



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6 February 2023¹
EMA/PRAC/30766/2023
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Recomendaciones del PRAC sobre señales: nuevo texto de información sobre el producto

Adoptado por el PRAC en su reunión del 9 al 12 de enero de 2023

El texto de la información sobre el producto de este documento se ha extraído del documento «Recomendaciones del PRAC sobre señales» que contiene el texto completo de las recomendaciones del PRAC para la actualización de la información sobre el producto, así como algunas normas generales sobre la gestión de las señales. Dicho documento se puede encontrar [aquí](#) (solo en inglés).

El texto nuevo que se debe añadir a la información sobre el producto aparece subrayado. El texto actual que se debe suprimir aparece ~~tachado~~.

1. Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas): atorvastatina; fluvastatina; lovastatina; pitavastatina; pravastatina; rosuvastatina; simvastatina y otras combinaciones de dosis fijas relevantes; pravastatina, fenofibrato; simvastatina, fenofibrato – Miastenia grave (EPITT n.º 19822).

Esto se aplica tanto a los productos con un solo componente como a las combinaciones de dosis fijas de las sustancias afectadas.

Resumen de las características del producto

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición *de novo* o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 4.8). [Nombre del producto] debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

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



4.8. Reacciones adversas

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Miastenia grave

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Miastenia ocular

Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del medicamento]

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar [nombre del producto]:

Si tiene o ha tenido miastenia (una enfermedad que cursa con debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar) o miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares), ya que las estatinas a veces pueden agravar la enfermedad o provocar la aparición de miastenia (ver sección 4).

4. Posibles efectos adversos

Reacciones adversas con frecuencia no conocida:

Miastenia grave (una enfermedad que provoca debilidad muscular generalizada que, en algunos casos, afecta a los músculos utilizados al respirar).

Miastenia ocular (una enfermedad que provoca debilidad de los músculos oculares).

Consulte a su médico si presenta debilidad en los brazos o las piernas que empeora después de periodos de actividad, visión doble o caída de los párpados, dificultad para tragar o dificultad para respirar.

2. Dabrafenib; trametinib – Linfohistiocitosis hemofagocítica (EPITT n.º 19824)

Tafinlar (dabrafenib) - Resumen de las características del producto

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Linfohistiocitosis hemofagocítica

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado linfohistiocitosis 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}
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad ^{de}
	Raros	Linfocitosis hemofagocítica
Trastornos vasculares	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 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

^{bc} 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

Tafinlar (dabrafenib) - Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tafinlar

Enfermedades a las que tiene que estar atento

Trastornos del sistema inmunológico

Tafinlar en combinación con trametinib puede causar en raras ocasiones una enfermedad (linfohistiocitosis 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 linfohistiocitosis hemofagocítica); ver sección 2 (frecuencia rara).

Mekinist (trametinib) - Resumen de las características del producto

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Linfohistiocitosis hemofagocítica

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado linfohistiocitosis 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}
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad ^{de}
	Raros	<u>Linfohistiocitosis hemofagocítica</u>

Trastornos vasculares	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

^{bc} 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

Mekinist (trametinib) - Prospecto

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mekinist

Afecciones a las que debe prestar atención

Trastornos del sistema inmunológico

Mekinist en combinación con dabrafenib puede causar en raras ocasiones una enfermedad (linfohistiocitosis 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 linfohistiocitosis hemofagocítica); ver sección 2 (frecuencia rara).

3. Regorafenib – Microangiopatía trombótica (EPITT n.º 19832)

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 Stivarga

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a 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, 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)