



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-87941787-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-87941787-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TAFINLAR / DABRAFENIB (COMO MESILATO), Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / DABRAFENIB (COMO MESILATO) 50 mg y 75 mg; aprobada por Certificado N° 57.452.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TAFINLAR / DABRAFENIB (COMO MESILATO), Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA / DABRAFENIB (COMO MESILATO) 50 mg y 75 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-09912717-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-09912864-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.452, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-87941787-APN-DGA#ANMAT



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE

Novartis

TAFINLAR® DABRAFENIB

Cápsulas duras
Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

FÓRMULA

Cada cápsula dura de Tafinlar® 50 mg contiene:

Dabrafenib mesilato micronizado (equivalente a 50 mg de Dabrafenib)59,25 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 118,5 mg; estearato de magnesio 1,8 mg; dióxido de silicio coloidal 0,45 mg; cápsula de hipromelosa tamaño 2 Naranja Suecia^a.

Cada cápsula dura de Tafinlar® 75 mg contiene:

Dabrafenib mesilato micronizado (equivalente a 75 mg de Dabrafenib)88,88 mg
Excipientes: celulosa microcristalina 177,7 mg; estearato de magnesio 2,7 mg; dióxido de silicio coloidal 0,68 mg; cápsula de hipromelosa tamaño 1 Rosa^b.

^a La cápsula Naranja Suecia se describe como rojo oscuro

^b La cápsula Rosa se describe como rosa oscuro

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico:

Agentes antineoplásicos, inhibidor de la proteína tirosina kinasa. Código ATC: L01XE23

INDICACIONES

Dabrafenib está indicado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600.

Dabrafenib está indicado, en combinación con trametinib para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E o BRAF V600K.

Dabrafenib en combinación con Trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas (NSCLC) avanzado con mutación BRAF V600.

Tafinlar® en combinación con Trametinib, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con mutaciones BRAF V600E o V600K y afectación de los ganglios linfáticos, después de la resección completa.

Tafinlar® en combinación con Mekinist® está indicado para el tratamiento de pacientes con Cáncer de Tiroides Anaplásico (ATC) localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E y sin opciones de tratamiento locorregional satisfactoria.



CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Modo de acción

Tafinlar® en Monoterapia – Melanoma, NSCLC y ATC

Dabrafenib (Tafinlar®) es un inhibidor selectivo y potente de las quinasas RAF, que compite por el sitio de unión del ATP con valores de CI_{50} de 0,65, 0,5 y 1,84 nM para las enzimas BRAF V600E, BRAF V600K y BRAF V600D, respectivamente. Las variantes de aminoácidos oncogénicos en BRAF en valina 600 (V600) conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK y a la estimulación del crecimiento de las células tumorales. Las mutaciones de *BRAF* se han identificado en tipos de cáncer específicos, como el 50% de los melanomas y 1-3% de NSCLC. La mutación de BRAF observada con mayor frecuencia, la V600E, y la segunda más frecuente, la V600K, constituyen el 95% de las mutaciones de *BRAF* detectadas en todos los pacientes con cáncer. También pueden darse algunas sustituciones inusuales, como: V600D, V600G y V600R.

Asimismo, dabrafenib inhibe las enzimas CRAF y BRAF normales, con valores de CI_{50} de 3,2 y 5,0 nM, respectivamente en análisis bioquímicos. Dabrafenib inhibe el crecimiento en línea celular en melanomas, de NSCLC y de ATC portadores de la mutación BRAF V600 *in vitro* y en modelos xenogénicos de melanoma *in vivo*.

Tafinlar® en combinación con Mekinist® - Melanoma, NSCLC y ATC

Trametinib (Mekinist®) es un inhibidor alostérico, reversible y altamente selectivo de la actividad cinásica y la activación de las quinasas 1 (MEK1) y 2 (MEK2) reguladas por señales extracelulares y activadas por mitógenos. Las proteínas MEK son componentes esenciales de la vía de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK). Dabrafenib y trametinib inhiben dos quinasas de esta vía, la BRAF y la MEK, y la combinación de ambos fármacos produce una inhibición simultánea de la vía. La combinación es de tipo sinérgica *in vitro* en líneas celulares de melanoma, de NSCLC y de ATC que llevan la mutación BRAF V600 y retrasa la aparición de resistencia *in vivo* en los xenoinjertos de melanoma portadores de la mutación BRAF V600.

Farmacodinamia

Se ha observado que dabrafenib inhibe un marcador farmacodinámico ulterior de la vía (la ERK fosforilada) en líneas celulares de melanoma con la mutación BRAF V600, *in vitro* y en modelos animales. En sujetos con melanoma mutante BRAF V600, la administración de dabrafenib inhibió la ERK fosforilada en el tumor, en comparación con el estado previo al tratamiento.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto potencial de dabrafenib sobre la prolongación del intervalo QT en un estudio con dosis múltiples exclusivo sobre el QT. Se administró una dosis supratérmica de 300 mg de dabrafenib dos veces al día a 32 individuos que presentaban tumores con mutación BRAF V600 positiva. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de dabrafenib o de sus metabolitos en el intervalo QTc.

Farmacocinética

Absorción

Dabrafenib se absorbe por vía oral y la mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de 2 horas tras la administración de una dosis. La media de la biodisponibilidad absoluta de dabrafenib oral es del 95% (IC 90%: 81%; 110%). La



exposición al dabrafenib ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) se incrementó de forma proporcional a la dosis entre 12 y 300 mg tras la administración de una dosis única, sin embargo, este incremento fue inferior al proporcional a la dosis, tras la administración de dosis múltiples dos veces al día. Se observó una disminución de la exposición con la administración de dosis múltiples, probablemente debido a la inducción de su propio metabolismo. La media del cociente de acumulación calculado a partir del AUC del día 18/AUC del día 1 fue de 0,73. Tras la administración de 150 mg dos veces al día, la media geométrica de la $C_{m\acute{a}x}$, AUC $(0-\tau)$ y la concentración previa a la dosis (C_{τ}) fue de 1478 ng/mL, 4341 ng*hr/mL y 26 ng/mL, respectivamente.

La administración de dabrafenib con alimentos redujo la biodisponibilidad ($C_{m\acute{a}x}$ y el AUC disminuyeron un 51 % y 31 %, respectivamente) y retrasó la absorción de las cápsulas, en comparación con la administración en ayunas.

Distribución

Dabrafenib se une a proteínas plasmáticas en un 99,7 %. El volumen de distribución en estado estacionario tras la administración intravenosa de una microdosis es de 46 L.

Biotransformación / Metabolismo

El metabolismo de dabrafenib está mediado principalmente por CYP2C8 y CYP3A4, para formar hidroxidabrafenib, que a su vez es oxidado por el CYP3A4 para formar carboxidabrafenib. El carboxidabrafenib puede ser descarboxilado mediante un proceso no enzimático para formar desmetildabrafenib. El carboxidabrafenib se excreta en la bilis y la orina. El desmetildabrafenib también se puede formar en el intestino y ser reabsorbido. El desmetildabrafenib es metabolizado por el CYP3A4 en metabolitos oxidativos. La semivida terminal del hidroxidabrafenib es análoga a la semivida del compuesto (de 10 horas), mientras que los metabolitos carboxilado y desmetilado presentan semividas más largas (21 - 22 horas). Tras la administración de dosis múltiples, la media de los cocientes del AUC del metabolito respecto al compuesto original fue 0,9, 11 y 0,7 para el hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib y desmetildabrafenib, respectivamente. Teniendo en cuenta la exposición, la dosis farmacéutica y las propiedades farmacocinéticas, es probable que tanto el hidroxidabrafenib como desmetildabrafenib contribuyan a la actividad clínica de dabrafenib, mientras que es poco probable que la actividad de carboxidabrafenib sea significativa.

Eliminación

La semivida terminal tras la administración i.v. de una microdosis es de 2,6 horas. La semivida terminal de dabrafenib es de 8 horas debido a una fase terminal prolongada tras la administración oral. La depuración plasmática tras la administración i.v. es de 12 L/h. Tras la administración oral, la principal ruta de eliminación es la excreción fecal, que permite recuperar el 71% de la dosis radioactiva, mientras que radioactividad recuperada por excreción urinaria es del 23%.

Evaluación de la potencial interacción con otros medicamentos in vitro

Efectos de otros fármacos sobre dabrafenib:

Los resultados *in vitro* indican que el CYP2C8 y el CYP3A4 son las principales enzimas del CYP que intervienen en el metabolismo oxidativo de dabrafenib, mientras que el hidroxidabrafenib y el desmetildabrafenib son sustratos del CYP3A4. Dabrafenib es un sustrato de la P-gp y la Proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP1) humanas *in vitro*. Sin

embargo, estos transportadores tienen un impacto mínimo en la biodisponibilidad oral y eliminación de dabrafenib, y el riesgo de interacciones farmacológicas es mínimo.

Efecto de dabrafenib sobre otros fármacos:

En hepatocitos humanos dabrafenib produjo incrementos dependientes de concentración de ARNm del CYP2B6 y CYP3A4, que llegaron a ser 32 veces mayores que los valores de comparación. Dabrafenib y sus metabolitos (hidroxi-, carboxi- y desmetil-dabrafenib) son inhibidores del polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP) 1B1, OATP1B3, transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 y OAT3, y dabrafenib y su metabolito desmetil se han encontrado ser inhibidores de transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) *in vitro*. El riesgo de una interacción farmacológica es mínimo con respecto a OAT1, OAT3 y OCT2 basándonos en la exposición clínica. Para OATP1B1 y OATP1B3, el riesgo de interacción farmacológica se evaluó en un estudio clínico (ver "Interacciones"). Dabrafenib y el desmetil-dabrafenib inhibieron de forma moderada la proteína humana de resistencia al cáncer de mama (BCRP); no obstante, basándonos en la exposición clínica, el riesgo de interacción farmacológica es mínimo. No se demostró que dabrafenib o alguno de sus tres metabolitos inhibieran la glucoproteína P (P-gp) *in vitro*.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se han realizado estudios que investiguen la farmacocinética de Tafinlar® en pacientes pediátricos.

Población de adultos de 65 años o mayores

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la edad no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de dabrafenib. Tener una edad superior a 75 años, fue un indicador significativo de las concentraciones plasmáticas de carboxi- y desmetil-dabrafenib, con una exposición de un 40 % superior en sujetos ≥ 75 años, en comparación con sujetos < 75 años.

Peso corporal y sexo

Según el análisis de farmacocinética poblacional, se determinó que el sexo y el peso influyen en la depuración de dabrafenib oral; el peso también afectó al volumen de distribución oral y a la depuración intercompartimental. Estas diferencias farmacocinéticas no se consideraron clínicamente relevantes.

Raza / Origen étnico

El análisis farmacocinético de la población no mostró diferencias significativas en la farmacocinética de dabrafenib entre los pacientes asiáticos y caucásicos. No es necesario ajustar la dosis de dabrafenib en pacientes asiáticos.

Los datos que hay son insuficientes para evaluar el posible efecto de otras razas/origen étnico en la farmacocinética de dabrafenib.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de dabrafenib se caracterizó mediante un análisis poblacional en 233 pacientes con insuficiencia renal leve (FG 60 a 89 mL/min/1,73 m²) y en 30 con insuficiencia renal moderada (FG 30 a 59 mL/min/1,73 m²) que participaron en ensayos clínicos. El efecto de la insuficiencia renal leve o moderada sobre la depuración de dabrafenib oral fue escaso ($< 6\%$ en ambas categorías) y no fue clínicamente relevante. Además, la insuficiencia renal leve y moderada no tuvo un efecto significativo sobre las

IE-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT

concentraciones plasmáticas de hidrox-, carboxi- y desmetil-dabrafenib. No hay datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal severa (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de dabrafenib se ha caracterizado mediante un análisis poblacional en 65 pacientes con insuficiencia hepática leve (según la clasificación del National Cancer Institute estadounidense) que participaron en ensayos clínicos. La depuración de dabrafenib oral no difirió significativamente entre estos pacientes y los que presentaron una función hepática normal (diferencia del 4%). Además, la insuficiencia hepática leve no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de dabrafenib. No hay información disponible de pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Estudios clínicos

Melanoma irresecable o metastásico

Tafinlar® en monoterapia

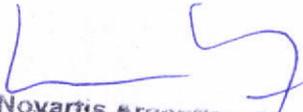
La eficacia y seguridad de dabrafenib en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 se ha evaluado en 3 estudios (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], y BRF113710 [BREAK-2]) que incluyeron pacientes con mutaciones BRAF V600E o V600K.

Pacientes no tratados previamente

La eficacia y seguridad de dabrafenib se evaluaron en un estudio de fase III, sin enmascaramiento y aleatorizado [BREAK-3] en el que se comparó dabrafenib con dacarbazina (DTIC) en pacientes no tratados previamente con melanoma avanzado (irresecable estadio III) o metastásico (estadio IV) con mutación BRAF V600E. Durante la selección de pacientes se efectuó un análisis centralizado de la mutación V600E de BRAF usando un ensayo de detección de mutaciones BRAF realizado en la muestra tumoral más reciente disponible.

En el ensayo participaron 250 pacientes distribuidos aleatoriamente en una proporción 3:1 para recibir 150 mg de dabrafenib dos veces al día o 1000 mg/m² de DTIC por vía intravenosa cada 3 semanas. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia de dabrafenib en comparación con la DTIC con respecto a la Supervivencia Libre de progresión (PFS) en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E. A los pacientes del grupo de DTIC se les permitió cambiar a dabrafenib tras una confirmación radiológica independiente de progresión inicial de la enfermedad. Las características iniciales eran parejas entre los dos grupos de tratamiento. El 60 % de los pacientes eran varones y el 99,6 %, de raza blanca; la mediana de la edad fue de 52 años, siendo el 21 % de los pacientes ≥ 65 años, el 98,4 % tenía una puntuación de 0 a 1 en el estado funcional de la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*); y el 97 % presentaba enfermedad metastásica.

El análisis principal se basó en 118 eventos ocurridos hasta el momento de la fecha límite para la inclusión de los datos. Los datos de eficacia se resumen en la Tabla 1 y la Figura 1.


Novartis Argentina S.A.
Dr. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT

Tabla 1 Población por intención de tratar

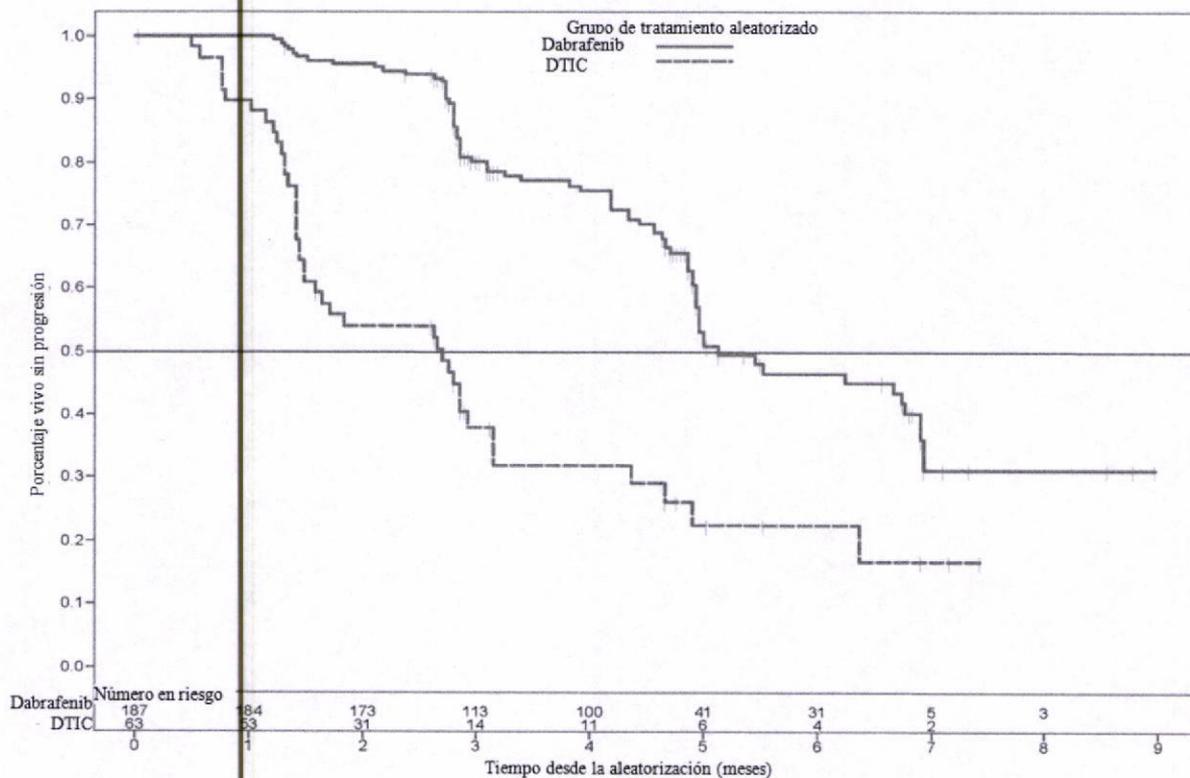
Criterios de valoración/Evaluación	Dabrafenib n = 187	DTIC n = 63
Sobrevida libre de progresión		
Mediana, meses (IC del 95%)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)
HR (IC del 95%)	0,30 (0,18; 0,51)	
Valor de P	- 0,0001	
Sobrevida global^a		
% a los 6 meses (IC del 95%)	87 (79,2; 91,9)	79 (59,7; 89,5)
HR (IC del 95%)	0,61 (0,25; 1,48)	
Respuesta global^b		
% (IC del 95%) ^c	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)
Duración de la respuesta		
	n = 99	n = 12
Mediana, meses (IC del 95%)	5,6 (4,8; NA)	NA (5,0; NA)

DTIC: dacarbazina; HR: cociente de riesgos (hazard ratio); IC: intervalo de confianza; INV: evaluado por el investigador; NA: no alcanzado.

- a. Calculado a partir de estimaciones de Kaplan-Meier a los 6 meses. Con una mediana del tiempo de seguimiento de 4,9 meses (intervalo = de 0 a 9,9 meses) y 30 muertes, los datos de la sobrevida global aún no son definitivos y la mediana de la sobrevida global no se ha alcanzado en ninguno de los dos grupos. Los pacientes se resumen por el tratamiento asignado aleatoriamente; los cálculos incluyen los datos de la fase de cambio al otro grupo de tratamiento en el caso de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de DTIC y, por lo tanto, reflejan cualquier efecto beneficioso de dabrafenib como tratamiento de segunda línea.
- b. Definido como respuesta completa + respuesta parcial.
- c. Respuesta confirmada.

Veintiocho pacientes (44%) asignados aleatoriamente al grupo de DTIC se cambiaron al grupo de dabrafenib tras la verificación independiente de progresión de la enfermedad. La mediana del tiempo de tratamiento con dabrafenib tras el cambio al otro grupo de tratamiento fue de 2,8 meses y la tasa de respuesta global (TRG) no confirmada, del 46%.

Figura 1 BREAK -3 Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión según la evaluación del investigador (población IDT)



Pacientes con metástasis cerebrales

BREAK-MB fue un estudio de fase II, multicéntrico, sin enmascaramiento y con dos cohortes, diseñado para evaluar la respuesta intracraneal a Tafinlar® en pacientes con melanoma con mutación *BRAF* (V600E o V600K) confirmado histológicamente (estadio IV) y con metástasis cerebrales. Los sujetos fueron incluidos en la cohorte A (sujetos que no habían recibido tratamiento local previo contra la metástasis cerebral) o en la cohorte B (sujetos que habían recibido tratamiento local previo contra la metástasis cerebral). Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 Datos de la eficacia evaluada por el investigador del estudio BREAK-MB

Criterios de valoración/ Evaluación	Población de todos los pacientes tratados			
	BRAF V600E (primario)		BRAF V600K	
	Cohorte A n = 74	Cohorte B n = 65	Cohorte A n = 15	Cohorte B n = 18
Tasa de respuesta global intracraneal, % (IC del 95%) ^a				
	39% (28,0; 51,2) <i>p</i> < 0,001 ^b	31% (19,9; 43,4) <i>p</i> < 0,001 ^b	7% (0,2; 31,9)	22% (6,4; 47,6)
Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC del 95%)				
	n = 29 4,6 (2,8; NA)	n = 20 6,5 (4,6; 6,5)	n = 1 2,9 (NA; NA)	n = 4 3,8 (NA; NA)
Respuesta global, % (IC del 95%) ^a				
	38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)
Duración de la respuesta, mediana, meses (IC del 95%)				
	n = 28 5,1 (3,7; NA)	n = 20 4,6 (4,6; 6,5)	NP	n = 5 3,1 (2,8; NA)
Sobrevida libre de progresión, mediana, meses (IC del 95%)				
	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
Sobrevida global, mediana, meses (IC del 95%)				
Mediana, meses	7,6 (5,9; NA)	7,2 (5,9; NA)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NA)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; INV: evaluado por el investigador; NA: no alcanzado; NP: no procede.

a - Respuesta confirmada.

b - Este estudio fue diseñado para avalar o rechazar la hipótesis nula de una TRGI ≤ 10% (basada en resultados históricos) a favor de la hipótesis alternativa de una TRGI ≥ 30% en pacientes con mutación BRAF V600E.

Pacientes que no fueron tratados previamente o con fracaso de al menos a un tratamiento sistémico previo

BRF113710 (BREAK-2) fue un estudio fase II, global, multicéntrico, sin enmascaramiento y de un solo grupo, que incluyó a 92 pacientes con melanoma metastásico confirmado histológicamente (estadio IV) con presencia confirmada de mutación BRAF V600E o V600K. Los pacientes no habían recibido tratamiento previo (*n* = 15) o lo habían recibido (quimioterapia, inmunoterapia, tratamiento dirigido, etc.) contra la metástasis (*n* = 77). La tasa de respuesta confirmada según la evaluación del investigador en la población principal para el análisis de la eficacia, formada por pacientes con melanoma metastásico y mutación BRAF V600E (*n* = 76), fue del 59 % (IC 95 %: 48,2; 70,3, que incluyó una tasa de respuesta completa del 7 % y la mediana de la duración de la respuesta, de 5,2 meses (IC 95 %: 3,9; no calculable). El tratamiento sistémico previo no pareció afectar significativamente la respuesta. La tasa de respuesta confirmada según la evaluación del investigador en una población secundaria para el análisis de la eficacia, formada por pacientes con melanoma metastásico y mutación BRAF V600K (*n* = 16) fue del 13 % (IC 95 %: 0,0; 28,7), con una mediana de la duración de la respuesta de 5,3 meses (IC 95 %:



3,7; 6,8). En la población de pacientes con mutación V600K no hubo ningún caso de respuesta completa.

Tafinlar® en combinación con Mekinist®:

La eficacia y la seguridad de la dosis recomendada de dabrafenib (150 mg dos veces al día) en combinación con trametinib (2 mg una vez al día) para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 se evaluó en dos estudios fundamentales de fase III.

MEK115306 (COMBI-d)

MEK115306 (COMBI-d) fue un estudio de fase III, con doble enmascaramiento y aleatorizado en el que se comparó la combinación del Tafinlar® más trametinib con Tafinlar® más un placebo como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma irresecable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV) y mutación BRAF V600E/K. El criterio principal de valoración del estudio fue la sobrevida libre de progresión (PFS) según la evaluación del investigador, con un criterio secundario de valoración importante: la Sobrevida Global (SG). Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a \leq LSN) y mutación de BRAF (V600E frente a V600K).

Un total de 423 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en una proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (150 mg de Tafinlar® dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día) (n = 211) o al grupo de Tafinlar® en monoterapia (150 mg dos veces al día) (n = 212). Las características iniciales eran parejas entre los dos grupos de tratamiento. Los hombres constituían el 53% de los pacientes y la mediana de edad fue de 56 años; la mayoría de los pacientes tenía una puntuación de 0 en el estado funcional de la escala ECOG (72%) y enfermedad en estadio IVM1c (66%). La mayor parte de los pacientes presentaba mutación BRAF V600E (85%); el 15% restante, la mutación BRAF V600K. La mediana de la SG y las tasas estimadas de supervivencia al cabo de 1, 2, 3, 4 y 5 años se presentan en la Tabla 3. Un análisis de la SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con dabrafenib en monoterapia. La mediana de la SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 7 meses mayor que en el de dabrafenib en monoterapia (25,8 meses frente a 18,7 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 32% para la combinación frente al 27% para dabrafenib en monoterapia (Tabla 3 y Figura 2). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (ver la Figura 2). La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 40% (IC del 95%: 31,2; 48,4) en el grupo de tratamiento combinado frente al 33% (IC del 95%: 25,0; 41,0) en el grupo de dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC del 95%: 8,4; 26,0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 14% (IC del 95%: 6,8; 23,1) en el grupo de dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

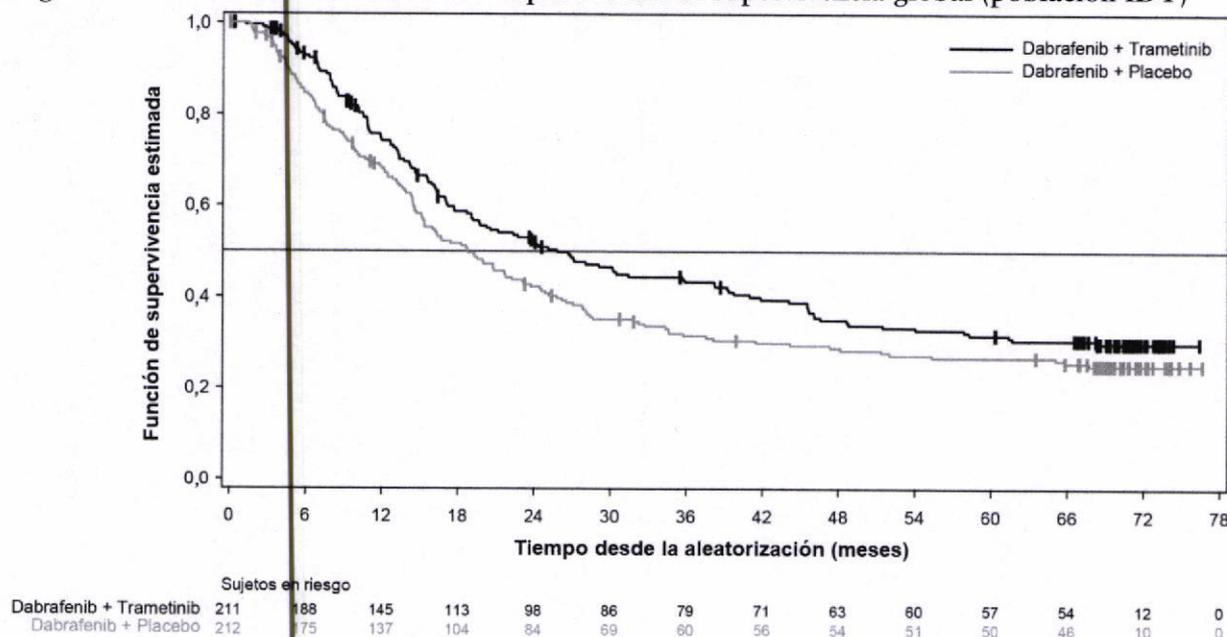

Novartis Argentina S.A.
Folio 94
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT

Tabla 1 Resultados de la SG para el estudio MEK115306 (COMBI-d)

	Análisis de la SG*		Análisis de la SG al cabo de 3 años*		Análisis de la SG al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
Número de pacientes						
Fallecimiento (evento), n (%)	99 (47)	123 (58)	114 (54)	139 (66)	135 (64)	151 (71)
Estimaciones de la SG (meses)						
Mediana (IC del 95%)	25,1 (19,2; NA)	18,7 (15,2; 23,7)	26,7 (19,0; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,71 (0,55; 0,92)		0,75 (0,58; 0,96)		0,80 (0,63; 1,01)	
Valor de p	0,011		NP		NP	
SG estimada, % (IC del 95%)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)			Dabrafenib + placebo (n = 212)		
Al cabo de 1 año	74 (66,8; 79,0)			68 (60,8; 73,5)		
Al cabo de 2 años	52 (44,7; 58,6)			42 (35,4; 48,9)		
Al cabo de 3 años	43 (36,2; 50,1)			31 (25,1; 37,9)		
Al cabo de 4 años	35 (28,2; 41,8)			29 (22,7; 35,2)		
Al cabo de 5 años	32 (25,1; 38,3)			27 (20,7; 33,0)		
*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG: 12 de enero de 2015; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 5 años: 10 de diciembre de 2018.						
NA = no alcanzada, NP = no procede.						

Figura 1 COMBI-d: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (población IDT)



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración principal de la PFS a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el de dabrafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el de dabrafenib en monoterapia (Tabla 4).



Tabla 4 Resultados de eficacia evaluada por el investigador en el estudio MEK115306 (COMBI-d)

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis actualizado*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
PFS evaluada por el investigador								
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	153 (73)	168 ^f (79)	160 (76)	166 ^f (78)
Mediana (meses) (IC del 95% ^a)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,0; 12,8)	7,6 (5,8; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,71 (0,57; 0,88)		0,73 (0,59; 0,91)	
Valor de p (prueba del orden logarítmico)	0,035		<0,001		NP		NP	
Tasa de respuesta global ^b (%) (IC del 95%)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	68 (61,5; 74,5)	55 (47,8; 61,5)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC ^c + RP ^c), % (IC del 95% de la diferencia) Valor de p	15 ^d (5,9; 24,5) 0,0015		15 ^d (6,0; 24,5) 0,0014 ^g		NP		NP	

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis actualizado*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
Duración de la respuesta (meses)								
Mediana	9,2 ^c	10,2 ^c	12,9	10,6	12,0	10,6	12,9	10,2
(IC del 95%)	(7,4; NA)	(7,5; NA)	(9,4; 19,5)	(9,1; 13,8)	(9,3; 17,1)	(8,3; 12,9)	(9,3; 18,4)	(8,3; 13,8)

*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis principal: 26 de agosto de 2013; fecha tope para la inclusión de datos del análisis final: 12 de enero de 2015; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 10 de diciembre de 2018.

a: Intervalo de confianza.

b: Tasa de respuesta global = respuesta completa + respuesta parcial.

c: RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

d: Diferencia en la TRG calculada a partir del resultado de la TRG sin redondear.

e: En el momento en que se elaboró la tabla, la mayoría (≥59%) de las respuestas evaluadas por el investigador aún se mantenían.

f: Se consideró que dos pacientes habían tenido una progresión de la enfermedad o habían fallecido en el análisis al cabo de 3 años, pero estuvieron durante un tiempo prolongado sin evaluación adecuada antes de los eventos, por lo que fueron objeto de censura estadística en el análisis al cabo de 5 años.

g: El análisis actualizado no fue pre-planificado y el valor de p no se ajustó por la realización de análisis múltiples.

NA = no alcanzada.

NP = no procede.

MEK116513 (COMBI-v)

El estudio MEK116513 fue un estudio de Fase III, sin enmascaramiento, aleatorizado y de dos grupos en el que se evaluó el tratamiento combinado con Tafenlar® y Mekinist® en comparación con vemurafenib en monoterapia contra el melanoma irsecable o metastásico con mutación BRAF V600. El criterio principal de valoración del estudio fue la sobrevida global. Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a ≤ LSN) y mutación de BRAF (V600E frente a V600K).

Un total de 704 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en una proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (150 mg de Tafenlar® dos veces al día y 2 mg de Mekinist® una vez al día) o al grupo de vemurafenib en monoterapia (960 mg dos veces al día). La mayoría de los pacientes era de raza blanca (> 96%) y varones (55%), con una mediana de edad de 55 años (24% con edad ≥ 65 años). La mayor parte de los pacientes presentaba enfermedad en estadio IV M1c (61%). La mayoría tenía LDH ≤ LSN (67%), una puntuación de 0 en el estado funcional de la escala ECOG (70%) y enfermedad visceral (78%) al inicio. En total, el 54% de los pacientes presentaba menos de 3 localizaciones tumorales al inicio. La mayoría de los pacientes tenía mutación BRAF V600E (89%).

El análisis de la SG se realizó cuando se habían producido un total de 222 muertes (77% de los eventos requeridos para el análisis final). El Comité de vigilancia de datos y seguridad (CVDS) recomendó detener el estudio, ya que los resultados de la SG sobrepasaron el límite de eficacia preespecificado. Por eso se consideró que el resumen intermedio de la SG era el análisis final comparativo de la SG.

Un análisis de la SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con vemurafenib en monoterapia. La mediana de la SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 8 meses mayor que en el de vemurafenib en monoterapia (26,0 meses frente a 17,8 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 36% para la combinación frente al 23% para

IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT

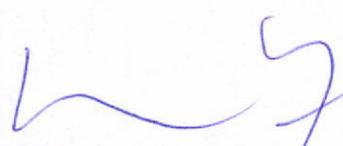
vemurafenib en monoterapia (Tabla 5 y Figura 3). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (ver la Figura 3). La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 46% (IC del 95%: 38,8; 52,0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 28% (IC del 95%: 22,5; 34,6) en el grupo de vemurafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC del 95%: 9,3; 23,3) en el grupo de tratamiento combinado frente al 10% (IC del 95%: 5,1; 17,4) en el grupo de vemurafenib para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

Tabla 5 Resultados de la SG para el estudio MEK116513 (COMBI-v)

	Análisis de la SG*		Análisis de la SG al cabo de 3 años*		Análisis de la SG al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
Número de pacientes						
Fallecimiento (evento), n (%)	100 (28)	122 (35)	190 (54)	224 (64)	216 (61)	246 (70)
Estimaciones de la SG (meses)						
Mediana (IC del 95%)	NA (18,3; NA)	17,2 (16,4; NA)	26,1 (22,6; 35,1)	17,8 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Cociente de riesgos instantáneos ajustado (IC del 95%)	0,69 (0,53; 0,89)		0,68 (0,56; 0,83)		0,70 (0,58; 0,84)	
Valor de p	0,005		NP		NP	
SG estimada, % (IC del 95%)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)		Vemurafenib (n = 352)			
Al cabo de 1 año	72 (67; 77)		65 (59; 70)			
Al cabo de 2 años	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)			
Al cabo de 3 años	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)			
Al cabo de 4 años	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)			
Al cabo de 5 años	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)			

NA = no alcanzada, NP = no procede.

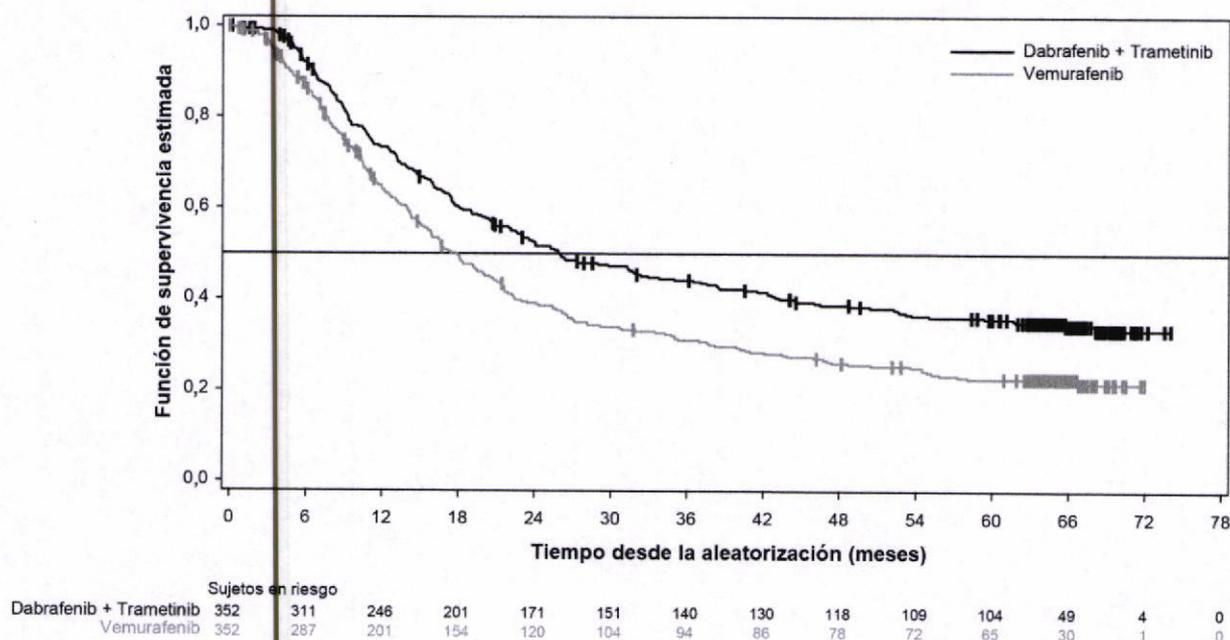
*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis principal de la SG: 17 de abril de 2014; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 3 años: 15 de julio de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 8 de octubre de 2018.



Novartis Argentina S.A.
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Apoderado

IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT

Figura 2 COMBI-v: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (población IDT)



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración secundario de la PFS a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el de vemurafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el de vemurafenib en monoterapia (Tabla 6).

Tabla 6 Resultados de eficacia evaluada por el investigador en el estudio MEK116513 (COMBI-v)

Criterio de valoración	Análisis principal*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
PFS evaluada por el investigador						
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)	250 (71)	257 (73)	257 (73)	259 (74)
Mediana (meses) (IC del 95%)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (5,7; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,56 (0,46; 0,69)		0,61 (0,51; 0,73)		0,62 (0,52; 0,74)	
Valor de p	<0,001		NP		NP	

Criterio de valoración	Análisis principal*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
Tasa de respuesta global IC del 95%	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (61,9; 71,9)	53 (47,8; 58,4)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC + RP), % IC del 95% de la diferencia		13 (5,7; 20,2)	NP		NP	
Valor de p		0,0005	NP		NP	
Duración de la respuesta (meses)						
Mediana (IC del 95%)	13,8 (11,0; NA)	7,5 (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 17,7)	7,9 (7,4; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)

Fecha tope para la inclusión de datos del análisis principal: 17 de abril de 2014; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 8 de octubre de 2018.
NA: no alcanzada; PFS: supervivencia sin progresión.

BRF117277 / DRB436B2204 (COMBI-MB) - Pacientes con melanoma metastásico con metástasis cerebrales.

Se estudió la eficacia y seguridad de Tafinlar® en combinación con Mekinist® en pacientes con melanoma portadores de mutación BRAF que han hecho metástasis en el cerebro en un estudio abierto, multicéntrico, de fase II (estudio COMBI-MB).

Un total de 125 pacientes fueron enrolados en cuatro cohortes:

- Cohorte A: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600E con metástasis cerebrales asintomáticas sin una terapia local previa dirigida al cerebro y un estado funcional ECOG de 0 o 1.
- Cohorte B: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600E con metástasis cerebrales asintomáticas con terapia local previa dirigida al cerebro y estado funcional ECOG de 0 o 1.
- Cohorte C: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600D / K / R con metástasis cerebrales asintomáticas, con o sin terapia local previa dirigida al cerebro y un estado funcional ECOG de 0 o 1.
- Cohorte D: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600D / E / K / R con metástasis cerebrales sintomáticas, con o sin terapia local previa dirigida al cerebro y estado funcional ECOG de 0 o 1 o 2.

El objetivo primario del estudio fue la respuesta intracraneal en la cohorte A, definida como el porcentaje de pacientes con una respuesta intracraneal confirmada evaluada por el investigador utilizando los Criterios de evaluación de respuesta modificados en tumores sólidos (RECIST) versión 1.1. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7. Los objetivos finales secundarios fueron la duración de la respuesta intracraneal, ORR, PFS y OS. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7.



IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Página 145 de 266

Tabla 7: COMBI-MB - Datos de eficacia por la evaluación del investigador

Objetivos finales/Evaluación	Toda la población de pacientes tratados			
	Cohorte A N=76	Cohorte B N=16	Cohorte C N=16	Cohorte D N=17
Tasa de respuesta intracraneal, % (95 % IC)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (95% IC)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
ORR, % (95% IC)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
PFS, mediana, meses (95% IC)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
OS, mediana, meses (95% IC)				
Mediana, meses	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
IC = Intervalo de confianza NR = No Reportado				

Tratamiento adyuvante del melanoma

Estudio BRF115532 / CDRB436F2301 (COMBI-AD)

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con Tafinlar® y Mekinist® se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, en pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600, tras la resección completa.

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir el tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib (150 mg de Tafinlar® dos veces al día y 2 mg de Mekinist® una vez al día) o dos placebos durante un período de 12 meses. La inclusión en el estudio requirió la resección completa del melanoma con linfadenectomía completa en el lapso de las 12 semanas previas a la aleatorización. No se permitió ningún tratamiento antineoplásico sistémico previo, incluida la radioterapia. Los pacientes con antecedentes de neoplasia maligna podían ser elegibles si habían transcurrido por lo menos 5 años libres de enfermedad. Los pacientes que tenían neoplasias malignas con mutaciones activadoras de RAS confirmadas no fueron elegibles. Los pacientes fueron estratificados según el estado de la mutación BRAF (V600E o V600K) y el estadio de la enfermedad antes de la cirugía (por subestadio del estadio III, indicativos de diferentes grados de afectación ganglionar y tamaño del tumor primario y ulceración). El criterio de valoración principal fue la sobrevida sin recurrencia (SSR) evaluada por el investigador, definida como el tiempo

IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT

transcurrido desde la aleatorización hasta la recurrencia o muerte por cualquier causa. Cada 3 meses se realizó una evaluación radiológica del tumor durante los primeros dos años, y posteriormente cada 6 meses, hasta la presentación de la primera recurrencia. Los criterios de valoración secundarios incluyen la sobrevida global (SG; criterio de valoración secundario principal) y la sobrevida sin metástasis a distancia (SSMD).

Un total de 870 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a los grupos de tratamiento combinado ($n = 438$) y de placebo ($n = 432$). La mayoría de los pacientes era de raza blanca (99%) y varones (55%), con una mediana de edad de 51 años (18% mayores de 65 años). El estudio incluyó pacientes con todos los subestadios del estadio III de la enfermedad antes de la resección; el 18% de estos pacientes tenía afectación ganglionar identificable solamente por microscopía y no presentaban ulceración del tumor primario. La mayoría de los pacientes (91%) tenía la mutación BRAF V600E. La mediana de la duración del seguimiento (tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el último contacto o fallecimiento) fue de 2,83 años en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib y de 2,75 años en el grupo de placebo.

Los resultados del análisis primario de la SSR se presentan en la Figura 4 y en la Tabla 8. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa para el criterio de valoración principal de SSR entre los grupos de tratamiento, con una estimación de reducción del riesgo de 53% en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib, en comparación con el grupo de placebo (cociente de riesgos = 0,47; IC del 95%: 0,39; 0,58; $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Los resultados fueron concordantes entre los subgrupos, incluidos los factores de estratificación para el estadio de la enfermedad y el tipo de mutación BRAF V600. La mediana de la SSR fue de 16,6 meses para el grupo de placebo, y no se ha alcanzado todavía en el grupo de tratamiento combinado.



Figura 4 COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida sin recurrencia (población IDT)

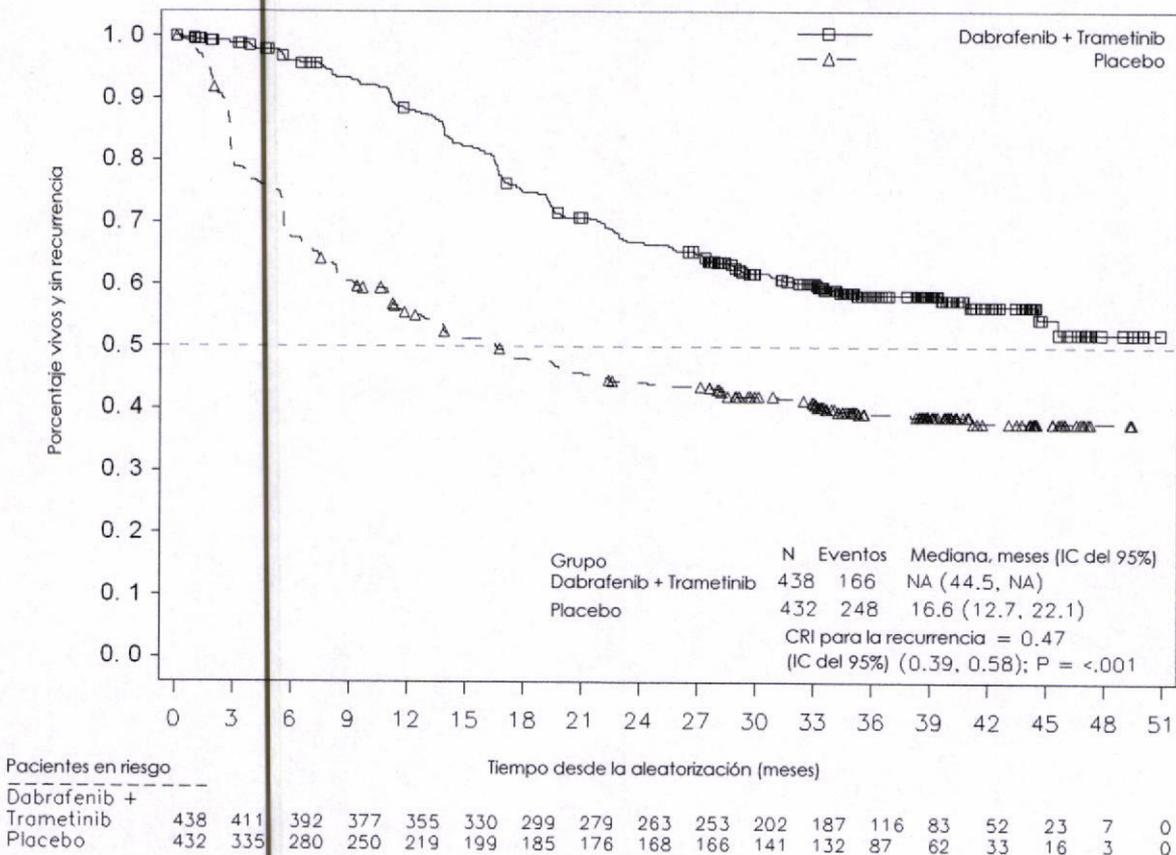


Tabla 8 COMBI-AD - Resultados de la sobrevida sin recurrencia

Parámetro de SSR	Dabrafenib + trametinib N = 438	Placebo N = 432
Número de eventos, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recurrencia	163 (37%)	247 (57%)
Recurrencia con metástasis a distancia	103 (24%)	133 (31%)
Muerte	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (meses)	NE	16,6
(IC del 95%)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Cociente de riesgos ^[1]		0,47
(IC del 95%)		(0,39; 0,58)
Valor de p ^[2]		1,53 × 10 ⁻¹⁴
Tasa a 1 año (IC del 95%)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
Tasa a 2 años (IC del 95%)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
Tasa a 3 años (IC del 95%)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

[1] El cociente de riesgos se obtiene con el modelo de Pike estratificado.

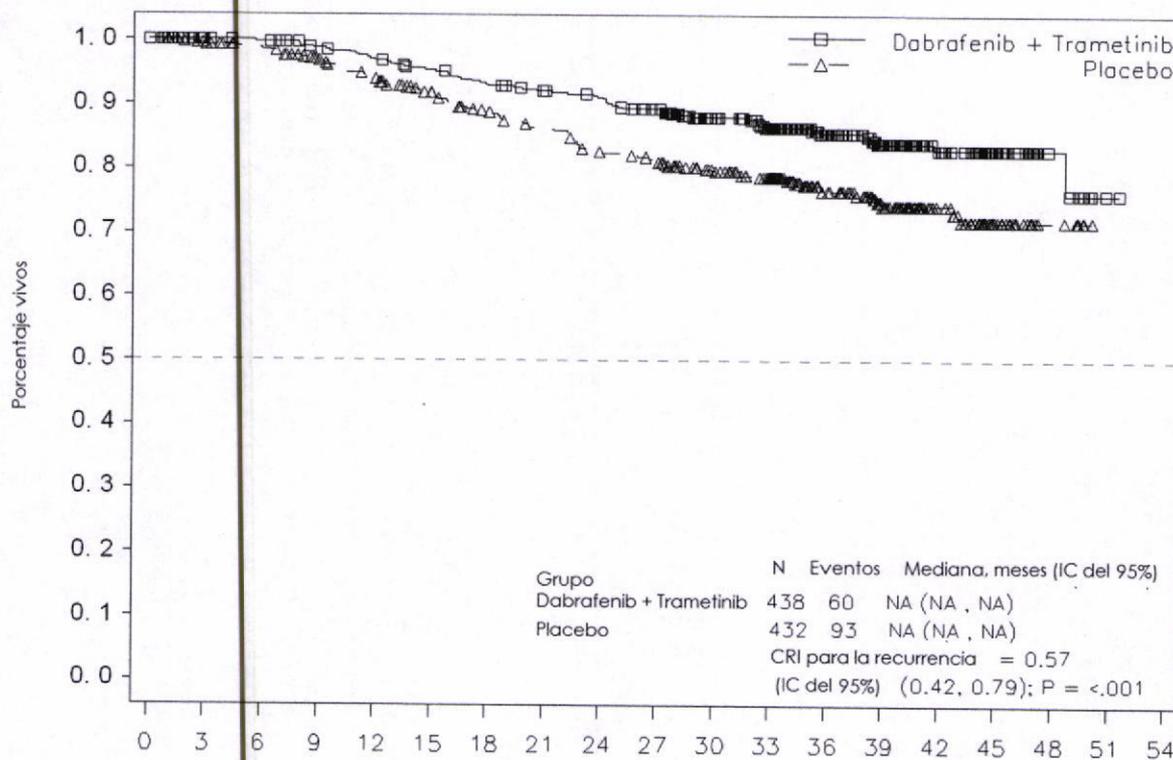
[2] El valor de p se obtiene con la prueba del orden logarítmico bilateral con estratificación (los factores de estratificación fueron estadio de la enfermedad [IIIA frente a IIIB frente a IIIC] y tipo de mutación BRAF V600 [V600E frente a V600K]).

NE = no estimable

En función de 153 eventos (60 [14%] en el grupo de tratamiento combinado y 93 [22%] en el grupo de placebo), correspondientes a una fracción de información del 26% del número objetivo total de 597 eventos de SG, el cociente de riesgos estimado para la SG fue de 0,57 (IC del 95%: 0,42; 0,79; p = 0,0006). Estos resultados no alcanzaron el límite

prespecificado para obtener significación estadística en este primer análisis provisional de la SG (CRI = 0,50; $p = 0,000019$). Las estimaciones de la supervivencia al transcurrir 1 y 2 años de la aleatorización fueron 97% y 91% en el grupo de tratamiento combinado y 94% y 83% en el grupo de placebo, respectivamente. Las curvas de Kaplan-Meier para este análisis provisional de la SG se presentan en la Figura 5.

Figura 5 COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida global (población IDT)



Grupo	N	Eventos	Mediana, meses (IC del 95%)
Dabrafenib + Trametinib	438	60	NA (NA, NA)
Placebo	432	93	NA (NA, NA)

CRI para la recurrencia = 0.57
(IC del 95%) (0.42, 0.79); P = <.001

Pacientes en riesgo		Tiempo desde la aleatorización (meses)																		
		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Dabrafenib + Trametinib	438 418	414	404	395	386	376	368	362	349	301	276	180	126	82	37	12	1	0	0	
Placebo	432 421	410	394	378	357	337	324	308	300	269	242	164	110	64	25	7	0	0	0	

NSCLC avanzado

Estudio E2201 (BRF113928)

La eficacia y seguridad del tratamiento combinado con Tafenlar® y Mekinist® se evaluaron en un estudio multicéntrico de Fase II de tres cohortes, no aleatorizado y sin enmascaramiento, realizado en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) de estadio IV con mutación BRAF V600E. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador basándose en los criterios (RECIST 1.1 evaluado por el investigador) de evaluación de la respuesta en tumores sólidos. Los criterios secundarios de valoración fueron la duración de la respuesta, la sobrevida libre de progresión (PFS), la supervivencia global (SG), la seguridad y la farmacocinética poblacional. La TRG, la duración de la respuesta y la PFS fueron también valoradas por un comité de evaluación independiente a modo de análisis de sensibilidad.

Las cohortes se incorporaron al estudio secuencialmente:

- **Cohorte A:** monoterapia (Tafenlar® 150 mg dos veces al día), 84 pacientes incorporados. De ellos, 78 habían recibido un tratamiento sistémico anterior para enfermedad metastásica.

- *Cohorte B* (n=57): tratamiento combinado (Tafinlar® 150 mg dos veces al día y Mekinist® 2 mg una vez al día), 59 pacientes incorporados. De ellos, 57 habían recibido anteriormente tratamientos sistémicos de primera, segunda y hasta tercera línea para enfermedad metastásica. Los otros dos no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo y fueron incluidos en el análisis para pacientes enrolados en el Cohorte C.
- *Cohorte C* (n=36): tratamiento combinado (Tafinlar® 150 mg dos veces al día y Mekinist® 2 mg una vez al día): 34 pacientes enrolados (nota: los dos pacientes del Cohorte B que no tuvieron ningún tratamiento sistémico previo fueron incluidos en el análisis para pacientes enrolados en el cohorte C por un total de 36 pacientes) . Todos los pacientes recibieron la medicación del estudio como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica.

Del total de 93 pacientes de las cohortes B y C que recibieron el tratamiento combinado, la mayoría eran de raza blanca (n=79, 85%). Hubo una proporción similar de mujeres y varones (54% frente al 46%). La mediana de edad era de 64 años en pacientes que ya habían recibido previamente al menos un tratamiento y de 68 años en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. La mayoría de los pacientes (n = 87, 94%) incorporados a las cohortes con el tratamiento combinado tenían un performance status ECOG 0 o 1. Veintiséis (26) pacientes (28%) nunca habían fumado. Noventa y un (91) pacientes (97,8%) presentaban un NSCLC no escamoso según el análisis histológico. De los pacientes ya tratados anteriormente, 38 (67%) habían recibido únicamente un tratamiento antitumoral sistémico de primera línea para enfermedad metastásica.

En cuanto al criterio principal de valoración, esto es, la TRG evaluada por el investigador, fue 61,1% (95% IC, 43,5; 76,9) en la población de primera línea de tratamiento y 66,7% (IC 95% 52,9%; 78,6%) en la población previamente tratada. Estos resultados son estadísticamente significativos a la hora de rechazar la hipótesis de nulidad de que la TRG con la combinación de Tafinlar® y Mekinist® ambos grupos de pacientes con NSCLC no era superior al 30%. Los resultados de TRG valorados por el comité independiente de evaluación concordaron con la evaluación del investigador (Tabla 9).

La respuesta fue duradera, con una mediana de DOR que alcanzó los 9,8 meses (IC del 95%: 6,9; 16,0) en la población tratada previamente, según la evaluación del investigador. En la población tratada en primera línea aún no pudo estimarse la mediana de duración de la respuesta ni la mediana de sobrevida libre de progresión (Tabla 9); el 68% de los pacientes con respuesta confirmada continuaban en seguimiento para evaluación de duración de respuesta.

Al compararla indirectamente con la monoterapia con dabrafenib en la cohorte A, la eficacia de la combinación con trametinib resultó superior.


NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 152
Apoderado

IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT

Tabla 9 Resultados de eficacia en pacientes con NSCLC metastásico con mutación BRAF V600E

Criterio de valoración	Análisis	Combinación	Combinación
		Primera línea	Segunda línea
		N=36 ¹	N=57 ¹
Tasa de respuesta confirmada, n(%) (IC del 95%)	Por el investigador	22 (61,1%) (43,5; 76,9)	38 (66,7%) (52,9; 78,6)
	Por el comité de evaluación independiente	22 (61,1%) (43,5; 76,9)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	Por el investigador	NE ² (8,3; NE)	9,8 (6,9; 16,0)
	Por el comité de evaluación independiente	NE (6,9; NE)	12,6 (5,8; NE)
Mediana de la SLP, meses (IC del 95%)	Por el investigador	NE (7,0; NE)	10,2 (6,9; 16,7)
	Por el comité de evaluación independiente	NE (7,0; NE)	8,6 (5,2; 16,8)
Mediana de la SG, meses (IC del 95%)	-	24,6 (11,7; NE) ³	18,2 (14,3; NE)

¹ Fecha de corte de los datos: 8 de agosto de 2016.

² NE: no evaluable.

³ La tasa de eventos para el cálculo de la supervivencia global fue del 28% y por consiguiente el valor definido de la mediana aún no se considera definitivo.

Tafinlar® en monoterapia:

En el momento del análisis del objetivo principal para la cohorte A, la TRG evaluada por el investigador fue del 32,1% en los pacientes que habían recibido tratamientos de segunda línea o líneas posteriores (IC del 95%: 21,9; 43,6). En todos esos pacientes, la mejor respuesta obtenida fue una respuesta parcial. En una fecha de corte posterior que permitió obtener datos definitivos sobre la duración de la respuesta, la mediana de dicha duración fue de 9,6 meses (IC del 95%: 5,4; 15,2). La mediana estimada de la PFS fue de 5,5 meses (IC del 95%: 3,4; 7,3). Tras otros 18 meses de seguimiento tras el análisis del objetivo principal para la cohorte A a fin de determinar el dato definitivo de la SG, la mediana estimada de la SG fue de 12,7 meses (IC del 95%: 7,3; 16,3).

Cáncer Anaplásico de Tiroides (ATC) localmente avanzado o metastásico

Estudio BRF117019 / CDRB436X2201

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con Tafinlar® y Mekinist® se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase II con nueve cohortes, no aleatorizado y sin enmascaramiento en pacientes con cánceres poco frecuentes con la mutación BRAF V600E, incluido el cáncer anaplásico de tiroides (ATC) localmente avanzado o metastásico.

El estudio tenía análisis interinos preespecificados que se realizaron aproximadamente cada 12 semanas. El objetivo principal fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador usando los criterios RECIST de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1, evaluados por el investigador). Los

duración de la respuesta, la sobrevida libre de progresión (SLP), la sobrevida global (SG) y la seguridad. La TRG, la duración de la respuesta y la SLP fueron también valoradas por un comité de evaluación independiente.

En la cohorte con ATC, los pacientes recibieron 150 mg de Tafinlar® dos veces al día y 2 mg de Mekinist® una vez al día. En el momento del análisis de la eficacia, la cohorte con ATC tenía 26 pacientes enrolados, de los cuales 23 fueron evaluables para la respuesta. Hubo 20 pacientes con ATC con seguimiento durante al menos 6 meses tras la primera evaluación programada después del período inicial o con suspensión permanente del tratamiento antes de eso.

De los 26 pacientes enrolados, 13 (50%) eran de raza blanca y 12 (46%) eran asiáticos. La proporción de varones y mujeres era de 1:1. La mediana de la edad era de 70 años. Todos los pacientes ($n = 26$; 100%) tenían una puntuación de 0 o 1 en la escala de capacidad del ECOG. Catorce pacientes (54%) tenían antecedentes de cáncer de tiroides diferenciado. Los tratamientos anticancerosos previos para el ATC incluyeron cirugía ($n = 24$; 92%), radioterapia externa ($n = 21$; 81%) y tratamiento sistémico ($n = 14$; 54%). La mutación BRAF V600E fue confirmada en pruebas de laboratorio centralizadas en 23 pacientes (88%).

Para el criterio de valoración principal, la TRG evaluada por el investigador fue de 70% (IC del 95%: 47,1; 86,8) en la cohorte con ATC. Los resultados de la evaluación de la TRG por el comité de evaluación independiente concordaron con la evaluación del investigador (Tabla 10).

Las respuestas fueron duraderas, con una mediana de duración de 12,1 meses (IC del 95%: 3,3; NE) en la cohorte con ATC según la evaluación del investigador, y una mediana de la SLP de 13,8 meses (IC del 95%: 4,7; NE).

Para los sujetos con ATC, la mediana de la SG todavía no se había alcanzado en el momento de la fecha de corte de los datos. La estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia global a los 12 meses para los pacientes con ATC fue de 63,8% (IC del 95%: 36,3; 82,0).

Tabla 10 Resultados de eficacia en pacientes con ATC con mutación BRAF V600E

Criterio de valoración	Análisis ¹	N = 23 ²
Tasa de respuesta confirmada, n (%) (IC del 95%)	Por el investigador	16 (70%) (47,1; 86,8)
	Por el comité de evaluación independiente	14 (61%) (38,5; 80,3)
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	Por el investigador	12,1 (3,3; NE ³)
	Por el comité de evaluación independiente	12,0 (3,7; NE)
Mediana de la SLP, meses (IC del 95%)	Por el investigador	13,8 (4,7; NE)
	Por el comité de evaluación independiente	10,8 (4,7; 20,1)
Mediana de la SG, meses (IC del 95%)	-	NE (8,0; NE)

¹ Fecha de corte de los datos: 24 de mayo de 2017.

² 23 de 26 pacientes de la cohorte de ATC fueron evaluables para la respuesta. Nº 2019-89031091-APN-DGA#ANMAT

Datos de toxicidad preclínica

Seguridad farmacológica en animales y toxicidad de dosis repetidas

En perros, se observaron efectos cardiovasculares, como degeneración/necrosis de las arterias coronarias y hemorragia, hipertrofia/hemorragia de la válvula auriculoventricular y proliferación fibrovascular auricular (\geq el doble de la exposición clínica basada en el AUC). En ratones, se observó inflamación arterial/perivascular focal en diversos tejidos; en ratas, un incremento de la incidencia de degeneración arterial hepática y degeneración cardiomiocítica espontánea con inflamación (miocardiopatía espontánea) (\geq 0,5 y 0,6 veces la exposición clínica en ratas y ratones, respectivamente). En ratones, se observaron efectos hepáticos, como necrosis hepatocelular e inflamación (\geq 0,6 veces la exposición clínica). En algunos perros se observó inflamación broncoalveolar con dosis \geq 20 mg/Kg/día (\geq 9 veces mayores que la exposición clínica en humanos basada en el AUC) y se asoció a respiración superficial y entre cortada.

Se han observado efectos hematológicos reversibles en perros y ratas a los que se administró dabrafenib. En estudios en perros y ratas de hasta 13 semanas de duración, se observaron disminuciones en las cifras de reticulocitos y del volumen eritrocitario (\geq 10 y 1,4 veces mayores que la exposición clínica, respectivamente).

Dabrafenib fue fototóxico en un ensayo de captación del rojo neutro en fibroblastos 3T3 de ratón *in vitro* y en un estudio *in vivo* de fototoxicidad oral de dabrafenib en ratones atímicos, con dosis \geq 100 mg/Kg ($>$ 44 veces mayores que la exposición clínica basada en la $C_{m\acute{a}x}$). Aunque dabrafenib fue fototóxico en estudios preclínicos, el riesgo de fototoxicidad para los pacientes que reciben dabrafenib es bajo, según los datos de toxicología clínicos.

Carcinogenicidad o mutagenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con dabrafenib. Los ensayos *in vitro* realizados en bacterias y cultivos de células de mamíferos y el ensayo *in vivo* en micronúcleos de roedores de mostraron que dabrafenib no era mutagénico ni clastogénico.

Toxicidad para la función reproductora

Fertilidad y desarrollo embrio-fetal

En estudios combinados de fecundidad en hembras, de desarrollo embrionario temprano y de desarrollo embriofetal en ratas, se observó una reducción del número de cuerpos lúteos en el ovario en las hembras preñadas con dosis de 300 mg/Kg/día (aproximadamente el triple de la exposición clínica en humanos basada en el AUC), pero no hubo efectos sobre el ciclo menstrual, el apareamiento ni la fecundidad. Con dosis de 300 mg/Kg/día se observó toxicidad para el desarrollo, incluida embrioletalidad, defectos del tabique ventricular y variación de la forma del timo, y con dosis \geq 20 mg/Kg/día (\geq 0,5 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC), retraso del desarrollo óseo y reducción del peso fetal (ver PRECAUCIONES - Fertilidad, embarazo y lactancia, datos en animales).

No se han realizado estudios de fecundidad en machos con dabrafenib. Sin embargo, en estudios con dosis múltiples se observó degeneración o reducción testicular en ratas y perros (\geq 0,2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC). Las alteraciones testiculares en ratas y perros siguieron presentes tras un período de recuperación de 4 semanas.

Estudios con animales jóvenes

En los estudios de toxicidad juvenil en ratas, se observaron efectos sobre el crecimiento (menor longitud de los huesos largos), toxicidad renal (depósitos tubulares, aumento de la incidencia de quistes corticales y basofilia tubular y aumentos reversibles de urea y / o las concentraciones de creatinina) y la toxicidad testicular (degeneración y dilatación tubular) ($\geq 0,2$ veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el AUC).

Terapia combinada con dosis no fija

Dabrafenib en combinación con trametinib

La toxicidad en perros que recibieron dabrafenib y trametinib en combinación durante 4 semanas fue parecida a la observada en estudios similares en monoterapia. Consulte el prospecto de trametinib.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Tafinlar® debe ser iniciado por un médico con experiencia en el uso de terapias anticancerosas.

Régimen de dosis

Adultos

La eficacia y la seguridad de dabrafenib no se han establecido en pacientes con melanoma, NSCLC o ATC, con *BRAF salvaje (wild type)* (ver “Estudios clínicos”). Dabrafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma, NSCLC o ATC, con *BRAF salvaje (wild type)*.

Es necesario confirmar la presencia de la mutación BRAF V600 mediante un test aprobado o validado a fin de seleccionar a los pacientes aptos para el tratamiento con dabrafenib, en monoterapia o en combinación con trametinib (ver “Estudios clínicos”).

Cuando se utilice dabrafenib en combinación con trametinib, consulte el prospecto de trametinib en “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”.

La dosis recomendada de dabrafenib en monoterapia o en combinación con trametinib es de 150 mg administrados por vía oral dos veces al día (lo que corresponde a una dosis total de 300 mg).

Dabrafenib se debe tomar al menos una hora antes o dos horas después de una comida (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”), dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas dos dosis. Dabrafenib se debe tomar a aproximadamente la misma hora todos los días.

Cuando dabrafenib y trametinib se administran en combinación, se debe tomar la dosis diaria de trametinib a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida una dosis de dabrafenib, no se debe tomar si faltan menos de 6 horas para la siguiente dosis programada.

Ajuste de dosis

Tafinlar® en monoterapia y en combinación con Trametinib

El manejo de los eventos adversos/ reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento (ver Tabla 11 y 12).

No se recomienda modificar la dosis ni interrumpir la administración en caso de reacciones adversas de Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas (CCE) o nuevo melanoma primario (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

Se debe interrumpir el tratamiento si la temperatura del paciente es $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

Las reducciones de dosis recomendadas y las recomendaciones de modificación de dosis recomendadas, se presentan en las tablas 11 y 12, respectivamente. No se recomienda modificar la dosis de modo que la dosis resultante sea inferior a 50 mg dos veces al día.

Tabla 11: Reducciones recomendadas de la dosis de dabrafenib

Nivel de dosis	Pauta posológica
Dosis completa	150 mg dos veces al día
Primera reducción	100 mg dos veces al día
Segunda reducción	75 mg dos veces al día
Tercera reducción	50 mg dos veces al día

Tabla 12 Esquema de modificaciones de dosis de dabrafenib

Grado (CTC-AE)*	Modificaciones de dosis recomendadas
Grado 1 o Grado 2 (Tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (Intolerable) o Grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente o interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

* Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los criterios terminológicos comunes para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTC-AE] v4.0).

Cuando las reacciones adversas de un individuo están controladas eficazmente, puede ser considerada la dosis de re-escalada siguiendo los mismos pasos de dosificación como desescalamiento. La dosis de Tafinlar® no debe exceder de 150 mg dos veces al día.

Cuando las reacciones adversas de un paciente se estén tratando de manera eficaz, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para la reducción de la dosis. La dosis de dabrafenib no debe superar los 150 mg dos veces al día.

Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando dabrafenib se utiliza en combinación con trametinib, se debe reducir la dosis de ambos o interrumpir temporalmente o suspender definitivamente ambos tratamientos de forma simultánea, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que es necesario modificar la dosis de Tafinlar®:

- Pirexia
- Uveítis

Manejo de la pirexia: Cuando se utiliza dabrafenib en monoterapia o en combinación con trametinib, se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib si la temperatura del paciente es $\geq 38,5$ °C; trametinib se debe seguir administrando a la misma dosis. Debe iniciarse tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o paracetamol. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

Una vez resuelta la fiebre, se puede reanudar la administración de dabrafenib, con la debida profilaxis antipirética, bien:

- en el mismo nivel de dosis; o
- reduciendo la dosis en un nivel, si la fiebre es recurrente ha cursado con otros síntomas severos como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal.

Se debe considerar el uso de corticoesteroides orales cuando los antipiréticos sean insuficientes.

Manejo de la uveítis: No es necesario modificar la dosis en tanto que un tratamiento local eficaz pueda controlar la inflamación ocular. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local, se debe interrumpir la administración de dabrafenib hasta la resolución de la inflamación ocular y, después, reanudar el tratamiento con dabrafenib con una reducción de la dosis en un nivel. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se administra en combinación con dabrafenib.

Consulte las pautas de modificación de la dosis de trametinib en su prospecto.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la insuficiencia renal leve y moderada no tenía un efecto significativo en la depuración de dabrafenib oral ni en la concentración de sus metabolitos (ver “Farmacocinética”). No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia renal severa y no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis. Dabrafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la insuficiencia hepática leve no tenía un efecto significativo en la depuración de dabrafenib oral ni en la concentración de sus metabolitos (ver “Farmacocinética”). No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia hepática de moderada a severa y no se ha podido determinar la posible necesidad de ajustar la dosis. El metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación de dabrafenib y sus metabolitos, por lo que los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa pueden presentar un aumento de la exposición. Dabrafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dabrafenib en niños y adolescentes (<18 años). No se recomienda el uso de Tafinlar® en esta población.

Pacientes de 65 años de edad o más

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad (ver “Farmacocinética”).



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Cuando Tafinlar® es co-administrado con Mekinist®, consulte ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES en el prospecto de Mekinist®.

Pirexia

En los estudios clínicos se han notificado episodios de fiebre con Tafinlar® en monoterapia y en combinación con Mekinist® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, la incidencia y la severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar® se utilizó en combinación con Mekinist® (57% [119/209], 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211], 2% de grado 3). En un ensayo de fase III en pacientes con tratamiento adyuvante del melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor en el grupo de Tafinlar® en combinación con Mekinist® (67% [292/435]; 6% de grado 3 o 4) que en el del placebo (15% [66/432]; <1% de grado 3). En un ensayo clínico de Fase II en pacientes con NSCLC, la incidencia y severidad de la fiebre fue ligeramente mayor cuando Tafinlar® se utilizó en combinación con Mekinist® (55% [51/93], 5% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (37% [31/84], 2% de grado 3). En un ensayo de fase II en pacientes con cánceres poco frecuentes, incluido el ATC, la incidencia y la severidad de la fiebre fue del 35% (35/100), 4% de grado 3 o 4, en todas las cohortes. En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de Tafinlar® dos veces al día y una dosis de 2 mg de Mekinist® una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los casos de fiebre se dieron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos episodios respondieron satisfactoriamente ya sea a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

Para el manejo de la fiebre, ver en el prospecto de Mekinist®, "Ajuste de la dosis" en POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Neoplasias Malignas Cutáneas

Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE)

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo mixto de queratoacantomas) en pacientes tratados con Tafinlar® en monoterapia o en combinación con Mekinist® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En un estudio de Fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafinlar® en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana del tiempo hasta su aparición por primera vez de aproximadamente 8 semanas. En los pacientes que recibieron el Tafinlar® en combinación con Mekinist®, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana del tiempo hasta su aparición por primera vez de 20 a 32 semanas. Más del 90% de los pacientes que recibían el Tafinlar® y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis. En un estudio de fase II en pacientes con NSCLC, el 18% (15/84) de los pacientes que recibieron Tafinlar® en monoterapia

mediana de unas 11 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar® en combinación con Mekinist®, solo un 2% (2/93) de los pacientes presentó CCE cutáneo.

En un ensayo de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, el 1% (6/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar® en combinación con Mekinist® presentó CCE cutáneo, en comparación con el 1% (5/432) de pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de CCE cutáneo en el grupo del tratamiento combinado fue de aproximadamente 18 semanas.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafinlar® y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses durante 6 meses tras la interrupción definitiva del tratamiento con Tafinlar® o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante escisión dermatológica y el tratamiento con Tafinlar® se debe continuar sin ningún ajuste de la dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si presentan nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario

Se han notificado casos de nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafinlar®. En ensayos clínicos en melanoma irresecable o metastásico, se identificaron en los primeros 5 meses de tratamiento y se trataron mediante escisión, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. En un ensayo clínico de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, <1% (1/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar® en combinación con Mekinist® presentaron nuevos melanomas primarios, en comparación con el 1% (6/432) de los pacientes que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas, tal y como se ha descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasias malignas no cutáneas

En experimentos *in vitro* se ha demostrado la activación paradójica de la transducción de señales mediada por MAP-quinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS, cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en pacientes tratados con dabrafenib. Se han observado casos de neoplasias malignas asociadas a mutaciones RAS con el uso de inhibidores de BRAF. En el ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma que comparó la combinación de Tafinlar® y Mekinist® con el placebo, se observaron neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes en el 1% (5/435) de los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el 1% (3/432) de los que recibieron placebo.

Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con Tafinlar® en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de Mekinist® cuando se administra en combinación con Tafinlar®.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con Tafinlar®, se debe continuar la vigilancia para detectar la aparición de neoplasias malignas no cutáneas secundarias/ recurrentes durante un máximo de 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con Tafinlar® en ensayos clínicos con melanoma irresecable o metastásico y en ensayos en pacientes con NSCLC tratados con Tafinlar®, la incidencia de pancreatitis aguda fue del

1%. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración en un paciente con melanoma metastásico y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. En el ensayo sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, se notificó pancreatitis en el 1% de los pacientes que recibieron Tafinlar® en combinación con Mekinist® y en <1% de los pacientes que recibieron placebo.

Se debe investigar cuanto antes la aparición de dolor abdominal idiopático, realizando una determinación de las concentraciones de la amilasa y lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de dabrafenib tras un episodio de pancreatitis.

Uveítis

El tratamiento con Tafinlar® se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida iritis). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (de tipo cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) durante el tratamiento (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Para Tafinlar® en combinación con Mekinist®: Ver las ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES en el prospecto de Mekinist®.

Hemorragias

En pacientes tratados con Tafinlar® en combinación con Mekinist® se han producido complicaciones hemorrágicas severas (ver "REACCIONES ADVERSAS"). De los 559 pacientes tratados con Tafinlar® en combinación con Mekinist®, hubo seis casos de hemorragia intracraneal fatal (1%). Tres casos fueron del estudio MEK115306 (COMBI-d) y tres casos fueron del estudio MEK116513 (COMBI-v). No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma. Dos de los 93 pacientes (2%) que recibieron Tafinlar® en combinación con Mekinist® en un ensayo de fase II en pacientes con NSCLC metastásico sufrieron eventos hemorrágicos intracraneales con desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas de hemorragia, deben buscar ayuda médica de inmediato.

Tromboembolia venosa

Cuando Tafinlar® se usa en combinación con Mekinist®, puede ocurrir una tromboembolia venosa (TEV), incluidas trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). Se debe pedir a los pacientes que busquen asistencia médica de inmediato si se manifiestan síntomas de TEV.

Reacciones adversas cutáneas

Reacciones adversas cutáneas severas

Durante el tratamiento con Tafinlar® en combinación con Mekinist® se han descrito casos de reacciones adversas cutáneas severas, incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Antes de iniciar el tratamiento se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones adversas cutáneas severas, se debe suspender la administración de Tafinlar® y Mekinist®.

PRECAUCIONES

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre dabrafenib

En estudios *in vitro*, se ha demostrado que dabrafenib es metabolizado principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C8 y el CYP3A4. Los datos farmacocinéticos mostraron un aumento de la dosis repetida de C_{max} dabrafenib (33%) y el AUC (71%) tras la coadministración con ketoconazol (inhibidor de CYP3A4), e incrementos de 82% y el 68% de las AUC hidroxilada y desmetil-dabrafenib, respectivamente. Una disminución de la AUC fue observada para carboxi-dabrafenib (disminución del 16%). La co-administración de dabrafenib y gemfibrozilo (un inhibidor de la CYP2C8) resultó en un aumento de la dosis repetida de AUC dabrafenib (47%) y en ningún cambio significativo en las concentraciones de los metabolitos. Los datos farmacocinéticos mostraron una disminución en la dosis repetida de C_{max} dabrafenib (27%) y AUC (34%) tras la administración concomitante de rifampicina (inductor de CYP3A4/CYP2C8). No se observó ningún cambio relevante en el AUC para el hidroxilado-dabrafenib, hubo un aumento del AUC del 73% para el carboxi-dabrafenib y una disminución del AUC del 30% para el desmetil-dabrafenib. Es probable que los medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes del CYP2C8 o CYP3A4 aumenten o reduzcan, respectivamente, las concentraciones de dabrafenib. Si es posible, se debe evaluar la posibilidad de administrar fármacos alternativos durante el tratamiento con dabrafenib. Se debe proceder con precaución si se administran inhibidores potentes (p. ej. ketoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir, gemfibrozilo) o inductores potentes (p. ej. rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) del CYP2C8 o CYP3A4 de forma concomitante con dabrafenib.

Medicamentos que afectan al pH gástrico

La administración concomitante de dosis repetidas de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y un agente elevador de pH, 40 mg de rabeprazol una vez al día, dio como resultado un aumento del 3% en el AUC de dabrafenib y una disminución del 12% en la C_{max} de dabrafenib. Estos cambios en el AUC y C_{max} de dabrafenib no se consideran clínicamente significativos. No se espera que los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal superior (GI) (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H_2 , antiácidos) reduzcan la biodisponibilidad de dabrafenib.

Efectos de dabrafenib sobre otros medicamentos

Dabrafenib induce el metabolismo mediado por el CYP3A4 y el CYP2C9 y quizá otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). Dabrafenib puede inducir también a transportadores (p. ej. la glucoproteína P [P-gp]). En un estudio clínico en 16 pacientes tratados con una sola dosis de midazolam, un sustrato de CYP3A4, la C_{max} y el AUC se redujeron en un 47% y 65%, respectivamente, con la coadministración de dosis repetidas de Tafinlar® 150 mg dos veces al día. En un ensayo separado en 14 pacientes, las dosis repetidas de Tafinlar® disminuyó el AUC de una dosis única de S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) y de R-warfarina (un sustrato de CYP3A4 / CYP1A2) en un 37% y 33%, respectivamente, con un pequeño aumento en la C_{max} (18 y 19% respectivamente). La administración de Tafinlar® de forma concomitante con medicamentos que se ven afectados por la inducción de CYP3A4 o CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales, la warfarina o la dexametasona, puede provocar reducciones de la concentración y pérdida de la eficacia (ver "Embarazo y lactancia"). Si la administración concomitante de estos medicamentos es necesaria, se debe vigilar a los

pacientes para detectar una pérdida de la eficacia o considerar la sustitución de estos medicamentos. Dabrafenib inhibe OATP1B1 y OATP1B3 (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES – Farmacocinética"). Tras la administración simultánea de una única dosis de rosuvastatina (un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3) con dosis repetidas de 150 mg de Tafinlar® dos veces al día en 16 pacientes, se observó una variación mínima del AUC (aumento del 7%) y un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ del 156%. Se recomienda vigilar la aparición de reacciones adversas si Tafinlar® se coadministra con fármacos que son sustratos de OATP1B1 u OATP1B3 y tienen un estrecho margen terapéutico con respecto a concentraciones máximas elevadas.

Terapia combinada y terapia combinada con dosis no fija

Combinación con trametinib

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día provocó un aumento del 16% en la $C_{m\acute{a}x}$ de dabrafenib y un aumento del 23% en el AUC de dabrafenib. Una pequeña disminución en la biodisponibilidad de trametinib, que corresponde a una disminución de 12% de la AUC, se estimó cuando Tafinlar® se administra en combinación con trametinib utilizando un análisis farmacocinético de la población. Estos cambios en $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de dabrafenib o de trametinib no se consideran clínicamente relevantes.

Consulte en el prospecto de trametinib las guías sobre interacciones farmacológicas asociadas a trametinib en monoterapia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de los riesgos

Tafinlar® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se han realizado estudios comparativos adecuados de dabrafenib en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales (ratas) han demostrado que dabrafenib induce embriotoxicidad y teratogenicidad. Se observaron con mayor incidencia retrasos en el desarrollo del esqueleto y reducción del peso corporal fetal después de la exposición prenatal a dabrafenib en concentraciones de 0,5 veces la exposición en humanos a la dosis más alta recomendada de 150 mg dos veces al día. Se observó letalidad embrionaria, defectos ventriculares septales y variación en la forma del timo tras la exposición prenatal a dabrafenib a tres veces la concentración de exposición en humanos a la dosis más alta recomendada de 150 mg dos veces al día. Se le debe advertir a la mujer embarazada sobre los posibles riesgos para el feto.

Datos en animales

En un estudio combinado de desarrollo embrionario y fetal en ratas, los animales recibieron dosis orales de dabrafenib hasta 300 mg/Kg/día durante el período de organogénesis. A una dosis ≥ 20 mg/Kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 4,1 microgramos*h/mL correspondiente a aproximadamente 0,5 veces la exposición humana a la dosis más alta recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad en el desarrollo consistió en retrasos en el desarrollo del esqueleto y reducción del peso corporal fetal. A una dosis de 300 mg/Kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 22,6 microgramos*h/mL correspondiente a aproximadamente tres veces la exposición humana a la dosis más alta recomendada de 150 mg dos veces. La toxicidad en el desarrollo consistió en letalidad embrionaria, defectos ventriculares septales, y variación en el desarrollo del timo.

Lactancia

No existen datos sobre el efecto de Tafinlar® en el niño alimentado con leche materna, o el efecto de Tafinlar® en la producción de leche. Debido a que muchas drogas se transfieren con la leche humana y debido al potencial de las reacciones adversas de Tafinlar® sobre los lactantes, se debe advertir a la madre sobre los riesgos potenciales para el niño. Los beneficios de salud y de desarrollo de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de ser tratada con trametinib y los posibles efectos adversos en el lactante debido a Tafinlar® o debido a la condición materna subyacente.

Potencial reproductivo en hombres y mujeres

Anticoncepción

Mujeres

Las mujeres con potencial reproductivo deben ser advertidas sobre los estudios en animales que han demostrado que Tafinlar® puede ser perjudicial para el desarrollo fetal. Se recomienda a las mujeres sexualmente activas con capacidad de reproducción, usar un método anticonceptivo eficaz (métodos que resultan en tasas de embarazo de menos de 1%) cuando se esté tomando Tafinlar® y por al menos durante dos semanas después de interrumpir el tratamiento con Tafinlar®. Si se toma Tafinlar® en combinación con Mekinist®, se recomienda que las mujeres sexualmente activas con potencial reproductivo utilicen métodos anticonceptivos efectivos, y durante al menos 16 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Tafinlar® puede disminuir la eficacia de la administración oral y otros anticonceptivos hormonales sistémicos y se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo eficaz.

Hombres

Los pacientes masculinos (incluidos los que se han realizado una vasectomía) con parejas sexuales que están embarazadas, posiblemente embarazadas o que podrían quedar embarazadas deben usar preservativos durante las relaciones sexuales mientras toman monoterapia con Tafinlar® y durante al menos 2 semanas después de interrumpir el tratamiento con Tafinlar®. Si toma Tafinlar® en combinación con Mekinist®, los pacientes masculinos deben usar preservativos durante las relaciones sexuales, y durante al menos 16 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Infertilidad

No hay datos en seres humanos. En animales, se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos (ver "Datos preclínicos"). Se debe informar a los pacientes varones del posible riesgo de alteración de la espermatogénesis, que podría ser irreversible.

REACCIONES ADVERSAS

Datos de ensayos clínicos - Melanoma irreseccable o metastásico

Tratamiento con Tafinlar® en monoterapia

El perfil toxicológico de Tafinlar® en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220, y BRF112680, e incluyeron 578 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación en BRAF V600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con Tafinlar® durante más de 6 meses.

En la población global de análisis de la seguridad de Tafinlar®, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 15%) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, exantema y vómitos.

Tratamiento con Tafinlar® combinado con Mekinist®

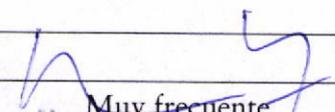
La seguridad del tratamiento con Tafinlar® en combinación con Mekinist® se ha evaluado en 2 estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación de BRAF, tratados con 150 mg de Tafinlar® administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de Mekinist® administrado por vía oral una vez al día (ver “Estudios clínicos”). Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20%) del tratamiento con Tafinlar® combinado con Mekinist® son fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, exantema, artralgia, hipertensión, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos en el melanoma irresecable o metastásico:

Los eventos adversos de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico se enumeran por órganos y sistemas de MedDRA en la Tabla 13 y la Tabla 14 para Tafinlar® en monoterapia y Tafinlar® en combinación con Mekinist®, respectivamente. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con los efectos adversos más frecuentes en primer lugar. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada evento adverso se basa en la convención siguiente (CIOMS III): *muy frecuentes* (≥1 / 10); *frecuentes* (≥1 / 100 a <1/10); *poco frecuentes* (≥1 / 1.000 a <1/100); *raras* (≥1 / 10.000 a <1 / 1.000); *muy raras* (<1 / 10.000).

Tabla 13: Melanoma irresecable o metastásico- Reacciones adversas con Tafinlar® en monoterapia

Eventos adversos	Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N = 578
Infecciones e infestaciones	
Nasofaringitis	Frecuente
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)	
Papiloma	Muy frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo), carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel, incluido el CCE de la piel, el CCE in situ (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma, queratosis seborreica	Frecuente
Nuevo melanoma primario	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	
Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Apetito disminuido	Muy frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente
Hiper glucemia	
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Muy frecuente


 Sergio Imiztegui
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Apoderado

IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT

Eventos adversos	Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N = 578
Trastornos oculares	
Uveítis	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas, vómitos, diarrea	Muy frecuente
Estreñimiento	Frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Efectos cutáneos (erupción, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, piel seca, eritema, prurito)	Frecuente
Paniculitis	Poco frecuente
Fotosensibilidad ¹⁾	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad	Muy frecuente
Trastornos renales	
Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda	Poco frecuente
Nefritis tubulointersticial	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Astenia, escalofríos, fatiga, pirexia	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente
<i>¹⁾ Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 y BRF112680 fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.</i>	

En la Tabla 14 figuran las reacciones adversas que se produjeron cuando Tafinlar® se utilizó en combinación con Mekinist® en el estudio MEK115306 de fase III con doble ciego y aleatorizado (n = 209), y procedentes de los datos de seguridad conjuntos del estudio MEK115306 (n = 209) y del estudio MEK 116513 de fase III sin ciego y aleatorizado (n = 350).

Tabla 14: Melanoma irresecable o metastásico - Reacciones Adversas del Tafinlar® en combinación con Mekinist®

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	Datos conjuntos de MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Exantema pustular	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE), incluido el CCE de la piel, el CCE in situ (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma cutáneo	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Poco frecuente
Nuevo melanoma primario	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Deficiencia visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Poco frecuente	Poco frecuente



Uveítis	Poco frecuente	Poco frecuente
Desprendimiento de retina	Poco frecuente	Poco frecuente
Edema periorbitario	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	NN	Poco frecuente
Insuficiencia cardíaca	NN	Poco frecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Poco frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Poco frecuente	Poco frecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	NN	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Perforación Gastrointestinal	No reportado	Poco frecuente
Colitis	Poco frecuente	Poco frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Exantema	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Fotosensibilidad ²	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente

IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT

Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en las extremidades	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	NN	Poco frecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Poco frecuente	Frecuente
Nefritis	Poco frecuente	Poco frecuente
Insuficiencia renal aguda	NN	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	Frecuente	Frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Bajo investigación		
Aumento de la alanina aminotransferasa	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento del aspartato aminotransferasa	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea	Frecuente	Frecuente
Aumento de la gamma-glutamilttransferasa	Frecuente	Frecuente

¹⁾ La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales.

²⁾ Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos COMBI-d y COMBI-v, fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.

Pacientes con melanoma metastásico con metástasis cerebrales

El perfil de seguridad observado en el estudio BRF117277 / DRB436B2204 (COMBI-MB) en pacientes con melanoma metastásico con metástasis cerebrales coincide con el perfil de seguridad de Tafinlar® en combinación con Mekinist® en melanomas irreseccables o metastásicos (ver “ESTUDIOS CLÍNICOS”).

Tratamiento adyuvante del melanoma

Tafinlar® en combinación con Mekinist®

La seguridad de Tafinlar® en combinación con Mekinist® se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Tafinlar® en combinación con Mekinist® frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica (ver “Estudios clínicos”).

En el grupo que recibió 150 mg de Tafinlar® dos veces al día y 2 mg de Mekinist® una vez al día, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, erupción, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgia y mialgia.

En la Tabla 15 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar® y Mekinist® descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grados 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF115532 (COMBI-AD).

IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 15 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar® y Mekinist® frente al placebo

Reacciones adversas	Tafinlar® en combinación con Mekinist® N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NN	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea ³⁾	39	1	24	NN	Muy frecuente
Mareo ⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecuente
Coriorretinopatía ⁵⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Desprendimiento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muy frecuente
Hipertensión ⁸⁾	11	6	8	2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos ⁹⁾	17	NN	8	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecuente
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muy frecuente
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muy frecuente
Piel seca ¹²⁾	14	NN	9	NN	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente
Eritema ¹³⁾	12	NN	3	NN	Muy frecuente
Prurito ¹⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente

Reacciones adversas	Tafinlar® en combinación con Mekinist® N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NN	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Fallo renal (insuficiencia renal)	<1	NN	NN	NN	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia (fiebre) ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muy frecuente
Fatiga (cansancio) ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Alanina-aminotransferasa elevada ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada ²¹⁾	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente

¹⁾ «Nasofaringitis» también incluye «faringitis».

²⁾ «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia».

³⁾ «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión».

⁴⁾ «Mareo» también incluye «vértigo».

⁵⁾ «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano».

⁶⁾ «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina».

⁷⁾ «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos.

⁸⁾ «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva».

⁹⁾ «Tos» también incluye «tos productiva».

¹⁰⁾ «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen».

¹¹⁾ «Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa».

¹²⁾ «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia».

¹³⁾ «Eritema» también incluye «eritema generalizado».

¹⁴⁾ «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital».

¹⁵⁾ «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético».

¹⁶⁾ «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética».

¹⁷⁾ «Pirexia (fiebre)» también incluye «hiperpirexia».

¹⁸⁾ «Fatiga (cansancio)» también incluye «astenia» y «malestar general».

¹⁹⁾ «Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica».

Reacciones adversas	Tafinlar® en combinación con Mekinist® N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
²⁰⁾ «Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia». ²¹⁾ «Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia». NN: no notificado.					

Cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC)

Tafinlar® en monoterapia:

La seguridad de Tafinlar® en monoterapia se ha evaluado en un estudio multicéntrico no aleatorizado de fase II de múltiples cohortes, sin enmascaramiento, en pacientes con NSCLC metastásico con mutación BRAF V600E (ver “Estudios clínicos”).

En el grupo que recibió 150 mg de dabrafenib (Tafinlar® 150 mg) dos veces al día en monoterapia (cohorte A, N = 84), las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia $\geq 20\%$) fueron fiebre, astenia, fatiga, hiperqueratosis, tos, papiloma cutáneo, xerodermia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, alopecia, náuseas y disnea.

Tafinlar® en combinación con Mekinist®:

La seguridad de Tafinlar® en combinación con Mekinist® se ha evaluado en un estudio multicéntrico no aleatorizado de fase II de múltiples cohortes, sin enmascaramiento, en pacientes con NSCLC metastásico con mutación BRAF V600E (ver “Estudios clínicos”).

En los grupos que recibieron Tafinlar® 150 mg por vía oral dos veces al día y Mekinist® 2 mg por vía oral una vez al día (cohortes B y C), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) asociadas al tratamiento combinado con Tafinlar® y Mekinist® fueron fiebre, náuseas, vómitos, diarrea, edema periférico, disminución del apetito, astenia, xerodermia, escalofríos, tos, fatiga, erupción y disnea.

En la Tabla 16 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar® y Mekinist®, con una incidencia $\geq 10\%$ para todos los grados de las reacciones adversas o con una incidencia $\geq 2\%$ en el caso de las reacciones de grados 3 y 4 o eventos medicamente significativos, en las cohortes B y C del estudio BRF113928.

Las reacciones adversas se ordenaron según el sistema de clasificación por órganos MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).


 Novartis Argentina S.A.
 Dr. Sergio Imirtzian
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521
 Apoderado
 IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT
 Página 140 de 266

Tabla 16 NSCLC avanzado - Reacciones adversas de trametinib en combinación con dabrafenib

Reacciones adversas ¹	Tafinlar [®] en combinación con Mekinist [®] N=93		Categoría de frecuencia
	Todos los grados %	Grados 3 o 4 %	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Carcinoma de células escamosas de la piel	3	2	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	15	8	Muy frecuente
Leucopenia	6	2	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiponatremia	14	9	Frecuente
Deshidratación	8	3	Frecuente
Trastornos oculares			
Desprendimiento de retina o del epitelio pigmentario retiniano ¹	2	NN	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	16	NN	Muy frecuente
Mareo	14	NN	Muy frecuente
Desórdenes Cardíacos			
Disminución de la fracción de eyección	9	4	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia ²	26	3	Muy frecuente
Hipotensión	15	2	Muy frecuente
Embolia pulmonar	4	2	Frecuente
Hipertensión	8	6	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	46	NN	Muy frecuente
Vómitos	37	3	Muy frecuente
Diarrea	33	2	Muy frecuente
Disminución del apetito	28	NN	Muy frecuente
Estreñimiento	16	NN	Muy frecuente
Pancreatitis Aguda	1	NN	



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Eritema		10	NN	Muy frecuente
Xerodermia		32	1	Muy frecuente
Exantema		31	3	Muy frecuente
Prurito		15	2	Muy frecuente
Hiperqueratosis		13	1	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Espasmos musculares		10	NN	Muy frecuente
Artralgia		16	NN	Muy frecuente
Mialgia		13	NN	Muy frecuente
Desórdenes renales y urinarios				
Falla renal		3	1	Frecuente
Nefritis tubulointersticial		2	2	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fiebre		55	5	Muy frecuente
Astenia		47	6	Muy frecuente
Edema		35	NN	Muy frecuente
Escalofríos		24	1	Muy frecuente
Investigaciones				
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre		12	NN	Muy frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada		11	2	Muy Frecuente
Alanina aminotransferasa elevada		10	4	Muy Frecuente
¹ 1) Neutropenia incluye neutropenia y recuento disminuido de neutrófilos. «Recuento disminuido de neutrófilos» se considera como un evento relacionado con la neutropenia. 2.) Hemorragia incluye hemoptisis, hematoma, epistaxis, púrpura, hematuria, hemorragia subaracnoidea, hemorragia gástrica, hemorragia de la vejiga urinaria, contusión, hematoquecia, hemorragia en la zona de inyección, melena, hemorragia pulmonar y retroperitoneal. 3) Exantema incluye exantema, exantema generalizado, exantema papuloso, exantema macular, exantema maculopapuloso y exantema pustuloso. 4) Prurito incluye prurito, prurito generalizado y prurito en el ojo. 5) Hiperqueratosis incluye hiperqueratosis, queratosis actínica, queratosis seborreica y queratosis pilar. 6) Astenia también incluye fatiga y malestar general. 7) Edema incluye edema generalizado y edema periférico. NN= no notificado.				

Cáncer anaplásico de tiroides (ATC) localmente avanzado o metastásico

Tafinlar® en combinación con Mekinist®:

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con Tafinlar® y Mekinist® se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase II con nueve cohortes, no aleatorizado y sin enmascaramiento en pacientes con cánceres poco frecuentes con la mutación BRAF V600E, incluido ATC localmente avanzado o metastásico (ver "Estudios clínicos").

La población de «todos los sujetos tratados (TST)» fue la población principal para evaluar la seguridad del estudio e incluye todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis

IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT
 Farm Sergio Imirtzian
 Dir de Asuntos Regulatorios
 Codirecto: Técnico M.N. 11521
 Aprobado

de Tafinlar® o Mekinist® en cualquier cohorte histológica. Los perfiles toxicológicos en la población TST y en la cohorte con ATC son concordantes.

En el momento del análisis de la seguridad, los eventos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) notificados para Tafinlar® en combinación con Mekinist® en la población TST fueron fatiga, fiebre, erupción, náuseas, escalofríos, vómitos, tos y cefalea.

En la Tabla 17 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar® y Mekinist® descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones adversas de todos los grados, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grado 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BR117019.

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 17 Cncer anaplásico de tiroides - Eventos adversos para Tafinlar® en combinación con Mekinist® en la población de TST

Eventos adversos	Tafinlar® en combinación con Mekinist® N=100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia ¹	15	6	Muy frecuente
Anemia	14	2	Muy frecuente
Leucopenia ²	13	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiperglucemia	12	3	Muy Frecuente
Disminución del apetito	11	NN	Muy Frecuente
Hipofosfatemia	6	3	Frecuente
Hiponatremia	3	3	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	20	2	Muy frecuente
Mareo ³	13	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Desprendimiento de retina / epitelio pigmentario retiniano	1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia ⁴	16	NN	Muy frecuente
Hipertensión	4	2	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ⁵	21	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Nausea	31	1	Muy frecuente
Vómitos	22	1	Muy frecuente
Diarrea	17	1	Muy frecuente

Eventos adversos	Tafinlar® en combinación con Mekinist® N=100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
Estreñimiento	15	NN	Muy frecuente
Boca seca	11	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción	31	4	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia ⁷	11	1	Muy frecuente
Artralgia	11	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	1	1	Frecuente
Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración			
Fatiga ⁸	45	5	Muy frecuente
Pirexia	35	4	Muy frecuente
Escalofríos	25	1	Muy frecuente
Edema	17	NN	Muy frecuente
Bajo investigación			
Aumento de la alanina aminotransferasa	13	3	Muy frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa	12	2	Muy Frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	11	3	Muy Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	3	1	Frecuente

¹⁾ Neutropenia incluye neutropenia, recuento disminuido de neutrófilos y neutropenia febril. El recuento disminuido de neutrófilos se considera como un evento relacionado con la neutropenia.
²⁾ La leucopenia incluye leucopenia, recuento de glóbulos blancos disminuido y linfopenia.
³⁾ Los mareos incluyen mareos, vértigo y vértigo posicional.
⁴⁾ La hemorragia incluye hematuria, púrpura, epistaxis, contusión ocular, hemorragia gingival, hemoptisis, melena, petequias, prolongación del tiempo de protrombina, hemorragia rectal, hemorragia retiniana y hemorragia vaginal.
⁵⁾ Tos incluye tos y tos productiva.
⁶⁾ Erupción incluye erupción, erupción maculo-papular, erupción generalizada y erupción papular.
⁷⁾ Mialgia incluye mialgia y dolor musculoesquelético.
⁸⁾ Fatiga incluye fatiga, astenia y malestar general.
⁹⁾ Edema incluye edema y edema periférico.
 NN= no notificado.

Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y de los ensayos clínicos combinados

Las reacciones adversas siguientes se han notificado durante el uso posterior a la comercialización de Tafinlar® en combinación con Mekinist®, incluidas las comunicaciones espontáneas de casos. Dado que estas reacciones adversas recibidas desde la comercialización del producto se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia. Cuando correspondió, las frecuencias de estas reacciones adversas se calcularon a partir de los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones. Las reacciones adversas se han enumerado según las clases de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 18 Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos vasculares	
Tromboembolia venosa ¹	Frecuente
¹ «Tromboembolia venosa» incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia y trombosis venosa.	

Información para profesionales médicos

El producto Tafinlar® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

Hasta ahora se tienen escasos antecedentes de sobredosis de dabrafenib. La dosis máxima de dabrafenib administrada durante los ensayos clínicos fue de 600 mg (300 mg dos veces al día). No existe un tratamiento específico para tratar la sobredosis de dabrafenib. Los pacientes que sufran reacciones adversas deben recibir el tratamiento sintomático apropiado. Si se sospecha una sobredosis, se debe interrumpir la administración de dabrafenib e iniciar un tratamiento sintomático. El manejo posterior debe realizarse según esté clínicamente indicado o conforme a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si existen.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Tafinlar® 50 mg: Envases conteniendo 28 cápsulas duras.

Tafinlar® 75 mg: Envases conteniendo 28 y 120 cápsulas duras.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.452

®Marca Registrada

Elaborado en: Glaxo Operations UK Limited - Ware, Inglaterra.

Acondicionado en: Glaxo Wellcome S.A - Burgos, España.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico Farmacéutico.



Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 06 Ago 2019
Tracking number: 2019-PSB/GLC-1070-s

Novartis Argentina S.A.
Farm. Samic Imctan
Oficina de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-87941787 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.13 09:19:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.13 09:19:14 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Novartis

TAFINLAR® DABRAFENIB

Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo. Si tiene alguna duda, consulte al médico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos secundarios, consulte al médico, incluso si se trata de efectos secundarios que no aparecen en este prospecto.

Fórmula

Cada cápsula dura de Tafinlar® 50 mg contiene:

Dabrafenib mesilato micronizado (equivalente a 50 mg de Dabrafenib)59,25 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 118,5 mg; estearato de magnesio 1,8 mg; dióxido de silicio coloidal 0,45 mg; cápsula de hipromelosa tamaño 2 Naranja Suecia^a.

Cada cápsula dura de Tafinlar® 75 mg contiene:

Dabrafenib mesilato micronizado (equivalente a 75 mg de Dabrafenib)88,88 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 177,7 mg; estearato de magnesio 2,7 mg; dióxido de silicio coloidal 0,68 mg; cápsula de hipromelosa tamaño 1 Rosa^b.

^a La cápsula Naranja Suecia se describe como rojo oscuro

^b La cápsula Rosa se describe como rosa oscuro

En este prospecto

¿Qué es Tafinlar® y para qué se utiliza?

¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tafinlar®?

¿Cómo tomar Tafinlar®?

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Tafinlar®?

Presentaciones

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Aprobado
Página 148 de 266

¿Qué es Tafinlar® y para qué se utiliza?

¿Que es Tafinlar®?

El principio activo en Tafinlar® es dabrafenib.

Tafinlar® cápsulas duras contienen la sustancia activa dabrafenib,

Tafinlar® pertenece a un grupo de medicamentos llamados “inhibidores Selectivos de BRAF”.

Tafinlar® se puede emplear solo o en combinación con Mekinist® (trametinib). Si está tomando estos dos medicamentos juntos, lea también el prospecto de Mekinist®.

¿Para qué se utiliza Tafinlar®?

- Tafinlar® solo o en combinación con trametinib, es un medicamento que se utiliza para tratar a personas con melanoma (un tipo de cáncer de piel) que se ha extendido a otras partes del cuerpo o no puede ser extirpado quirúrgicamente.
- Tafinlar® en combinación con Mekinist® es usado para prevenir que vuelva el melanoma después de que éste fuera removido por cirugía.
- Tafinlar® es un medicamento que también se utiliza en combinación con trametinib para tratar personas con un tipo de cáncer de pulmón llamado Cáncer Pulmonar de Células No Pequeñas (NSCLC).
- Tafinlar® combinado con Mekinist®, se utiliza también para tratar a las personas aquejadas de un tipo de cáncer de la glándula tiroides llamado cáncer Anaplásico de Tiroides (ATC) que se ha extendido a otras partes del organismo.
- Tafinlar® solo se puede utilizar para el tratamiento de melanomas, cáncer pulmonar de células no pequeñas o, cáncer anaplásico de tiroides que presenten una modificación (mutación) en el gen *BRAF*, por lo que el médico debe tomarle en primer lugar muestras de tejido tumoral para determinar si Tafinlar® es adecuado para usted.

¿Como funciona Tafinlar®?

El melanoma, el carcinoma pulmonar no microcítico, y el cáncer anaplásico de tiroides tienen un cambio en particular (mutación) en un gen llamado BRAF. Esta mutación en el gen puede haber causado que el cáncer se desarrolle. Este medicamento tiene como objetivo la proteína que se genera por dicho cambio (mutación) en el gen, y provoca que disminuya o interrumpa el desarrollo del cáncer.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de cómo funciona Tafinlar® o porqué este medicamento se le ha recetado a usted, pregunte a su médico.

Antes de tomar Tafinlar®

Siga al pie de la letra todas las instrucciones del médico, que pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

Es posible que el médico decida tratar el cáncer con una combinación de Tafinlar® y trametinib. Si está tomando estos dos medicamentos juntos, lea el prospecto de trametinib además de este. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico.

Antes de tomar Tafinlar® el médico necesita saber si:

- tiene algún **problema de hígado**. Es posible que le extraiga muestras de sangre para vigilar la función del hígado mientras toma Tafinlar®.
- tiene o ha tenido alguna vez **problemas de riñón**.

Consulte al médico si cree que está en alguna de estas situaciones.

Antes de tomar Tafinlar® en combinación con trametinib, el médico también necesita saber lo siguiente:

- Si tiene fiebre alta, que puede estar acompañada de escalofríos, deshidratación y presión arterial baja. Esto puede ocurrir con más frecuencia cuando se toma Tafinlar® junto con trametinib, o
- Si tiene fiebre alta, dolores de cabeza, mareo o debilidad; tos con sangre o con coágulos; tiene vómitos con sangre o vómitos que parecen «granos de café»; sangra por la nariz, o expulsa heces rojas o heces negras que parecen alquitrán. Pueden ser signos de hemorragia grave, o
- Si observa algún cambio en la piel, como la aparición de una verruga, una llaga o un bulto rojizo que sangra o no se cura, o cambios en el tamaño o el color de un lunar; pueden ser signos de un cáncer de piel diferente llamado carcinoma epidermoide cutáneo. Por lo general, estas lesiones se extirpan quirúrgicamente y el paciente puede continuar con el tratamiento, o
- Si observa que han aparecido nuevos melanomas (nuevos lunares o lunares existentes que cambian de color y tamaño), o
- Si nota que ha aparecido un nuevo cáncer o que su cáncer ha regresado, o
- Si siente mucho dolor en la parte alta del abdomen. Puede ser signo de una inflamación del páncreas, o
- Si tiene el ojo rojo y doloroso. Puede ser signo de una afección ocular llamada «uveítis».
- Si siente dolor en el pecho, le falta súbitamente el aliento o tiene dificultad para respirar, tiene dolor en las piernas (con o sin hinchazón) o tiene un brazo o una pierna fríos y pálidos; pueden ser signos de que hay un coágulo sanguíneo en las venas del brazo o la pierna, en el pulmón o en otras partes del cuerpo.
- Tiene una reacción adversa grave en la piel:

-Erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, los ojos o la boca, descamación de la piel (con o sin fiebre); pueden ser signos del síndrome de Stevens-Johnson.

-Erupción generalizada, fiebre y agrandamiento de ganglios linfáticos; pueden ser signos de exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Monitorización durante el tratamiento con Tafinlar®

Durante y después de eventos de fiebre alta severa, algunas sustancias (enzimas) pueden encontrarse anormalmente aumentadas en sangre y su médico puede evaluar dichas enzimas y comprobar si sus riñones están funcionando adecuadamente.

Su médico va a revisar su piel antes de empezar a tomar Tafinlar®, y luego revisará de nuevo cada 2 meses mientras esté tomando Tafinlar® y cada 2 o 3 meses durante 6 meses después de dejar de tomar Tafinlar®, para buscar nuevos cánceres de piel.

Su médico podría realizar exámenes médicos durante el tratamiento y después de suspender el tratamiento con Tafinlar® para buscar posibles tumores malignos que podrían haberse desarrollado durante su tratamiento.

En caso de sufrir dolor severo del estómago superior sin una explicación, podría ser examinado para averiguar si usted tiene una inflamación del páncreas (pancreatitis). Si se confirma que presenta inflamación del páncreas, tendrá análisis de sangre periódicos para algunas sustancias (enzimas), que pueden aumentar de manera anormal en la sangre mientras está tomando Tafinlar®.

Durante la terapia con Tafinlar®, debe realizar un control oftalmológico con un oftalmólogo especialista.



Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Tafinlar® no debe utilizarse en niños y adolescentes ya que no se conoce si es seguro y efectivo.

Personas de 65 años de edad o más

Puede utilizar Tafinlar® si usted tiene 65 años o más, con la misma dosis que para los adultos más jóvenes.

Toma de Tafinlar® con otros medicamentos

Informe al médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos adquiridos sin receta.

Algunos medicamentos pueden afectar el modo en que actúa Tafinlar®, o aumentar la probabilidad de efectos secundarios. Tafinlar® también puede afectar la actividad de otros medicamentos. Entre ellos se incluyen:

- medicamentos anticonceptivos hormonales, como píldoras, inyecciones o parches;
- warfarina, un anticoagulante;
- medicamentos para tratar infecciones por hongos, como ketoconazol;
- algunos antibióticos, como claritromicina o rifampicina;
- algunos antiinflamatorios, como dexametasona;
- medicamentos para reducir las grasas (lípidos) presentes en el torrente sanguíneo, como gemfibrozilo;
- medicamentos para reducir el ácido del estómago, como inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂ o antiácidos;
- algunos medicamentos para tratar la infección por el VIH, como ritonavir;
- medicamentos para tratar la epilepsia, como fenitoína, y carbamazepina;
- nefazodona, un antidepresivo;
- medicamentos utilizados para tratar niveles altos de colesterol, como rosuvastatina
- la hierba de San Juan, una planta medicinal.

Informe al médico si está tomando alguno de estos medicamentos. Es posible que el médico decida ajustarle la dosis. Mantenga una lista de los medicamentos que esté tomando para poder enseñársela al médico cuando le receten un medicamento nuevo.

Toma de Tafinlar® con los alimentos y bebidas (interacciones con comidas y bebidas)

Es importante tomar Tafinlar® con el estómago vacío porque los alimentos afectan al modo en que el organismo acepta (absorbe) el medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte al médico antes de utilizar este medicamento. El médico le comentará los riesgos que puede generar la toma de Tafinlar® durante el embarazo o la lactancia.

Si se queda embarazada mientras está tomando Tafinlar®, informe a su médico de inmediato.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y pacientes varones

Tafinlar® puede causar daños al feto. Si usted es una mujer que puede quedar embarazada debe utilizar, un método anticonceptivo eficaz mientras esté tomando Tafinlar® y durante al menos 2 semanas después de haber dejado de tomar Tafinlar®. Consulte a su médico

IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT



acerca de los métodos anticonceptivos eficaces. Si está tomando Tafinlar® en combinación con Mekinist®, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante al menos 16 semanas después de dejar de tomar la combinación.

Los métodos anticonceptivos hormonales (como la píldora, las inyecciones o los parches) pueden no ser tan eficaces si está tomando Tafinlar®. Por ello, debe utilizar otro método anticonceptivo efectivo, para no quedarse embarazada mientras toma Tafinlar®. Consulte al médico para su asesoramiento.

Los pacientes masculinos (incluidos los que se han realizado una vasectomía) con parejas femeninas que están o pueden quedar embarazadas deben usar preservativos durante las relaciones sexuales durante el tratamiento y durante al menos 2 semanas después de dejar de tomar Tafinlar®. Si toma Tafinlar® en combinación con Mekinist®, los pacientes masculinos deben usar preservativos durante las relaciones sexuales durante el tratamiento y durante al menos 16 semanas después de interrumpir la combinación.

Los hombres que toman Tafinlar® pueden tener un menor número de espermatozoides durante el tratamiento. Cabe la posibilidad de que el número de espermatozoides no vuelva a los valores normales al dejar de tomar Tafinlar®.

Si tiene alguna otra duda sobre el efecto de este medicamento sobre el número de espermatozoides, pregunte al médico.

¿Cómo tomar Tafinlar®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Tafinlar® indicadas por el médico. En caso de duda, consulte al médico.

No tome más Tafinlar® del recomendado por el médico.

¿Cuánto tomar Tafinlar®?

La dosis habitual de Tafinlar® es 150 mg (dos cápsulas de 75 mg), dos veces al día.

Si sufre efectos secundarios, puede que el médico decida que debe tomar una dosis menor o interrumpir el tratamiento.

No tome más Tafinlar® del que su médico recomiende.

¿Cuándo tomar Tafinlar®?

Tomar Tafinlar® en el mismo horario cada día le ayudará a recordar cuándo debe tomar su medicamento.

Tome Tafinlar® dos veces al día, con el estómago vacío (al menos 1 hora antes de una comida o 2 horas después de una comida), por lo que:

- Después de tomar Tafinlar®, espere al menos 1 hora antes de comer,
- O, después de comer, espere al menos 2 horas antes de tomar Tafinlar®.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado



¿Cómo tomarlo?

Toma de Tafinlar® solo:

Tráguese las cápsulas de Tafinlar® enteras, con agua, una después de la otra.

Tafinlar® en combinación con *Trametinib*:

Trague las cápsulas de Tafinlar® y los comprimidos de trametinib con un vaso entero de agua.

Tome Tafinlar® en combinación con trametinib exactamente como le haya indicado su médico. No cambie su dosis ni deje de tomar Tafinlar® en combinación con trametinib a menos que se lo indique su médico.

Tome la primera dosis de Tafinlar® por la mañana y la segunda por la noche, aproximadamente 12 horas después.

Cuando se administran Tafinlar® y trametinib en combinación, debe tomar trametinib a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de Tafinlar®.

No tome las dosis de Tafinlar® de la mañana y de la noche a la vez, ni tome más de una dosis de trametinib al día.

¿Por cuánto tiempo hay que tomar Tafinlar®?

Siga tomando Tafinlar® todos los días durante el tiempo que le indique el médico.

Es un tratamiento prolongado que posiblemente dure varios meses o años. El médico vigilará regularmente su estado de salud para verificar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con Tafinlar®, hable con su médico.

Si usted toma más Tafinlar® de lo debido

Si toma demasiadas cápsulas de Tafinlar®, o bien, de manera accidental, otra persona toma el medicamento que le recetaron a usted, llame al médico o al centro nacional de toxicología, o acuda al hospital más cercano inmediatamente. Si le es posible, enséñeles el envase de Tafinlar®. Puede que haya que instaurar un tratamiento médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar Tafinlar®

Si han transcurrido menos de 6 horas desde la hora habitual a la que debería haber tomado la dosis olvidada, tómela tan pronto como se acuerde.

Si han transcurrido más de 6 horas desde la hora habitual a la que debería haber tomado la dosis olvidada, sáltesela y tome la siguiente a su hora habitual. Luego, continúe tomando las cápsulas a sus horas habituales. **No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.**



No deje de tomar Tafinlar® sin avisar

Interrumpir el tratamiento con Tafinlar® puede hacer que su enfermedad empeore. No deje de tomarlo a menos que el médico le recomiende dejar de tomar Tafinlar®.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Tafinlar® puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos secundarios cuando Tafinlar® se toma solo

Algunos efectos secundarios pueden ser graves

Si presenta alguno de los efectos secundarios graves mencionados a continuación, deje de tomar este medicamento y dígaselo al médico de inmediato:

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 cada 10 personas

- Crecimiento anormal de células cancerosas de la piel (signos de carcinoma cutáneo escamoso (cuSCC) incluyendo SCC de la piel, SCC (Enfermedad de Bowen, keratoacantoma).
- Enrojecimiento y dolor en un ojo (signos de uveítis).

Efectos secundarios poco frecuentes: Pueden afectar hasta 1 cada 100 personas

- Una llaga o un abultamiento rojizo que sangra o no se cura, o cambios en el tamaño o el color de un lunar, lesión nueva de la piel (signos de un melanoma primario nuevo).
- Dolor intenso en la parte alta del abdomen (signos de pancreatitis).
- Dificultad para respirar o tragar; mareo; hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta; picazón intensa de la piel, con una erupción roja o abultamientos (signos de reacción de hipersensibilidad).
- Gran disminución de la producción de orina (signo de insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda).
- Alta o baja producción de orina, mareos, confusión, náuseas como signos de riñón inflamado (nefritis túbulo intersticial).

Otros efectos secundarios posibles cuando Tafinlar® se toma solo

A continuación, se enumeran otros efectos secundarios. Si estos efectos llegan a afectarlo mucho, dígaselo a su médico.

Efectos secundarios muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Vómitos
- Debilitamiento o pérdida inusual de cabello (alopecia)
- Engrosamiento de las capas externas de la piel (hiperqueratosis)
- Efectos cutáneos como exantema (papiloma)
- Efectos cutáneos como exantema, crecimientos parecidos a verrugas o enrojecimiento e hinchazón y posiblemente descamación de las palmas y los dedos de las manos y las plantas de los pies la cual puede estar acompañada de sensación de consquilleo y dolor como ardor (síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar)
- Erupción
- Náuseas

IF 2019-89031991-APN-DGA#ANMAT

Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521

Página 154 de 266



- Falta de energía (fatiga)
- Dolor de las articulaciones (artralgia)
- Dolor muscular (mialgia)
- Dolor en los pies o manos (dolor en extremidades)
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Disminución del apetito
- Tos
- Escalofríos
- Fiebre (pirexia)
- Sensación de debilidad (astenia)

Efectos secundarios frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Efectos cutáneos como piel áspera con descamación en parches (queratosis actínica)
- Engrosamiento de color marrón o amarillento a rojo de la piel (queratosis seborreica)
- Marcas en la piel (acrocordones)
- Piel seca
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Niveles bajos de fósforo en sangre (hipofosfatemia)
- Picazón (prurito)
- Sed excesiva, alta producción de orina, orina oscura, incremento del apetito con pérdida de peso, piel enrojecida y seca, irritabilidad como signos de niveles altos de azúcar (glucosa) en sangre (signos de hiperglucemia)
- Estreñimiento
- Cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en las articulaciones o los músculos (Síndrome pseudogripal)
- Dolor de garganta y secreción nasal excesiva (rinofaringitis).
- Sensibilidad incrementada de la piel al sol (fotosensibilidad)

Efectos secundarios poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 cada 100 personas

- Bultos sensibles o dolorosos bajo la piel (paniculitis)

Posibles efectos secundarios adicionales de Tafinlar® en combinación con Mekinist®

Algunos efectos secundarios pueden ser graves

Si presenta algún efecto secundario grave, deje de tomar Tafinlar® y Mekinist® y dígaselo al médico de inmediato.

Consulte los posibles efectos secundarios en el prospecto para el paciente de Mekinist®.

Eventos adversos muy frecuentes: puede afectar a más de 1 cada 10 personas

- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones como signos de bajo nivel de un tipo de células blancas (signos de neutropenia).
- Dolores de cabeza, mareo o debilidad; tos con sangre o coágulos; vómitos que contienen sangre o vómitos que parecen «granos de café»; sangrado por la nariz; heces rojas o negras (signos de hemorragia).
- Hinchazón generalizada (edema incluye edema generalizada o periférica)



- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (signos de leucopenia).
- Cansancio, confusión, contracciones musculares, convulsiones (hiponatremia).

Eventos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 cada 10 personas

- Dolor en el pecho, falta súbita de aliento, dificultad para respirar, dolor en las piernas (con o sin hinchazón), brazos o piernas fríos y pálidos; pueden ser signos de que hay un coágulo sanguíneo en las venas del brazo o la pierna, en el pulmón o en otras partes del cuerpo.
- Hemorragias o hematomas de aparición espontánea (signos de trombocitopenia).
- Sed, poca producción de orina, pérdida de peso, piel seca y ruborizada, irritabilidad signos de escasez de líquidos en el organismo (signos de deshidratación).
- Disminución de la visión (signo de disfunción visual).
- Sensación de destellos luminosos, disminución de la visión (signos de desprendimiento de la retina).
- Latidos cardíacos lentos (signo de bradicardia).
- Dolor agudo de la parte superior del estómago (signos de pancreatitis aguda)
- Disminución de la producción de orina (signos de falla renal)
- Producción alta o baja de orina, mareos, confusión, náuseas como signos de riñón inflamado (nefritis túbulo intersticial)
- Destrucción anormal de tejido muscular que causa dolor, fiebre y una coloración marrón rojiza de la orina (signos de rabdomiólisis).
- Hinchazón del ojo por la pérdida de fluido lo cual causa visión borrosa (signos de corioretinopatía)

Eventos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Fatiga, sensación de plenitud o distensión abdominal, palpitaciones, disminución del apetito, náuseas, reducción de la capacidad de hacer ejercicio, falta de aliento, hinchazón (signos de disfunción del ventrículo izquierdo).
- Falta de aliento, dificultad para respirar estando acostado, hinchazón de los pies o las piernas como signos de que el músculo cardíaco no está bombeando como debería (signos de insuficiencia cardíaca).
- Tos, dificultad o dolor al respirar, pitos (sibilancias), dolor en el pecho al respirar, fiebre (signos de neumonitis).
- Inflamación del riñón (nefritis).
- Dolor de estómago severo, escalofríos, fiebre, náuseas y vómitos como signos de un agujero que se forma en todo el estómago, el intestino grueso o el intestino delgado (signos de perforación gastrointestinal).
- Calambres con diarrea con o sin sangre en las heces, dolor abdominal como signos de una inflamación del revestimiento interno del colon (colitis).

Otros efectos secundarios posibles adicionales cuando Tafinlar® es tomado con Mekinist®

A continuación, se enumeran otros efectos secundarios adicionales. Si estos efectos lo afectan mucho, dígaselo a su médico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apostado
IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT
Página 156 de 266



También referirse al prospecto de Mekinist® para posibles eventos adversos.

Efectos secundarios muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Dolor de garganta y nariz goteante (nasofaringitis)
- Infección del tracto urinario
- Hinchazón de las manos, tobillos o los pies (edema periférico)
- Dolor de estómago (dolor abdominal)
- Exantema, piel seca, picor, problemas parecidos al acné (dermatitis acneiforme)
- Piel seca
- Picazón (prurito)
- Engrosamiento de las capas externas de la piel (hiperqueratosis incluyendo también queratosis actínica, (piel gruesa escamosa y con costras) queratosis seborreica (crecimientos grasos en la piel, “pegado a la piel”), queratosis pilaris (bultos ásperos, ligeramente rojos en la piel más blanca y bultos marrones en la piel más oscura)
- Dolor de cabeza, mareo, signos de tensión arterial alta (hipertensión).
- Mareos
- Dolor de cabeza
- Constipación
- Piel enrojecida (eritema)
- Mareos, sensación de vahído (hipotensión)
- Sensación de debilidad y cansancio (astenia incluyendo malestar y fatiga)
- Cansancio, fatiga, piel pálida (anemia)
- Sequedad en la boca
- Cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en las articulaciones o músculos (síndrome pseudogripal)
- Sed excesiva, aumento de la producción de orina, orina oscura, aumento del apetito con pérdida de peso, piel seca y enrojecida, irritabilidad, como signos de un alto nivel de azúcar (glucosa) en la sangre (signos de hiperglucemia)

Es posible que durante el tratamiento con Tafinlar® usted presente también, como efectos secundarios, unos resultados anómalos en los análisis de sangre (muy frecuentes), los cuales pueden darle al médico información sobre el funcionamiento de algunas partes de su organismo, por ejemplo:

- Concentraciones altas de las enzimas siguientes:
 - Fosfatasa Alcalina sanguínea (FAL) (metabolismo de los huesos), alanina aminotransferasa (ALAT) o incremento de aspartato aminotransferasa (ASAT) (funcionamiento del hígado).

Efectos secundarios frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Inflamación de la piel causada por una infección (celulitis).
- Inflamación de los folículos pilosos que causa picazón (foliculitis).
- Trastornos en las uñas, como alteraciones del lecho, dolor, infección e inflamación de las cutículas (paroniquia).
- Erupción cutánea con ampollas llenas de pus (exantema pustuloso).
- Cansancio, fatiga, palidez (anemia).
- Visión borrosa, problemas de visión (visión borrosa)
- Cansancio, molestias en el pecho, sensación de vahído, dolor, palpitaciones (disminución de la fracción de eyección).



- Hinchazón dolorosa de brazos, piernas y otras partes del cuerpo (linfedema)
- Falta de aliento, dificultad para respirar (disnea).
- Úlceras bucales con inflamación de las encías (estomatitis).
- Sudores nocturnos
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis).
- Fisuras de la piel.
- Abultamientos sensibles o dolorosos bajo la superficie de la piel (paniculitis).
- Resultado anormal en el análisis de sangre como signos de fallas en la salud muscular (concentraciones altas de creatina kinasa en la sangre).
- Hinchazón de cara (edema facial)
- Dolor, úlceras en la boca, enrojecimiento e hinchazón de las vías respiratorias o del esófago (inflamación de las mucosas).

Es posible que durante el tratamiento con Tafinlar® usted presente también, como efectos secundarios, unos resultados anómalos en los análisis de sangre (frecuentes), los cuales pueden darle al médico información sobre el funcionamiento de algunas partes de su organismo, por ejemplo:

- Concentraciones altas de las enzimas siguientes:
 - γ -glutamyl-transferasa (GGT) (funcionamiento del hígado).

Efectos secundarios poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Hinchazón de los párpados e hinchazón alrededor de los ojos (edema periorbitario).
- Tos, dificultad para respirar, dolor al respirar (enfermedad pulmonar intersticial).

Si Usted nota cualquier efecto secundario no listado en este prospecto, por favor informe a su médico.

¿Cómo conservar Tafinlar®?

Conservar a menos de 30 °C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

Tafinlar® 50 mg: Envases conteniendo 28 cápsulas duras.

Tafinlar® 75 mg: Envases conteniendo 28 y 120 cápsulas duras.

**Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.452

®Marca Registrada

Elaborado en: Glaxo Operations UK limited - Ware, Inglaterra.

Acondicionado en: Glaxo Wellcome S.A - Burgos, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT

Farm Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Página 158 de 266



Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 06 Ago 2019
Tracking number: 2019-PSB/GLC-1070-s

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
IF-2019-89031991-APN-DGA#ANMAT
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-87941787 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.13 09:19:37 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.13 09:19:38 -03:00