

043-23/CNFV/DFV/DNFD

24 de agosto de 2023.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU R.**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

## NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

### ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS: DABRAFENIB, TRAMETINIB Y REGORAFENIB.

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR LAS AUTORIDADES REGULADORAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

El Comité para la Evaluación de Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha emitido un documento que proporciona una descripción general sobre información de seguridad (señales) que generan acción regulatoria, por ejemplo, modificación de la información del producto. A continuación, se describe algunas de estas recomendaciones de la PRAC:

#### **DABRAFENIB; TRAMETINIB: RIESGO DE LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA**

Habiendo considerado la evidencia disponible y tras la evaluación de los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización (TAC) en cuestión, el PRAC ha acordado que la información del producto para dabrafenib y trametinib debe actualizarse para reflejar el riesgo de linfocitosis hemofagocítica (HLH) cuando los productos se utilizan en combinación. Sin embargo, el PRAC no apoyó establecer explícitamente que la interrupción debería ser permanente, incluso en caso de que se diagnostique HLH.

Si se dispone de más evidencia en el futuro, el TAC debe considerar si son necesarias más actualizaciones de la información del producto sobre HLH cuando los productos respectivos se utilizan en monoterapia.

En cuanto a la frecuencia, dados 3 casos entre 3.373 sujetos expuestos en los estudios de registro, se considera justificada una frecuencia rara.

#### **Tafinlar (dabrafenib) - Resumen de características del producto**

##### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso.

##### Linfocitosis hemofagocítica

En la experiencia poscomercialización, se ha observado linfocitosis hemofagocítica (HLH) en pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib. Se debe tener precaución cuando dabrafenib se administra en combinación con trametinib. Si se confirma HLH, se debe suspender la administración de dabrafenib y trametinib e iniciar el tratamiento para HLH.

##### 4.8. Efectos indeseables

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas con dabrafenib obtenidas de estudios clínicos y vigilancia poscomercialización se tabulan a continuación para dabrafenib en monoterapia (Tabla 3) y dabrafenib en combinación con trametinib (Tabla 4).

043-23/CNFV/DFV/DNFD  
 24 de agosto de 2023.  
 Página 2/5

Tabla 4- Reacciones adversas con dabrafenib en combinación con trametinib

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Común	Carcinoma cutáneo de células escamosas <sup>a</sup>
		Papiloma <sup>b</sup>
	Poco Común	Nuevo Meloma Primario <sup>c</sup>
Trastornos del Sistema Inmunológico	Poco Común	Hipersensibilidad <sup>d</sup>
	Raro	Linfocitosis hemofagocítica
Trastornos vasculares	Muy común	Hemorragia <sup>e</sup>
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal <sup>f</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Eritema <sup>g</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy común	Espasmos musculares <sup>h</sup>

<sup>a</sup> Carcinoma cutáneo de células escamosas (cu SCC): SCC, SCC de la piel, SCC en el lugar (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma

<sup>b</sup> Papiloma, papiloma de piel.

<sup>c</sup> Melanoma maligno, melanoma maligno metastásico y melanoma de extensión superficial en estadio III

<sup>d</sup> Incluye hipersensibilidad a medicamentos.

<sup>e</sup> Sangrado de varios sitios, incluido sangrado intracraneal y sangrado fatal.

<sup>f</sup> Dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.

<sup>g</sup> Eritema, eritema generalizado.

<sup>h</sup> Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética

## Tafinlar (dabrafenib) - Prospecto

### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tafinlar

#### Condiciones que quizás deba tener en cuenta

##### Trastornos del sistema inmunológico

Tafinlar en combinación con trametinib puede, en raras ocasiones, provocar una enfermedad (linfocitosis hemofagocítica o HLH) en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células que combaten infecciones, llamadas histiocitos y linfocitos. Los síntomas pueden incluir agrandamiento del hígado y/o del bazo, erupción cutánea, agrandamiento de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios, aparición de moretones con facilidad, anomalías renales y problemas cardíacos. Informe a su médico de inmediato si experimenta múltiples síntomas, como fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea, al mismo tiempo.

### 4. Posibles efectos secundarios

#### Posibles efectos secundarios graves

##### Trastornos del sistema inmunológico

Si experimenta múltiples síntomas como fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea, al mismo tiempo, informe a su médico de inmediato. Puede ser un signo de una enfermedad en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células que combaten las infecciones llamadas histiocitos y linfocitos que pueden provocar diversos síntomas (llamada linfocitosis hemofagocítica), ver sección 2 (frecuencia poco frecuente).

## Mekinist (trametinib) - Resumen de características del producto

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso.

#### Linfocitosis hemofagocítica



042-23/CNFV/DFV/DNFD  
 24 de agosto de 2023.  
 Página 3/5

En la experiencia poscomercialización, se ha observado linfocitosis hemofagocítica (HLH) en pacientes tratados con trametinib en combinación con dabrafenib. Se debe tener precaución cuando se administra trametinib en combinación con dabrafenib. Si se confirma HLH, se debe suspender la administración de trametinib y dabrafenib e iniciar el tratamiento para HLH.

#### 4.8. Efectos indeseables

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas con trametinib obtenidas de estudios clínicos y vigilancia poscomercialización se tabulan a continuación para trametinib en monoterapia y trametinib en combinación con dabrafenib (Tabla 5).

Tabla 5- Reacciones adversas con trametinib en combinación con dabrafenib.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Común	Carcinoma cutáneo de células escamosas <sup>a</sup> Papiloma <sup>b</sup>
	Poco Común	Nuevo Meloma Primario <sup>c</sup>
Trastornos del Sistema Inmunológico	Poco Común	Hipersensibilidad <sup>d</sup>
	Raro	Linfocitosis hemofagocítica
Trastornos vasculares	Muy común	Hemorragia <sup>e</sup>
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal <sup>f</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Eritema <sup>g</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy común	Espasmos musculares <sup>h</sup>

<sup>a</sup> Carcinoma cutáneo de células escamosas (cu SCC): SCC, SCC de la piel, SCC en el lugar (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma

<sup>b</sup> Papiloma, papiloma de piel.

<sup>c</sup> Melanoma maligno, melanoma maligno metastásico y melanoma de extensión superficial en estadio III

<sup>d</sup> Incluye hipersensibilidad a medicamentos.

<sup>e</sup> Sangrado de varios sitios, incluido sangrado intracraneal y sangrado fatal.

<sup>f</sup> Dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior.

<sup>g</sup> Eritema, eritema generalizado.

<sup>h</sup> Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética

### Mekinist (trametinib) - Prospecto

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mekinist

Condiciones que debes tener en cuenta

Trastornos del sistema inmunológico

Mekinist en combinación con dabrafenib puede, en raras ocasiones, causar una afección (linfocitosis hemofagocítica o HLH) en la que el sistema inmunológico produce demasiadas células que combaten infecciones, llamadas histiocitos y linfocitos. Los síntomas pueden incluir agrandamiento del hígado y/o del bazo, erupción cutánea, agrandamiento de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios, aparición de moretones con facilidad, anomalías renales y problemas cardíacos. Informe a su médico de inmediato si experimenta múltiples síntomas, como fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea, al mismo tiempo.

#### 4. Posibles efectos secundarios

Posibles efectos secundarios graves

Trastornos del sistema inmunológico



042-23/CNFV/DFV/DNFD

24 de agosto de 2023.

Página 4/5

Si experimenta múltiples síntomas como fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea, al mismo tiempo, informe a su médico de inmediato. Puede ser un signo de una enfermedad en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células que combaten las infecciones llamadas histiocitos y linfocitos que pueden provocar diversos síntomas (llamada linfocitosis hemofagocítica), ver sección 2 (frecuencia poco frecuente).

#### REGORAFENIB: RIESGO DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

Habiendo considerado la evidencia disponible en EudraVigilance y en la literatura, la plausibilidad de la interferencia en la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el desarrollo de la microangiopatía trombótica y la ya conocida asociación de la angiopatía trombótica con otros fármacos dirigidos a la vía del VEGF, PRAC ha acordado que el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) de Stivarga, (Bayer AG) debe presentar una variación dentro de los 2 meses siguientes a la publicación de la recomendación del PRAC, para modificar la información del producto como se describe a continuación (texto nuevo subrayado):

“EudraVigilance es el sistema de gestión y análisis de información sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos autorizados o en estudio en ensayos clínicos en el Espacio Económico Europeo (EEE). La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) opera el sistema en nombre de la red reguladora de medicamentos de Unión Europea (UE).”

Resumen de las Características del Producto

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso.

Microangiopatía trombótica (MAT)

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

4.8. Efectos indeseables

SOC Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Microangiopatía trombótica (frecuencia rara)

#### Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Stivarga

Hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Stivarga.

Tenga especial cuidado con Stivarga - 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, sangrado, hinchazón, confusión, pérdida de la visión y convulsiones.

4. Posibles efectos secundarios

Efectos secundarios raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 usuarios):

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

042-23/CNFV/DFV/DNFD  
24 de agosto de 2023.  
Página 5/5

### **Situación en Panamá:**

En la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, actualmente se encuentran registrados productos con los principios activos **Regorafenib**, **Trametinib** y **Dabrafenib**. A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibidos los siguientes reportes de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociados probablemente a los principios activos mencionados en esta nota de seguridad:

<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Principio Activo</b>	<b>N° de reportes recibidos</b>	<b>Algunas RAM notificadas</b>
Inhibidor de quinasa RAF + Inhibidor de quinasa MEK1 y MEK2	Dabrafenib + Trametinib	6	Neutropenia, onicomicosis, fiebre, diarrea, vómito.
Inhibidor de proteínquinasa	Regorafenib	15	Comezón, ronquera, disminución del apetito, náusea, dolor abdominal.

### **Recomendación del Centro Nacional de Farmacovigilancia:**

- 1) Solicitar a los Laboratorios fabricantes de los productos que contengan dentro de su formulación los principios activos aquí mencionados incluir la información de seguridad descrita en esta nota de seguridad en la ficha técnica de estos, así como en el prospecto de paciente.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales de la salud notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa); E-mail: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa). Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea Noti- Facedra (<https://www.notificacentroamerica.net>).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de informativa.

**P.D.: El objetivo de esta nota de seguridad es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales de Medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.**

### **Fuentes Bibliográficas:**

1. Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Unión Europea [en línea] < Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-january-2023-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-january-2023-prac-meeting_en.pdf)
2. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 24/08/2023].
3. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 24/08/2023.]

SL/ED-----Última Línea-----