



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/30778/2023
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Nieuwe tekst voor de productinformatie – Uittreksels uit de PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen

Vastgesteld tijdens de PRAC-bijeenkomst van 9-12 januari 2023

De tekst van de productinformatie in dit document is afkomstig van het document 'PRAC-aanbevelingen met betrekking tot signalen', dat de volledige tekst van de PRAC-aanbevelingen voor aanpassing van de productinformatie bevat, alsook enkele algemene richtsnoeren over het omgaan met signalen. Het document vindt u [hier](#) (alleen in het Engels).

Nieuwe tekst die aan de productinformatie dient te worden toegevoegd, is onderstreept. Huidige tekst die dient te worden geschrapt, is ~~doorgehaald~~.

1. HMG-CoA-reductaseremmers (3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A) (statines): atorvastatine; fluvastatine; lovastatine; pitavastatine; pravastatine; rosuvastatine; simvastatine en andere relevante vastedosiscombinaties; pravastatine, fenofibraat; simvastatine, fenofibraat – Myasthenia gravis (EPITT-nr. 19822)

Dit geldt zowel voor uit één enkel bestanddeel bestaande geneesmiddelen als voor vaste dosiscombinaties van de desbetreffende stoffen.

Samenvatting van de productkenmerken

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie 'de novo' inducerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van [productnaam] moet worden stopgezet in geval van verergering van de

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



symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

4.8. Bijwerkingen

Zenuwstelselaandoeningen

Frequentie niet bekend: Myasthenia gravis

Oogaandoeningen

Frequentie niet bekend: Oculaire myasthenie

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

als u myasthenie (een ziekte waarbij algemene spierzwakte optreedt, in sommige gevallen ook in spieren die worden gebruikt bij de ademhaling) of oculaire myasthenie (een ziekte die oogspierzwakte veroorzaakt) heeft of heeft gehad, aangezien statines de aandoening soms kunnen verergeren of kunnen leiden tot het optreden van myasthenie (zie rubriek 4).

4. Mogelijke bijwerkingen

Bijwerkingen met frequentie 'niet bekend':

Myasthenia gravis (een ziekte die algemene spierzwakte veroorzaakt, in sommige gevallen in spieren die worden gebruikt bij de ademhaling);

oculaire myasthenie (een ziekte die oogspierzwakte veroorzaakt).

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van zwakte in uw armen of benen die verergert na perioden van activiteit, dubbelzien of hangende oogleden, moeite met slikken of kortademigheid.

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

Tafinlar (dabrafenib) – Samenvatting van de productkenmerken

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hemofagocyttaire lymfocytose

Na het in de handel brengen is hemofagocyttaire lymfocytose (HLH) waargenomen bij behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib. Voorzichtigheid is geboden wanneer dabrafenib wordt toegediend in combinatie met trametinib. Als HLH wordt bevestigd, moet de toediening van dabrafenib en trametinib worden stopgezet en een behandeling voor HLH worden gestart.

4.8. Bijwerkingen

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen in verband met dabrafenib die zijn waargenomen in klinische studies en na het in de handel brengen, zijn hieronder in tabelvorm weergegeven voor dabrafenib als monotherapie (tabel 3) en dabrafenib in combinatie met trametinib (tabel 4).

Bijwerkingen zijn hieronder weergegeven [...]

Tabel 3 – Bijwerkingen die gemeld werden in de samengevoegde veiligheidspopulatie van bij dabrafenib als monotherapie in de studies BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 en BRF112680 (n = 578)

Tabel 4 – Bijwerkingen die gemeld werden in de samengevoegde veiligheidspopulatie van bij dabrafenib in combinatie met trametinib in de studies MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 en BRF115532 (n = 1076)

Stelsel/orgaanklasse	Frequentie (alle graden)	Bijwerkingen
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Plaveiselcelcarcinoom van de huid ^{ab}
	Soms	Papilloom ^{be}
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Nieuw primair melanoom ^{cd}
	Zelden	Overgevoeligheid ^{de}
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hemorragie ^{ef}
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Buikpijn ^{fg}
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Erytheem ^{gh}
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Spierspasmen ^{hi}

^a Het veiligheidsprofiel van MEK116513 is over het algemeen vergelijkbaar met dat van MEK115306, met de volgende uitzonderingen: 1) de volgende bijwerkingen hebben in vergelijking met MEK115306 een hogere frequentie categorie: spierspasme (zeer vaak); nierfalen en lymfoedeem (vaak); acuut nierfalen (soms); 2) de volgende bijwerkingen zijn opgetreden in MEK116513, maar niet in MEK115306: hartfalen, linkerventrikeldysfunctie, interstitiële longziekte (soms); 3) de volgende bijwerking is opgetreden in MEK116513 en BRF115532, maar niet in MEK115306 en BRF113928: rhabdomyolyse (soms).

^{ab} Cutaan plaveiselcelcarcinoom (cu SCC): SCC, SCC van de huid, SCC *in situ* (ziekte van Bowen) en keratoacanthoom.

^{be} Papilloom, huidpapilloom.

^{cd} Maligne melanoom, gemetastaseerd maligne melanoom en oppervlakkig zich verspreidend melanoom in stadium III.

^{de} Waaronder overgevoeligheid voor geneesmiddelen.

^{ef} Bloeding uit verschillende plekken, waaronder intracraniale bloedingen en fatale bloedingen.

^{fg} Pijn in de bovenbuik en pijn in de onderbuik.

^{gh} Erytheem, gegeneraliseerd erytheem.

^{hi} Spierspasmen, musculoskeletale stijfheid.

Tafinlar (dabrafenib) – Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Aandoeningen waarop u moet letten

Immuunsysteemaandoeningen

Tafinlar in combinatie met trametinib kan in zeldzame gevallen een aandoening (hemofagocytair lymfohistiocytose of HLH) veroorzaken waarbij het immuunsysteem te veel cellen aanmaakt die infecties bestrijden, genaamd histiocyten en lymfocyten. Klachten zijn onder andere een vergrote lever en/of milt, huiduitslag, vergrote lymfeknopen, ademhalingsproblemen, snel bloeduitstortingen krijgen, nierafwijkingen en hartproblemen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tegelijkertijd meerdere klachten krijgt, zoals koorts, gezwollen lymfeklieren, blauwe plekken of huiduitslag.

4. Mogelijke bijwerkingen

Mogelijke ernstige bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen

Als u tegelijkertijd meerdere klachten krijgt, zoals koorts, gezwollen lymfeklieren, blauwe plekken of huiduitslag, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Dit kan een teken zijn van een aandoening waarbij het immuunsysteem te veel cellen aanmaakt die infecties bestrijden, genaamd histiocyten en lymfocyten, die diverse klachten kan veroorzaken (genaamd hemofagocytair lymfohistiocytose), zie rubriek 2 (frequentie: zelden).

Mekinist (trametinib) – Samenvatting van de productkenmerken

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hemofagocytair lymfohistiocytose

Na het in de handel brengen is hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH) waargenomen bij behandeling met trametinib in combinatie met dabrafenib. Voorzichtigheid is geboden wanneer trametinib wordt toegediend in combinatie met dabrafenib. Als HLH wordt bevestigd, moet de toediening van trametinib en dabrafenib worden stopgezet en een behandeling voor HLH worden gestart.

4.8. Bijwerkingen

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen in verband met trametinib die zijn waargenomen in klinische studies en na het in de handel brengen, zijn hieronder in tabelvorm weergegeven voor trametinib als monotherapie (tabel 4) en trametinib in combinatie met dabrafenib (tabel 5).

Tabel 4 – Bijwerkingen die gemeld werden in de samengevoegde veiligheidspopulatie van bij trametinib als monotherapie (n = 329)

Tabel 5 – Bijwerkingen die gemeld werden in de samengevoegde veiligheidspopulatie van bij trametinib in combinatie met dabrafenib in de studies MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 en BRF115532 (n = 1076)

System/orgaanklasse	Frequentie (alle graden)	Bijwerkingen
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Plaveiselcelcarcinoom van de huid ^{ab}
		Papilloom ^{bc}
	Soms	Nieuw primair melanoom ^{cd}
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid ^{de}
	Zelden	<u>Hemofagocytair lymfohistiocytose</u>

Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hemorragie ^{ef}
Maag- darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Buikpijn ^{fg}
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Erytheem ^{gh}
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Spierspasmen ^{hi}

^a Het veiligheidsprofiel van MEK116513 is over het algemeen vergelijkbaar met dat van MEK115306, met de volgende uitzonderingen: 1) de volgende bijwerkingen hebben in vergelijking met MEK115306 een hogere frequentiecategorie: spierspasme (zeer vaak); nierfalen en lymfoedeem (vaak); acuut nierfalen (soms); 2) de volgende bijwerkingen zijn opgetreden in MEK116513, maar niet in MEK115306: hartfalen, linkerventrikeldysfunctie, interstitiële longziekte (soms); 3) de volgende bijwerking is opgetreden in MEK116513 en BRF115532, maar niet in MEK115306 en BRF113928: rhabdomyolyse (soms).

^{ab} Cutaan plaveiselcelcarcinoom (cu SCC): SCC, SCC van de huid, SCC *in situ* (ziekte van Bowen) en keratoacanthoom.

^{bc} Papilloom, huidpapilloom.

^{cd} Maligne melanoom, gemetastaseerd maligne melanoom en oppervlakkig zich verspreidend melanoom in stadium III.

^{de} Waaronder overgevoeligheid voor geneesmiddelen.

^{ef} Bloeding uit verschillende plekken, waaronder intracraniale bloedingen en fatale bloedingen.

^{fg} Pijn in de bovenbuik en pijn in de onderbuik.

^{gh} Erytheem, gegeneraliseerd erytheem.

^{hi} Spierspasmen, musculoskeletale stijfheid.

Mekinist (trametinib) – Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Aandoeningen waarop u moet letten

Immuunsysteemaandoeningen

Mekinist in combinatie met dabrafenib kan in zeldzame gevallen een aandoening (hemofagocytair lymfohistiocytose of HLH) veroorzaken waarbij het immuunsysteem te veel cellen aanmaakt die infecties bestrijden, genaamd histiocyten en lymfocyten. Klachten zijn onder andere een vergrote lever en/of milt, huiduitslag, vergrote lymfeknopen, ademhalingsproblemen, snel bloeduitstortingen krijgen, nierafwijkingen en hartproblemen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tegelijkertijd meerdere klachten krijgt, zoals koorts, gezwollen lymfeklieren, blauwe plekken of huiduitslag.

4. Mogelijke bijwerkingen

Mogelijke ernstige bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen

Als u tegelijkertijd meerdere klachten krijgt, zoals koorts, gezwollen lymfeklieren, blauwe plekken of huiduitslag, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Dit kan een teken zijn van een aandoening waarbij het immuunsysteem te veel cellen aanmaakt die infecties bestrijden, genaamd histiocyten en lymfocyten, die diverse klachten kan veroorzaken (genaamd hemofagocytair lymfohistiocytose), zie rubriek 2 (frequentie: zelden).

3. Regorafenib – Trombotische microangiopathie (EPITT-nr. 19832)

Samenvatting van de productkenmerken

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Trombotische microangiopathie (TMA)

Trombotische microangiopathie (TMA), waaronder trombotische trombocytopenische purpura (TTP), is in verband gebracht met het gebruik van regorafenib (zie rubriek 4.8). De diagnose TMA dient te worden overwogen bij patiënten met hemolytische anemie, trombocytopenie, vermoeidheid, fluctuerende neurologische verschijnselen, nierinsufficiëntie en koorts. Bij patiënten die TMA ontwikkelen moet de behandeling met regorafenib worden stopgezet en is een snelle behandeling vereist. Na stopzetting van de behandeling werd omkering van de effecten van TMA waargenomen.

4.8. Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Trombotische microangiopathie (frequentie 'zelden')

Bijsluiter

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Wees extra voorzichtig met Stivarga:

- als u schade aan de kleinste bloedvaten (trombotische microangiopathie, TMA) heeft of heeft gehad. Vertel het uw arts als u last krijgt van koorts, vermoeidheid, blauwe plekken, bloedingen, zwelling, verwardheid, verlies van het gezichtsvermogen en aanvallen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 1 000 gebruikers voorkomen):

- bloedstolsels in kleine bloedvaten (trombotische microangiopathie)