### Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre [nom du produit].

Si vous avez ou avez eu une myasthénie (maladie accompagnée d'une faiblesse musculaire générale, pouvant parfois toucher les muscles utilisés pour respirer) ou une myasthénie oculaire (maladie provoquant une faiblesse musculaire au niveau des yeux), car les statines peuvent parfois aggraver ces affections ou entraîner leur apparition (voir rubrique 4).

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Effets indésirables de fréquence indéterminée:

Myasthénie (maladie provoquant une faiblesse musculaire générale, pouvant parfois toucher les muscles utilisés pour respirer).

Myasthénie oculaire (maladie provoquant une faiblesse des muscles oculaires).

Adressez-vous à votre médecin si vous présentez une faiblesse dans vos bras ou vos jambes qui s'aggrave après des périodes d'activité, une vision double ou des paupières tombantes, des difficultés à avaler ou un essoufflement.

## 2. Dabrafenib; trametinib – Lymphohistiocytose hémophagocytaire (EPITT n° 19824)

### Tafinlar (dabrafenib) – Résumé des caractéristiques du produit

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Après la mise sur le marché, une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) a été observée chez des patients traités par dabrafenib en association au trametinib. Il convient de faire preuve de prudence lorsque le dabrafenib est administré en association au trametinib. En cas de confirmation de LHH, l'administration de dabrafenib et de trametinib doit être interrompue, et un traitement de la LHH doit être instauré.

4.8. Effets indésirables

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés au dabrafenib issus des études cliniques et de la surveillance après mise sur le marché sont présentés dans le tableau ci-dessous pour le dabrafenib en monothérapie (tableau 3) et le dabrafenib en association au tramétinib (tableau 4).

Les effets indésirables sont listés ci-dessous [...]

Tableau 3 – Effets indésirables rapportés dans la population totale des études poolées pour l’analyse de sécurité traitée par lesous dabrafenib en monothérapie dans les études BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220, et BRF112680 (n=578)

Tableau 4 – Effets indésirables rapportés dans la population totale des études poolées pour l’analyse de sécurité traitée par lesous dabrafenib en association au tramétinib dans les études MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928, et BRF115532 (n=1 076)

Classe de systèmes d’organes	Fréquence (tout grade)	Effets indésirables
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</b>	Fréquent	Carcinome épidermoïde cutané <sup>ab</sup> Papillome <sup>bc</sup>
	Peu fréquent	Nouveau mélanome primitif <sup>cd</sup>
<b>Affections du système immunitaire</b>	Peu fréquent	Hypersensibilité <sup>de</sup>
	Rare	Lymphohistiocytose hémophagocytaire
<b>Affections vasculaires</b>	Très fréquent	Hémorragie <sup>ef</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Douleur abdominale <sup>fg</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Très fréquent	Érythème <sup>gh</sup>
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	Très fréquent	Spasmes musculaires <sup>hi</sup>

<sup>a</sup> Le profil de tolérance issu de l’étude MEK116513 a généralement été similaire à celui issu de l’étude MEK115306 avec les exceptions suivantes: 1) Les effets indésirables suivants avaient une fréquence de survenue plus élevée que dans l’étude MEK115306: spasmes musculaires (très fréquent); insuffisance rénale et lymphœdème (fréquent), insuffisance rénale aiguë (peu fréquent); 2) Les effets indésirables suivants sont survenus lors de l’étude MEK116513 mais pas lors de l’étude MEK115306: insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche, pneumopathie interstitielle (peu fréquent). 3) L’effet indésirable suivant est survenu lors des études MEK116513 et BRF115532 mais pas lors des études MEK115306 et BRF113928: rhabdomyolyse (peu fréquent)

<sup>ab</sup> Carcinome épidermoïde cutané: CEC de la peau, CEC *in situ* (Maladie de Bowen) et kératoacanthome

<sup>bc</sup> Papillome, papillome de la peau

<sup>cd</sup> Mélanome, mélanome métastatique, et mélanome superficiel extensif de stade III

<sup>de</sup> Inclut l’hypersensibilité médicamenteuse

<sup>ef</sup> Hémorragies de sites divers, incluant une hémorragie intracrânienne et hémorragie d’issue fatale

<sup>fg</sup> Douleur de la partie supérieure et basse de l’abdomen

<sup>gh</sup> Érythème, érythème généralisé

<sup>hi</sup> Spasmes musculaires, rigidité musculo-squelettique

## Tafinlar (dabrafenib) – Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tafinlar

Situations devant vous alerter

Affections du système immunitaire

Tafinlar en association au trametinib peut, dans de rares cas, provoquer une maladie (lymphohistiocytose hémophagocytaire ou LHH) dans laquelle le système immunitaire fabrique un trop grand nombre de cellules anti-infectieuses, appelées histiocytes et lymphocytes. Les symptômes peuvent inclure une hypertrophie du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, une hypertrophie des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, une tendance aux ecchymoses, des anomalies rénales et des problèmes cardiaques. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez plusieurs symptômes en même temps tels que fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, ecchymoses ou éruption cutanée.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Effets indésirables graves possibles

##### Affections du système immunitaire

Si vous présentez plusieurs symptômes en même temps tels que fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, ecchymoses ou éruption cutanée, informez immédiatement votre médecin. Il peut s'agir des signes d'une maladie dans laquelle le système immunitaire fabrique un trop grand nombre de cellules anti-infectieuses, appelées histiocytes et lymphocytes, qui peuvent provoquer divers symptômes (appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire), voir rubrique 2 (fréquence rare).

### **Mekinist (trametinib) – Résumé des caractéristiques du produit**

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Lymphohistiocytose hémophagocytaire

Après la mise sur le marché, une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) a été observée chez des patients traités par trametinib en association au dabrafenib. Il convient de faire preuve de prudence lorsque le trametinib est administré en association au dabrafenib. En cas de confirmation de LHH, l'administration de trametinib et de dabrafenib doit être interrompue, et un traitement de la LHH doit être instauré.

#### 4.8. Effets indésirables

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés au trametinib issus des études cliniques et de la surveillance après mise sur le marché sont présentés dans le tableau ci-dessous pour le trametinib en monothérapie (tableau 4) et le trametinib en association au dabrafenib (tableau 5).

Tableau 4 – Effets indésirables rapportés dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité traitée par ~~lesous~~ trametinib en monothérapie (n=329)

Tableau 5 – Effets indésirables rapportés dans la population totale des études poolées pour l'analyse de sécurité traitée par ~~lesous~~ trametinib en association au dabrafenib dans les études MEK115306, MEK116513<sup>a</sup>, BRF113928 et BRF115532 (n=1 076)

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence (tout grade)</b>	<b>Effets indésirables</b>
<b>Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)</b>	Fréquent	Carcinome épidermoïde cutané <sup>ab</sup> Papillome <sup>be</sup>
	Peu fréquent	Nouveau mélanome primitif <sup>cd</sup>
	Peu fréquent	Hypersensibilité <sup>de</sup>

<b>Affections du système immunitaire</b>	Rare	<u>Lymphohistiocytose hémophagocytaire</u>
<b>Affections vasculaires</b>	Très fréquent	Hémorragie <sup>ef</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Très fréquent	Douleur abdominale <sup>fg</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Très fréquent	Érythème <sup>gh</sup>
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	Très fréquent	Spasmes musculaires <sup>hi</sup>

<sup>a</sup> Le profil de tolérance issu de l'étude MEK116513 a généralement été similaire à celui issu de l'étude MEK115306 avec les exceptions suivantes: 1) Les effets indésirables suivants avaient une fréquence de survenue plus élevée que dans l'étude MEK115306: spasmes musculaires (très fréquent); insuffisance rénale et lymphœdème (fréquent), insuffisance rénale aiguë (peu fréquent); 2) Les effets indésirables suivants sont survenus lors de l'étude MEK116513, mais pas lors de l'étude MEK115306: insuffisance cardiaque, dysfonction ventriculaire gauche, pneumopathie interstitielle (peu fréquent). 3) L'effet indésirable suivant est survenu lors des études MEK116513 et BRF115532 mais pas lors des études MEK115306 et BRF113928: rhabdomyolyse (peu fréquent)

<sup>ab</sup> Carcinome épidermoïde cutané: CEC de la peau, CEC *in situ* (Maladie de Bowen) et kératoacanthome

<sup>bc</sup> Papillome, papillome de la peau

<sup>cd</sup> Mélanome, mélanome métastatique, et mélanome superficiel extensif de stade III

<sup>de</sup> Inclut l'hypersensibilité médicamenteuse

<sup>ef</sup> Hémorragies de sites divers, incluant une hémorragie intracrânienne et hémorragie d'issue fatale

<sup>fg</sup> Douleur de la partie supérieure et basse de l'abdomen

<sup>gh</sup> Érythème, érythème généralisé

<sup>hi</sup> Spasmes musculaires, rigidité musculo-squelettique

## Mekinist (trametinib) – Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Mekinist

Situations devant vous alerter

### Affections du système immunitaire

Mekinist en association au dabrafenib peut, dans de rares cas, provoquer une maladie (lymphohistiocytose hémophagocytaire ou LHH) dans laquelle le système immunitaire fabrique un trop grand nombre de cellules anti-infectieuses, appelées histiocytes et lymphocytes. Les symptômes peuvent inclure une hypertrophie du foie et/ou de la rate, une éruption cutanée, une hypertrophie des ganglions lymphatiques, des problèmes respiratoires, une tendance aux ecchymoses, des anomalies rénales et des problèmes cardiaques. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez plusieurs symptômes en même temps tels que fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, ecchymoses ou éruption cutanée.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Effets indésirables graves possibles

### Affections du système immunitaire

Si vous présentez plusieurs symptômes en même temps tels que fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques, ecchymoses ou éruption cutanée, informez immédiatement votre médecin. Il peut s'agir des signes d'une maladie dans laquelle le système immunitaire fabrique un trop grand nombre de

cellules anti-infectieuses, appelées histiocytes et lymphocytes, qui peuvent provoquer divers symptômes (appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire), voir rubrique 2 (fréquence rare).

### **3. Regorafénib – Microangiopathie thrombotique (EPITT n° 19832)**

#### **Résumé des caractéristiques du produit**

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Microangiopathie thrombotique (MAT)

Des cas de microangiopathie thrombotique (MAT), y compris de purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT), ont été associés à l'utilisation de regorafénib (voir rubrique 4.8). Le diagnostic de MAT doit être envisagé chez les patients présentant une anémie hémolytique, une thrombocytopénie, une fatigue, des manifestations neurologiques fluctuantes, une insuffisance rénale et de la fièvre. Le traitement par regorafénib doit être interrompu chez les patients qui développent une MAT et un traitement rapide est nécessaire. Une inversion des effets de la MAT a été observée après l'arrêt du traitement.

#### 4.8. Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

Microangiopathie thrombotique (fréquence rare)

#### **Notice**

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Stivarga

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Stivarga.

Faites attention avec Stivarga

- Si vous avez ou avez eu des lésions au niveau des plus petits vaisseaux sanguins [microangiopathie thrombotique (MAT)]. Informez votre médecin si vous développez une fièvre, une fatigue, des ecchymoses, des saignements, des gonflements, une confusion, une perte de la vision et des convulsions.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Effets indésirables rares (pouvant toucher jusqu'à 1 utilisateur sur 1 000):

- caillots sanguins dans les petits vaisseaux sanguins (microangiopathie thrombotique)