

**Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por
procedimiento nacional que contienen:**

DABRAFENIB, TRAMETINIB, REGORAFENIB

Fecha de publicación: 07.03.2023

Tipo de variación:

- **Procedimiento nacional/reconocimiento mutuo/descentralizado.-**
 - o PSUSA: C.I.3.a (IAin)
 - o **SEÑAL: C.I.z (IAin)**
 - o PSUFU/otra información derivada de PSUSA: IB (C.I.3.z)

NOTA:

En el caso en que los textos a modificar deban adaptarse y no sean de aplicación directa, o sean medicamentos autorizados por RM/DC para los que no se hayan publicado todavía las traducciones en todos los idiomas, la variación será tipo IB (C.I.3.z-PSUSA/C.I.z-SEÑALES).

Si el CMDh emite recomendaciones específicas a este respecto, *se seguirán las mismas*.

En caso de duda, para más información, consultar CMDh/132/2009/Rev.49, o futuras actualizaciones.

Fecha de implementación*: 07.06.2023

La variación deberá presentarse sobre la ficha técnica y prospecto actualmente autorizados y no podrán incluirse otras modificaciones de formato o contenido de la ficha técnica y prospecto que las indicadas a continuación.

Solo se admite adaptación a QRD en las variaciones tipo IB; en las variaciones IAin, no se admiten cambios por QRD salvo los indicados en la nota publicada por el CMDh REF: CMDh/345/2016 y sus futuras actualizaciones.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del medicamento (el texto nuevo que se debe añadir a la información sobre el medicamento aparece subrayado. El texto actual que se debe suprimir aparece ~~tachado~~)

DABRAFENIB

Resumen de las características del producto

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Linfocitosis hemofagocítica

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado linfocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib. Se debe tener precaución al

administrar dabrafenib en combinación con trametinib. Si se confirma la LHH, se debe interrumpir la administración de dabrafenib y trametinib y se debe iniciar el tratamiento para la LHH.

4.8. Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al dabrafenib, obtenidas a partir de los estudios clínicos y de la vigilancia posterior a la comercialización, se tabulan a continuación para dabrafenib en monoterapia (Tabla 3) y dabrafenib en combinación con trametinib (Tabla 4).

Las reacciones adversas se enumeran a continuación [...]

Tabla 3 - Reacciones adversas ~~notificadas en la población de seguridad integrada de con~~ dabrafenib en monoterapia ~~en los estudios BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 y BRF112680 (n = 578)~~

Tabla 4 - Reacciones adversas ~~comunicadas en la población de seguridad integrada de con~~ dabrafenib en combinación con trametinib ~~en los estudios MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 y BRF115532 (n = 1076)~~

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuentes	Carcinoma de células escamosas cutáneas ^{ab} Papiloma ^{bc}
	Poco frecuentes	Nuevo melanoma primario ^{cd}
	Poco frecuentes	Hipersensibilidad ^{de}
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Raros</u>	<u>Linfocitosis hemofagocítica</u>
	Trastornos vasculares	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^{fg}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema ^{gh}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Espasmos musculares ^{hi}

^aEl perfil de seguridad de MEK116513 es generalmente similar al de MEK115306, con las siguientes excepciones: 1) Las siguientes reacciones adversas tienen una categoría de frecuencia superior en comparación con MEK115306: espasmo muscular (muy frecuentes), fallo renal y linfedema (frecuentes), fallo renal agudo (poco frecuentes); 2) Las siguientes reacciones adversas han ocurrido en MEK116513 pero no en MEK115306: fallo cardíaco, disfunción del ventrículo izquierdo, enfermedad pulmonar intersticial (poco frecuentes). 3) La siguiente reacción adversa ha ocurrido en MEK116513 y BRF115532 pero no en MEK115306 ni BRF113928: rabdomiólisis (poco frecuentes).

^{ab} Carcinoma de células escamosas cutáneas (cu CCE): CCE, CCE de la piel, CCE *in situ* (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma

^{b^e} Papiloma, papiloma de piel

^{cd} Melanoma maligno, melanoma maligno metastásico y melanoma de extensión superficial en Estadio III

^{de} Incluye hipersensibilidad a fármaco

^{ef} Sangrado de varios sitios, incluido hemorragia intracraneal y sangrado grave y mortal

^{fg} Dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior

^{gh} Eritema, eritema generalizado

^{hi} Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar dabrafenib

Enfermedades a las que tiene que estar atento

Trastornos del sistema inmunológico

Dabrafenib en combinación con trametinib puede causar en raras ocasiones una enfermedad (linfocitosis hemofagocítica o LHH) en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células para combatir infecciones, denominadas histiocitos y linfocitos. Los síntomas pueden consistir en aumento del tamaño del hígado o del bazo, erupción cutánea, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios, tendencia a la formación de hematomas, anomalías renales y problemas cardíacos. Si experimenta simultáneamente varios síntomas, como fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea, informe a su médico inmediatamente.

4. Posibles efectos adversos

Posibles efectos adversos graves

Trastornos del sistema inmunológico

Si experimenta varios síntomas, como fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea al mismo tiempo, informe a su médico inmediatamente. Puede ser un signo de una enfermedad en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células para combatir infecciones, denominadas histiocitos y linfocitos, que pueden causar varios síntomas (lo que se conoce como linfocitosis hemofagocítica); ver sección 2 (frecuencia rara).

TRAMETINIB

Resumen de las características del producto

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Linfocitosis hemofagocítica

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado linfocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes tratados con trametinib en combinación con dabrafenib. Se debe tener precaución al

administrar trametinib en combinación con dabrafenib. Si se confirma la LHH, se deberá interrumpir la administración de trametinib y dabrafenib y se debe iniciar el tratamiento para la LHH.

4.8. Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al trametinib, obtenidas a partir de los estudios clínicos y de la vigilancia posterior a la comercialización, se tabulan a continuación para trametinib en monoterapia (Tabla 4) y trametinib en combinación con dabrafenib (Tabla 5).

~~Tabla 4 - Reacciones adversas comunicadas en la población de seguridad integrada de con trametinib en monoterapia (n = 329)~~

~~Tabla 5 - Reacciones adversas comunicadas en la población de seguridad integrada de con trametinib en combinación con dabrafenib en los estudios MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 y BRF115532 (n = 1076)~~

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Frecuentes	Carcinoma de células escamosas cutáneas ^{ab} Papiloma ^{bc}
	Poco frecuentes	Nuevo melanoma primario ^{cd}
	Poco frecuentes	Hipersensibilidad ^{de}
Trastornos del sistema inmunológico	Raros	Linfocitosis hemofagocítica
	Muy frecuentes	Hemorragia ^{ef}
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^{fg}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema ^{gh}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Espasmos musculares ^{hi}

^aEl perfil de seguridad de MEK116513 es generalmente similar al de MEK115306, con las siguientes excepciones: 1) Las siguientes reacciones adversas tienen una categoría de frecuencia superior comparado con MEK115306: espasmo muscular (muy frecuentes), fallo renal y linfedema (frecuentes), fallo renal agudo (poco frecuentes); 2) Las siguientes reacciones adversas han ocurrido en MEK116513 pero no en MEK115306: fallo cardíaco, disfunción del ventrículo izquierdo, enfermedad pulmonar intersticial (poco frecuentes). 3) La siguiente reacción adversa ha ocurrido en MEK116513 y BRF115532 pero no en MEK115306 ni BRF113928: rabdomiólisis (poco frecuentes).

^{ab} Carcinoma de células escamosas cutáneas (cu CCE): CCE, CCE de la piel, CCE *in situ* (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma

^{b^e} Papiloma, papiloma de piel

^{cd} Melanoma maligno, melanoma maligno metastásico y melanoma de extensión superficial en estadio III

^{de} Incluye hipersensibilidad a medicamentos

^{ef} Sangrado de varios sitios, incluido hemorragia intracraneal y sangrado grave y mortal

^{fg} Dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior

^{gh} Eritema, eritema generalizado

^{hi} Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Trametinib

Afecciones a las que debe prestar atención

Trastornos del sistema inmunológico

Trametinib en combinación con dabrafenib puede causar en raras ocasiones una enfermedad (linfocitosis hemofagocítica o LHH) en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células para combatir infecciones, denominadas histiocitos y linfocitos. Los síntomas pueden consistir en aumento del tamaño del hígado o del bazo, erupción cutánea, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios, tendencia a la formación de hematomas, anomalías renales y problemas cardíacos. Informe a su médico inmediatamente si experimenta varios síntomas, como fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea, al mismo tiempo.

4. Posibles efectos adversos

Posibles efectos adversos graves

Trastornos del sistema inmunológico

Si experimenta simultáneamente varios síntomas, como fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea, informe a su médico inmediatamente. Puede ser un signo de una enfermedad en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células para combatir infecciones, denominadas histiocitos y linfocitos, que pueden causar varios síntomas (lo que se conoce como linfocitosis hemofagocítica); ver sección 2 (frecuencia rara).

REGORAFENIB

Resumen de las características del producto

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Microangiopatía trombótica (MAT)

La microangiopatía trombótica (MAT), incluida la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), se ha asociado al uso de regorafenib (ver sección 4.8). Debe considerarse el diagnóstico de MAT en pacientes que presenten anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas fluctuantes, insuficiencia renal y fiebre. El tratamiento con regorafenib debe interrumpirse en los pacientes que desarrollen MAT y se precisa tratamiento inmediato. Se ha observado una reversión de los efectos de la MAT tras la interrupción del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Microangiopatía trombótica (rara)

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Regorafenib

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Stivarga.

Tenga especial cuidado con Regorafenib

- Si tiene o ha tenido daños en los vasos sanguíneos más pequeños (microangiopatía trombótica [MAT]). Informe a su médico si presenta fiebre, fatiga, cansancio, hematomas, hemorragia, hinchazón, confusión, pérdida de visión y convulsiones.

4. Posibles efectos adversos

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 usuarios):

- coágulos de sangre en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica)



La Información relativa a medicamentos centralizados se encuentra en el siguiente link:

http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm

*: en caso de duda con respecto a la fecha de implementación de las recomendaciones derivadas de PSUSA, por favor consulten el apartado 3.3 del documento del CMDh “*Q&A - List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008*” en el siguiente link:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_20_09_Rev54_09_2019_clean_-_QA_on_Variations.pdf