



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

5267

BUENOS AIRES, **01 JUL 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004327-15-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TAFINLAR / DABRAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, DABRAFENIB 50 mg - 75 mg, aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Rp.
d |



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

5267

Que a fojas 192 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TAFINLAR / DABRAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, DABRAFENIB 50 mg - 75 mg, aprobada por Certificado Nº 57.452 y Disposición Nº 3796/14, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 31 a 46, 54 a 69 y 77 a 92, para los prospectos y de fojas 47 a 53, 70 a 76 y 93 a 99, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3796/14 los prospectos autorizados por las fojas 31 a 46 y la información para el paciente autorizada por las fojas 47 a 53, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

5267

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.452 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004327-15-8

DISPOSICIÓN N°

5267

Jfs


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Ry
J ✓



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....5267a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.452 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TAFINLAR / DABRAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, DABRAFENIB 50 mg - 75 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3796/14.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019348-13-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 3796/14.	Prospectos de fs. 31 a 46, 54 a 69 y 77 a 92, corresponde desglosar de fs. 31 a 46. Información para el paciente de fs. 47 a 53, 70 a 76 y 93 a 99, corresponde desglosar de fs. 47 a 53.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

RP
el 11/11/14



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.452 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de...**04 JUL 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-004327-15-8

DISPOSICIÓN N° **5267**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Rp
7

TAFINLAR®
DABRAFENIB 50 mg – 75 mg
 Cápsulas duras
 Venta bajo receta archivada

01 JUL 2015

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de **TAFINLAR®** 50 mg contiene: Dabrafenib mesilato micronizado 59,25 mg (equivalente a 50 mg de Dabrafenib); 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 88,88 mg (equivalente a 75 mg de Dabrafenib); 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: Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa, código ATC: L01XE23

INDICACIONES

Dabrafenib está indicado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 (Ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Mecanismo de acción**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Dabrafenib es un inhibidor de quinasas RAF. Las mutaciones oncogénicas en BRAF conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK. Las mutaciones BRAF se han identificado de manera muy frecuente en tipos de cáncer específicos, incluyendo aproximadamente el 50 % de los melanomas. La mutación BRAF observada con mayor frecuencia es la V600E que representa aproximadamente el 90 % de las mutaciones BRAF observadas en melanoma.

Los datos preclínicos generados en ensayos bioquímicos muestran que dabrafenib inhibe las quinasas BRAF con mutaciones activadas del codón 600 (Ver **Tabla 1**).

Tabla 1. Actividad inhibidora de dabrafenib contra quinasas RAF

Quinasa	Concentración inhibitoria 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Dabrafenib demostró supresión de la cascada farmacodinámica del biomarcador (ERK fosforilado), e inhibición del crecimiento celular de líneas celulares de melanoma con mutación BRAF V600 *in vitro*, y en modelos animales.

En sujetos con melanoma con mutación BRAF V600 positiva, la administración de dabrafenib provocó la inhibición de ERK fosforilado del tumor, respecto a la situación basal.

Determinación del estado de la mutación BRAF

Antes de empezar el tratamiento con dabrafenib, se debe confirmar que los pacientes tienen mutación positiva V600 de BRAF en el tumor, mediante la realización de un test validado. En los estudios clínicos Fase II y Fase III el screening para determinar la elegibilidad requería realizar un test para identificar la mutación BRAF V600, el cual se realizó mediante un ensayo de detección de mutación BRAF que se llevó a cabo en las muestras más recientes de tumor disponibles.

Los tumores primarios o tumores metastásicos fueron analizados mediante un ensayo de uso

exclusivo en investigación (IUO).

El IUO es un ensayo de identificación de un alelo específico mediante la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) realizado sobre ADN extraído de tejido tumoral fijado con formalina y embebido en parafina (FFPE). Esta prueba ha sido especialmente diseñada para diferenciar las mutaciones V600E y V600K. Solamente aquellos sujetos con mutación positiva BRAF V600E o V600K fueron candidatos a participar en el estudio.

Posteriormente, todas las muestras de pacientes fueron testeadas nuevamente utilizando el ensayo validado bioMerieux (bMx) THxID BRAF, que posee CE marcado. El ensayo bMx THxID BRAF es un ensayo de identificación de un alelo específico de PCR realizado sobre ADN extraído de tejido tumoral en FFPE. Este ensayo se diseñó para detectar con mayor sensibilidad las mutaciones BRAF V600E y V600K (menos de un 5 % de secuencias V600E y V600K, sobre un panel de secuencias de tipo nativo a partir de ADN extraído de un tejido tumoral en FFPE). Los análisis de secuenciación retrospectivos y bidireccionales realizados por el método Sanger en estudios clínicos y preclínicos, han demostrado que el ensayo también detecta las mutaciones menos frecuentes BRAF V600D y V600E/K601E con menor sensibilidad. De las muestras procedentes de estudios preclínicos y clínicos (n=876) que presentaron mutación positiva por el test THxID BRAF y que posteriormente fueron secuenciadas utilizando el método de referencia, la especificidad del ensayo fue del 94 %.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de dabrafenib en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico o irreseccable con mutación BRAF V600 positiva, fue evaluada en 3 estudios (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], y BRF113710 [BREAK-2]) que incluyeron pacientes con mutaciones BRAF V600E y/o V600K. El número total de sujetos incluidos en estos estudios fue de 402 sujetos con mutación BRAF V600E y 49 sujetos con mutación BRAF V600K. Los pacientes con melanoma provocado por mutaciones BRAF diferentes a V600E fueron excluidos del estudio clínico confirmatorio y en relación a los pacientes con mutación V600K en estudios de un solo brazo, la actividad parece ser menor en estos tumores que en tumores V600E.

No se dispone de datos de pacientes que tuviesen melanoma con mutaciones BRAF V600 diferentes a V600E y V600K. No se ha investigado la eficacia de dabrafenib en sujetos previamente tratados con un inhibidor de tirosina quinasa.

Pacientes no tratados previamente (resultados del estudio Fase III [BREAK-3])

La eficacia y seguridad de dabrafenib fue evaluada en un estudio Fase III aleatorizado, abierto, donde se comparaba dabrafenib frente a dacarbazina (DTIC) en pacientes con melanoma avanzado (Estadio III no reseccable) o metastásico (Estadio IV) con mutación BRAF V600E positiva, no tratados previamente. Los pacientes con melanoma provocado por mutaciones BRAF distintas a V600E fueron excluidos.

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la eficacia de dabrafenib frente a DTIC con respecto a la Sobrevida Libre de Progresión (SLP) mediante la evaluación del investigador. A los pacientes de la rama de DTIC, tras confirmación de progresión inicial de enfermedad mediante radiografía independiente, se les permitió cambiar de rama para recibir tratamiento con dabrafenib. Las características basales entre ambos grupos de tratamiento fueron equilibradas. El 60 % de los pacientes eran varones y el 99,6 % eran caucásicos. La mediana de la edad fue de 52 años, con un 21 % de pacientes ≥ 65 años, el 98,4 % con estado ECOG de 0 ó 1, y el 97 % de los pacientes presentaban enfermedad metastásica.

En el análisis pre-específico con fecha de corte de datos al 19 de diciembre de 2011, se alcanzó una mejora significativa en la variable primaria SLP (HR=0,30; IC 95 % 0,18 - 0,51; $p < 0,0001$). En la **Tabla 2** se presenta un resumen de los resultados de eficacia procedentes del análisis primario y de los análisis post-hoc con un seguimiento adicional de 6 meses.

Los datos de sobrevida global de un análisis post-hoc basado en datos al 18 de diciembre de 2012 se muestran en la **Figura 1**.

Tabla 2: Eficacia en pacientes no tratados previamente (Estudio BREAK-3, 25 Junio 2012)

	Resultados a 19 de diciembre 2011		Resultados a 25 de junio de 2012	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
Sobrevida Libre de Progresión				
Mediana, meses (IC 95 %)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
HR (IC 95 %)	0,30 (0,18; 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) P < 0,0001	
Respuesta global^a				
% (IC 95 %)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Duración de la respuesta				
Mediana, meses (IC 95 %)	N=99 5,6 (4,8; NR)	N=12 NR (5,0; NR)	N=110 8,0 (6,6; 11,5)	N=15 7,6 (5,0; 9,7)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; DTIC: dacarbazina; HR: hazard ratio; NR: sin respuesta.

a. Definida como respuesta completa confirmada + respuesta parcial.

A fecha de corte del 25 de Junio 2012, treinta y cinco sujetos (55,6 %) de los 63 aleatorizados para recibir DTIC cambiaron de rama para recibir dabrafenib. El 63 % de los sujetos aleatorizados para recibir dabrafenib y el 79 % de los sujetos aleatorizados para recibir DTIC, progresaron o murieron. La mediana de la SLP después de cambiar de brazo de tratamiento fue de 4,4 meses.

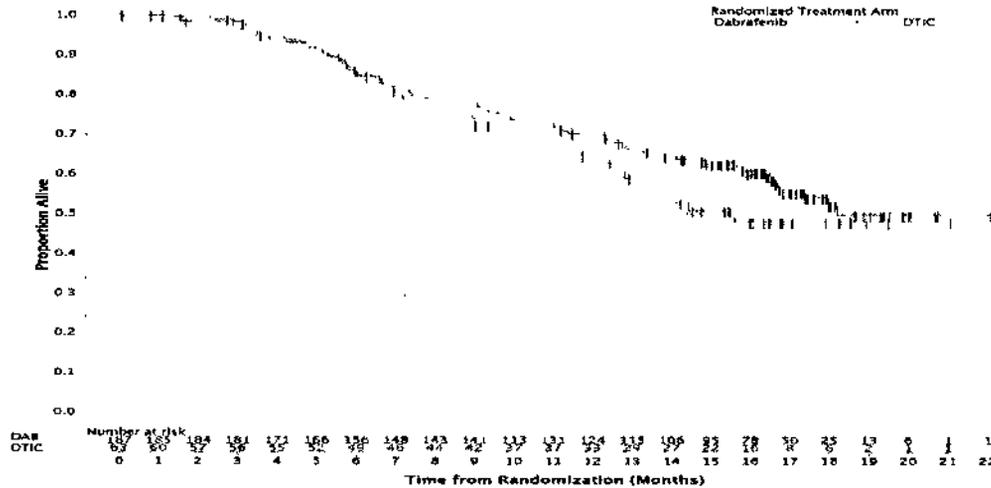
Tabla 3: Datos de supervivencia procedentes del análisis primario y análisis post-hoc.

Fecha de corte	Tratamiento	Número de muertes (%)	Hazard Ratio (IC 95%)
19 de diciembre 2011	DTIC	9 (14 %)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	dabrafenib	21 (11 %)	
25 de junio de 2012	DTIC	21 (33 %)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	dabrafenib	55 (29 %)	
18 de diciembre de 2012	DTIC	28 (44 %)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	dabrafenib	78 (42 %)	

^(a) Los pacientes no fueron censurados cuando se realizó el cruce.

Los datos de SG procedentes de un análisis post-hoc basado en los datos de corte de fecha al 18 de diciembre de 2012, mostraron una tasa de SG de 12 meses del 63 % y el 70 % para DTIC y dabrafenib respectivamente.

Figura 1: Curvas Kaplan-Meier de Supervivencia global (BREAK-3) (18 Diciembre 2012)



Pacientes con metástasis cerebrales (Resultados del estudio Fase II [BREAK-MB])

El estudio BREAK-MB es un estudio Fase II, abierto, multicéntrico, de 2 cohortes, diseñado para evaluar la respuesta intracraneal de dabrafenib en sujetos con melanoma metastático en el cerebro (Estadio IV) y con confirmación histológica de mutación BRAF positiva (V600E o V600K). Los sujetos fueron reclutados en la Cohorte A (sujetos que no habían recibido tratamiento local previo para metástasis cerebral) o en la Cohorte B (sujetos que habían recibido tratamiento local previo para metástasis cerebral).

La variable primaria del estudio fue la tasa de respuesta global intracraneal (OIRR) en la población de pacientes con mutación V600E, según la evaluación de los investigadores. En la **Tabla 4** se muestran los resultados según la evaluación del investigador de la OIRR confirmada y otros resultados de eficacia.

Tabla 4: Datos de la eficacia en pacientes con metástasis cerebrales (Estudio BREAK-MB)

Población de sujetos tratados				
	BRAF V600E (Primaria)		BRAF V600K	
	Cohorte A N=74	Cohorte B N=65	Cohorte A N=15	Cohorte B N=18
Tasa de respuesta global intracraneal, % (IC 95 %)^a				
	39 % (28,0; 51,2) P < 0,001 ^b	31 % (19,9; 43,4) P < 0,001 ^b	7 % (0,2; 31,9)	22 % (6,4; 47,6)
Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC 95 %)				
	N=29 4,6 (2,8; NR)	N=20 6,5 (4,6; 6,5)	N=1 2,9 (NR, NR)	N=4 3,8 (NR; NR)
Respuesta global, % (IC 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 95 %)				
	N=28 5,1 (3,7; NR)	N=20 4,6 (4,6; 6,5)	NA	N=5 3,1 (2,8; NR)
Sobrevida libre de progresión, mediana, meses (IC 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)

512 6 7

**Sobrevida global, mediana, meses (IC 95 %)**

Mediana, meses	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NR)
----------------	---------------	---------------	----------------	---------------

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NR: respuesta no alcanzada; NA: no aplicable

a – Respuesta confirmada.

b –Este estudio fue diseñado para apoyar o rechazar la hipótesis nula de OIRR $\leq 10\%$ (basada en resultados históricos) a favor de la hipótesis alternativa de OIRR $\geq 30\%$ en sujetos con mutación BRAF V600E positiva.

Pacientes que no fueron tratados previamente o que progresaron por lo menos a un tratamiento sistémico previo (Resultados del estudio Fase II [BREAK-2])

El estudio BRF113710 (BREAK-2) fue un estudio multicéntrico, de una sola rama, donde se reclutaron 92 sujetos con melanoma metastásico (Estadio IV) con mutación BRAF V600E o V600K confirmada.

La evaluación del investigador confirmó una tasa de respuesta del 59 % (IC 95 %: 48,2; 70,3) en pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600E (n=76) y la mediana de duración de la respuesta fue de 5,2 meses (IC 95 %: 3,9; no calculada) en base a la mediana del periodo de seguimiento de 6,5 meses. En pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600K (n=16), la tasas de respuesta fue del 13 % (IC 95 %: 0,0; 28,7), con una mediana de duración de la respuesta de 5,3 meses (IC 95 %: 3,7; 6,8). A pesar de que los resultados son limitados debido al pequeño número de pacientes, la mediana de la SG parece ser consistente con los datos de pacientes con tumores BRAF V600E positivos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con dabrafenib en los diferentes grupos de la población pediátrica en melanoma (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**), para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

Farmacocinética

Absorción

Dabrafenib se absorbe por vía oral con una mediana de tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plásmática de 2 horas tras la administración de una dosis. La biodisponibilidad media absoluta de dabrafenib por vía oral es del 95 % (IC 90 %: 81; 110 %). La exposición a 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 única dosis, pero este incremento fue menor que el incremento proporcional de la dosis, tras la administración de dosis repetidas dos veces al día. Se observó una disminución de la exposición a dosis repetidas, probablemente debida a la inducción de su propio metabolismo. La tasa de acumulación media, AUC Día 18/ 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-t) y la concentración antes de la dosis (C_{τ}) fue de 1.478 ng/ml, 4.341 ng*hr/ml y 26 ng/ml, respectivamente.

La administración de dabrafenib con alimentos reduce la biodisponibilidad ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC disminuyen un 51 % y 31 % respectivamente) y retrasa la absorción de las cápsulas de dabrafenib al compararlo 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.

Dabrafenib es un sustrato de la glicoproteína-P humana (Pgp) y de BCRP murina *in vitro*. Sin embargo, estos transportadores tienen un impacto mínimo en la biodisponibilidad y eliminación de dabrafenib administrado por vía oral, y el riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con inhibidores de Pgp o BCRP es bajo. Dabrafenib no es un sustrato de los transportadores OATP1B1, OATP1B3 u OATP2B1 *in vitro*.

Ni dabrafenib ni sus 3 principales metabolitos demostraron ser inhibidores de Pgp *in vitro*.

Biotransformación

El metabolismo de dabrafenib está mediado principalmente por CYP2C8 y CYP3A4, para formar hidroxi-dabrafenib, el cual es oxidado posteriormente vía CYP3A4 para formar carboxi-dabrafenib. El carboxi-dabrafenib puede ser descarboxilado mediante un proceso no enzimático para formar desmetil-dabrafenib. El carboxi-dabrafenib se excreta por la bilis y la orina. El desmetil-dabrafenib se

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scarserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

puede formar también en el intestino y ser reabsorbido. El desmetil-dabrafenib se metaboliza mediante CYP3A4 en metabolitos oxidativos. La vida media terminal de hidroxi-dabrafenib es paralela a la del fármaco original con una vida media de 10 horas, mientras que los metabolitos carboxi-dabrafenib y desmetil-dabrafenib presentan vidas medias más largas (21-22 horas). Tras la administración de dosis repetidas, la media de metabolitos con respecto a los ratios del AUC del fármaco original fueron 0,9; 11 y 0,7 para hidroxi, carboxi y desmetil-dabrafenib, respectivamente. En base a la exposición, a la potencia relativa y a las propiedades farmacocinéticas, es probable que tanto hidroxi-dabrafenib como desmetil-dabrafenib contribuyan a la actividad clínica de dabrafenib, mientras que es poco probable que la actividad de carboxi-dabrafenib sea significativa.

Eliminación

La vida media terminal tras la administración intravenosa de una única microdosis es de 2,6 horas. La vida media terminal de dabrafenib tras la administración oral de una dosis única es de 8 horas debido a la absorción limitada durante la eliminación (flip-flop farmacocinética). El clearance plasmático tras la administración intravenosa es de 12 l/h.

Después de una dosis oral, la principal ruta de eliminación de dabrafenib es metabólica, mediada vía CYP3A4 y CYP2C8. Los productos de degradación relacionados con dabrafenib se excretan principalmente a través de las heces. El 71 % de la dosis se recupera en las heces en forma de metabolitos y sólo el 23 % en la orina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática:

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que niveles ligeramente elevados de bilirrubina y/o AST (según la clasificación del National Cancer Institute [NCI]) no afectaron significativamente al clearance de dabrafenib cuando se administra por vía oral. Además, la insuficiencia hepática leve, definida según los niveles de bilirrubina y AST, no provocó un efecto significativo en la concentración de metabolitos de dabrafenib en plasma. No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Debido a que el metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación de dabrafenib y sus metabolitos, la administración de dabrafenib se debe realizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (Ver **POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia renal

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la insuficiencia renal leve no afecta al clearance de dabrafenib cuando se administra por vía oral. Aunque los datos en insuficiencia renal moderada son limitados, estos pueden indicar que no existe un efecto clínico relevante. No hay datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal grave (Ver **POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético poblacional, la edad no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de dabrafenib. Tener una edad superior a 75 años, es un indicador significativo de las concentraciones plasmáticas de carboxi-dabrafenib y desmetil-dabrafenib, con exposiciones mayores del 40 % en sujetos ≥ 75 años, en comparación con sujetos < 75 años.

Peso corporal y género

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, se determinó que el género y el peso influyen el clearance de dabrafenib cuando se administra por vía oral. El peso también impactó sobre el volumen de distribución y la distribución del clearance de dabrafenib cuando se administra por vía oral. Estas diferencias farmacocinéticas no fueron consideradas clínicamente relevantes.

Raza

Los datos que hay son insuficientes para evaluar el posible efecto de la raza en la farmacocinética de dabrafenib.

Población pediátrica

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de dabrafenib en pacientes pediátricos.

POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con dabrafenib debe iniciarse y ser supervisado por un médico especializado en el uso de medicamentos antineoplásicos.



Antes de comenzar el tratamiento con dabrafenib, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor, confirmado por un test validado. No se ha establecido la eficacia y seguridad de dabrafenib en pacientes con melanoma BRAF de tipo nativo y por lo tanto dabrafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma BRAF de tipo nativo (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**).

Posología

La dosis recomendada de dabrafenib es de 150 mg (dos cápsulas de 75 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 300 mg). Dabrafenib se debe tomar al menos una hora antes o dos horas después de las comidas, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre ambas tomas. Dabrafenib se debe tomar a la misma hora todos los días para favorecer el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Duración del tratamiento

El tratamiento debe de continuar hasta que el paciente no obtenga beneficio clínico del tratamiento o cuando desarrolle una toxicidad intolerable (Ver **Tabla 6**).

Dosis olvidadas

Si olvida tomar una dosis, no debe volver a tomar el medicamento si quedan menos de 6 horas hasta la próxima toma.

Modificaciones de dosis

Se dispone de dos tipos de cápsulas con concentraciones de dabrafenib de 50 mg y 75 mg para poder ajustar de manera efectiva las modificaciones de dosis necesarias. El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción del tratamiento, la reducción de dosis o la suspensión del tratamiento (Ver **Tablas 5 y 6**).

No se recomienda realizar modificaciones o interrupciones del tratamiento por reacciones adversas de Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas (CCE) o nuevo melanoma primario (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

El tratamiento se debe interrumpir si la temperatura del paciente es $\geq 38,5$ °C. Se debe examinar a los pacientes en busca de 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 la **Tabla 5** y **Tabla 6** respectivamente. No se recomiendan ajustes posológicos de dosis menores de 50 mg dos veces al día.

Tabla 5: Reducciones de dosis recomendadas para 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 6: Esquema de modificaciones de dosis de dabrafenib en función de los Eventos Adversos (EA) de cualquier grado

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

* Grado de intensidad de eventos adversos clínicos según los criterios de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0

Cuando una reacción adversa individual se maneja de manera efectiva, se puede considerar realizar

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Claudia A. Scasserra
 CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
 APODERADA

d

un re-escalado de dosis, siguiendo las mismas pautas posológicas empleadas para las reducciones de dosis. La pauta posológica no debe exceder de 150 mg dos veces al día.

Pacientes No Caucásicos

No se ha establecido la eficacia y seguridad de dabrafenib en pacientes no caucásicos. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de la dosis inicial en pacientes > 65 años de edad.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia renal grave y no se ha podido determinar la posible necesidad de ajuste de dosis (Ver **Farmacocinética**). Dabrafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia hepática de moderada a grave y no se ha podido determinar la posible necesidad de ajuste de dosis (Ver **Farmacocinética**). 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 grave pueden presentar un aumento de la exposición. Dabrafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dabrafenib en niños y adolescentes (< 18 años de edad). No se dispone de datos clínicos. En los estudios de dabrafenib en animales jóvenes aparecieron efectos adversos, los cuales no fueron observados en animales adultos (Ver **CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD**).

Forma de administración

Las cápsulas se deben tragar enteras con agua. No se deben masticar o machacar y no se deben mezclar con alimentos o líquidos, debido a la inestabilidad química de dabrafenib.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No se ha establecido la eficacia y seguridad de dabrafenib en pacientes con melanoma BRAF de tipo nativo y por lo tanto, dabrafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma BRAF de tipo nativo (Ver **POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**)

Pirexia

En los estudios clínicos se han notificado episodios de fiebre. El 1 % de los pacientes de los estudios clínicos presentaron eventos febriles graves no infecciosos, definidos como fiebre acompañada de escalofríos graves, deshidratación, hipotensión y/o insuficiencia renal aguda de origen pre-renal en sujetos con una función renal normal (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). El inicio de estos eventos febriles graves no infecciosos se produjo principalmente durante el primer mes de tratamiento. Los pacientes con eventos febriles graves no infecciosos respondieron bien a las reducciones y/o interrupciones de dosis y a los cuidados complementarios.

El tratamiento con dabrafenib se debe interrumpir si la temperatura del pacientes es $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Se debe examinar a los pacientes en busca de signos y síntomas de infección. El tratamiento con dabrafenib se puede reiniciar cuando la fiebre remita mediante el uso profiláctico adecuado de antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol. Si la fiebre se asocia con otros signos o síntomas graves, se debe reiniciar el tratamiento con dabrafenib a una dosis reducida una vez que la fiebre remita y según la clínica del paciente (Ver **POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE)

Se han notificado casos de CCE (incluyendo aquellos clasificados como queratoacantomas o subtipos mixtos de queratoacantomas) en pacientes tratados con dabrafenib (Ver **REACCIONES**

ADVERSAS). Antes de empezar el tratamiento con dabrafenib, se recomienda realizar exámenes cutáneos para detectar CCE. Durante todo el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento las revisiones se realizarán mensualmente. Se debe monitorear a los pacientes durante un periodo de 6 meses tras la suspensión del tratamiento con dabrafenib o hasta el inicio de otra terapia antineoplásica.

Los casos de CCE se deben tratar mediante extirpación dermatológica y el tratamiento con dabrafenib se debe continuar sin ajustes de dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico si desarrollan nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario

En los estudios clínicos se han notificado casos de nuevos melanomas primarios. Estos casos fueron identificados durante los primeros 5 meses de tratamiento, y se trataron mediante extirpación sin la necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. Se deben monitorear las lesiones cutáneas tal y como se ha descrito anteriormente para casos de CCE.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria/recurrente

Los experimentos *in vitro* han demostrado señales de activación paradójica de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP-kinasa) en células BRAF nativas con mutaciones RAS, cuando fueron expuestas a inhibidores BRAF. Esto puede provocar un aumento del riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas relacionadas con la exposición a dabrafenib cuando existen mutaciones en RAS. Se han notificado casos de neoplasias malignas asociadas a mutaciones RAS en pacientes tratados con otro inhibidor de BRAF (leucemia mielomonocítica crónica y carcinoma no cutáneo de células escamosas en cabeza y cuello), así como en pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia (adenocarcinoma pancreático), y con dabrafenib en combinación con trametinib un inhibidor de MEK, trametinib (cáncer colorectal, cáncer de páncreas).

Antes de administrar dabrafenib a pacientes con un cáncer previo o concurrente, asociado a mutaciones RAS, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos.

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes se deben someter a exploraciones de cabeza y cuello, con inspección visual de la mucosa oral y palpación de los nódulos linfáticos, así como realizar un escaner por Tomografía Computada (TC) de tórax y abdomen. Durante el tratamiento, se debe monitorear a los pacientes según se indique clínicamente, incluyendo exploraciones de cabeza y cuello cada 3 meses y TC de tórax y abdomen cada 6 meses. Se recomienda realizar exploraciones anales y pélvicas (en mujeres) antes y al final del tratamiento o cuando se considere clínicamente necesario. Se debe realizar un recuento completo de células sanguíneas cuando esté indicado clínicamente.

Tras la suspensión del tratamiento con dabrafenib, se debe continuar el monitoreo de neoplasias no cutáneas secundarias/recurrentes durante 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico. Cualquier resultado anómalo debe ser tratado de acuerdo a la práctica clínica.

Insuficiencia renal

Se han identificado casos de insuficiencia renal en <1 % de los pacientes tratados con dabrafenib. Los casos observados estuvieron asociados generalmente a pirexia y deshidratación, y respondieron bien a interrupciones de dosis y medidas generales complementarias. Se ha notificado nefritis granulomatosa (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe monitorear periódicamente los niveles de creatinina en suero de los pacientes mientras estén recibiendo tratamiento. Si se producen aumentos de los niveles de creatinina, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con dabrafenib cuando sea apropiado clínicamente. No se ha estudiado el uso de dabrafenib en pacientes con insuficiencia renal (definida por niveles de creatinina > 1,5 x LSN), por lo tanto, se debe utilizar con precaución en este grupo de pacientes (Ver **Farmacocinética**).

Uveítis

Se han notificado reacciones oftalmológicas, incluyendo uveítis e iritis. Se debe monitorear a los pacientes de manera rutinaria durante el tratamiento, para detectar signos y síntomas oculares (del tipo cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular).

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis en <1 % de los sujetos tratados con dabrafenib. Uno de los eventos ocurrió en el primer día de tratamiento y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. Se debe investigar cuanto antes la aparición de dolor abdominal inexplicable y realizar un análisis de amilasa y lipasa en suero. Se debe monitorear detenidamente a los pacientes que reinicien el tratamiento con dabrafenib tras un episodio de pancreatitis.

Prolongación del intervalo QT

El peor caso de prolongación del intervalo QTc fue de > 60 milisegundos (mseg), que fue observado en el 3 % de los sujetos tratados con dabrafenib (Un caso > 500 mseg integrado en la población de seguridad). No se recomienda el tratamiento con dabrafenib en pacientes con anomalías electrolíticas no corregibles (incluyendo magnesio), síndrome de QT largo, o que estén tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Se debe monitorear el electrocardiograma (ECG) y los electrolitos de todos los pacientes, antes del tratamiento con dabrafenib, tras un mes de tratamiento y después de realizar modificaciones de la pauta posológica. Se recomienda, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, llevar a cabo un monitoreo del ECG y los electrolitos una vez al mes durante los 3 primeros meses de tratamiento, y a partir de entonces con una frecuencia de 3 meses o con mayor frecuencia, según se requiera clínicamente. No se recomienda iniciar el tratamiento con dabrafenib en pacientes con QTc > 500 mseg. Si durante el tratamiento con dabrafenib el intervalo QTc sobrepasa los 500 mseg, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento, corregir las alteraciones electrolíticas (incluyendo magnesio) y controlar los factores de riesgo cardiaco que prolongan el intervalo QT (por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias). El tratamiento se debe reiniciar cuando el intervalo QT descienda por debajo de 500 mseg y a dosis inferiores a las descritas en la Tabla 6. Se recomienda suspender permanentemente el tratamiento con dabrafenib si el intervalo QTc aumenta hasta alcanzar valores > 500 mseg y si se modifica en > 60 mseg con respecto a los valores previos al tratamiento.

Efectos de otros medicamentos sobre dabrafenib

Dabrafenib es un sustrato de CYP2C8 y CYP3A4. Siempre que sea posible, se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de estas enzimas, ya que estos agentes pueden disminuir la eficacia de dabrafenib (Ver **Interacciones**).

Siempre que sea posible, se debe evitar el uso concomitante con agentes que aumentan el pH gástrico, ya que pueden disminuir la biodisponibilidad de dabrafenib (Ver **Interacciones**).

Efectos de dabrafenib sobre otras sustancias

Dabrafenib es un inductor del metabolismo enzimático que puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos que se utilizan de forma habitual (Ver **Interacciones**). Es importante realizar una revisión de medicamentos que usa el paciente cuando se inicia el tratamiento con dabrafenib. Se debe evitar el uso concomitante de dabrafenib con medicamentos que son sustratos sensibles a ciertas enzimas metabolizadoras o transportadoras (Ver **Interacciones**), si no puede realizarse un monitoreo de la eficacia y de los ajustes de la dosis.

La administración concomitante de dabrafenib con warfarina puede provocar una disminución de la exposición a warfarina. Se debe tener precaución y se recomienda un mayor control del INR (International Normalized Ratio) cuando se utilice dabrafenib de forma concomitante con warfarina y cuando se suspenda el tratamiento de dabrafenib (Ver **Interacciones**).

La administración concomitante de dabrafenib con digoxina puede provocar una disminución de la exposición a digoxina. Se debe tener precaución y se recomienda un mayor monitoreo cuando digoxina (un transportador de sustrato) se use simultáneamente con dabrafenib y cuando se suspenda el tratamiento de dabrafenib (Ver **Interacciones**).

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre dabrafenib

Dabrafenib es un sustrato de las enzimas metabólicas CYP2C8 y CYP3A4, mientras que los metabolitos activos, hidroxidabrafenib y desmetildabrafenib son sustratos de CYP3A4. Los medicamentos que actúan como inhibidores o inductores potentes de CYP2C8 o CYP3A4, tienden a aumentar o disminuir las concentraciones de dabrafenib, respectivamente. Por ello, y si es posible, durante el tratamiento con dabrafenib se debe considerar la administración de agentes alternativos. Se debe tener precaución cuando se administren inhibidores potentes (por ejemplo, ketoconazol, gemfibrozilo, nefazodona, claritromicina, ritonavir, saquinavir, telitromicina, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir) con dabrafenib. Se debe evitar la coadministración de dabrafenib con inductores potentes de CYP2C8 o CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

La administración de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4) una vez al día, con 75 mg de dabrafenib dos veces al día, produjo un incremento en el AUC de dabrafenib del 71%, y un incremento en la C_{máx} de dabrafenib del 33%, en relación con la administración de 75 mg de dabrafenib dos veces al día en monoterapia. La administración concomitante produjo un incremento del AUC de hidroxidabrafenib y desmetildabrafenib (incrementos del 82% y del 68% respectivamente). Se observó una disminución en el AC de carboxidabrafenib de un 16%.

La administración de 600 mg de gemfibrozilo (un inhibidor de CYP2C8), dos veces al día, con 75 mg de dabrafenib dos veces al día, produjo un incremento en el AUC de dabrafenib del 47%, pero no alteró la $C_{m\acute{a}x}$ de dabrafenib, en relación con la administración de 75 mg de dabrafenib dos veces al día en monoterapia. Gemfibrozilo no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la exposición sistémica de los metabolitos de dabrafenib ($\leq 13\%$).

La solubilidad de dabrafenib es pH dependiente con disminuciones de la solubilidad cuanto mayor sea el pH. Los medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones, que inhiben la secreción gástrica elevando el pH gástrico, pueden disminuir la solubilidad de dabrafenib y reducir su biodisponibilidad. No se ha llevado a cabo ningún estudio clínico para evaluar el efecto del pH en la farmacocinética de dabrafenib. Debido al riesgo teórico de que los agentes que elevan el pH puedan disminuir la biodisponibilidad oral y la exposición a dabrafenib, se debe evitar en la medida de lo posible el uso de medicamentos que aumenten el pH gástrico durante el tratamiento con dabrafenib.

Efectos de dabrafenib sobre otros medicamentos

Dabrafenib es un inductor enzimático que incrementa la síntesis de enzimas que metabolizan medicamentos entre las que se incluyen CYP3A4, CYP2Cs y CYP2B6. También puede incrementar la síntesis de transportadores. Este efecto provoca una reducción de los niveles plasmáticos de medicamentos metabolizados por estas enzimas, y puede afectar a algunos medicamentos transportados. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede provocar una pérdida o una reducción del efecto clínico de estos medicamentos. Existe también el riesgo de un aumento en la formación de metabolitos activos de estos medicamentos. Entre las enzimas que pueden ser inducidas se incluyen CYP3A presente en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y UGTs (enzimas glucurónido conjugadas). El transportador de proteína Pgp puede también ser inducido al igual que otros transportadores, por ejemplo MRP-2, BCRP y OATP1B1/1B3. *In vitro*, dabrafenib produce incrementos en CYP2B6 y CYP3A4 de manera dosis dependiente. En un estudio de interacción de fármacos, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de midazolam administrado por vía oral (un sustrato de CYP3A4) disminuyó un 61 % y un 74 % respectivamente, al administrarlo junto con dosis repetidas de dabrafenib, usando una formulación con menor biodisponibilidad que la formulación de dabrafenib.

La administración de 150 mg de dabrafenib dos veces al día con warfarina, produjo una disminución en el ABC de S-warfarina y R-warfarina de un 37% y un 33% respectivamente, en comparación con la administración de warfarina en monoterapia. La $C_{m\acute{a}x}$ de S-warfarina y R-warfarina, se incrementó un 18% y un 19%, respectivamente.

Es posible que existan interacciones con muchos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o por transporte activo. Estos medicamentos se deben evitar o se deben utilizar con precaución, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y si los ajustes de dosis no se pueden realizar con facilidad en función de la eficacia o las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de daño hepático tras la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados de forma concomitante con inductores enzimáticos.

Se espera que el número de medicamentos afectados sea grande, aunque la magnitud de la interacción puede variar. Entre el grupo de medicamentos que pueden verse afectados se incluyen los siguientes, pero no están limitados sólo a estos:

- Analgésicos (p. ej. fentanilo, metadona)
- Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina)
- Medicamentos anticancerígenos (p. ej. cabazitaxel)
- Anticoagulantes (p. ej. acenocumarol, warfarina (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**))
- Antiepilépticos (p. ej. carbamazepina, fenitoina, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej. haloperidol)
- Bloqueantes de canales de calcio (p. ej. diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardiacos (p. ej. digoxina, Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)
- Corticosteroides (p. ej. dexametasona, metilprednisolona)
- Antivirales para el VIH (p. ej. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)
- Anticonceptivos hormonales (Ver **Fertilidad, embarazo y lactancia**)
- Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunosupresores (p. ej. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina)

Es probable que el inicio de la inducción ocurra después de 3 días de tratamiento repetido con dabrafenib. Cuando se suspende el tratamiento con dabrafenib la inducción es contrarrestada de forma gradual, pudiendo incrementarse las concentraciones susceptibles de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, UDP glucuronosil transferasa (UGT) y los transportadores de sustratos; por ello, los pacientes deben ser monitoreados en caso de toxicidad y la pauta posológica de estos medicamentos debe ser ajustada.

In vitro, dabrafenib es un inhibidor del mecanismo de CYP3A4. Por lo tanto, durante los primeros días de tratamiento se pueden observar inhibición transitoria de CYP3A4.

Efectos de dabrafenib sobre los sistemas transportadores de sustancias

Dabrafenib es un inhibidor *in vitro* del polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP1B1 y OATP1B3), por lo tanto la relevancia clínica no se puede descartar. Se recomienda precaución cuando se administren conjuntamente dabrafenib y sustratos de OATB1B1 y OATP1B3, como las estatinas.

Aunque dabrafenib y sus metabolitos, hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib y desmetildabrafenib, son inhibidores del transportador de aniones orgánicos humanos OAT1 y OAT3 *in vitro*, el riesgo de interacciones entre medicamentos es mínimo basándose en la exposición clínica. Dabrafenib y desmetildabrafenib también demostraron ser inhibidores moderados de la proteína humana de resistencia al cáncer de mama (BCRP); sin embargo, basándose en la exposición clínica, el riesgo de interacción entre medicamentos es mínimo.

Efectos de los alimentos sobre dabrafenib

Los pacientes deben de tomar dabrafenib al menos una hora antes o dos horas después de las comidas debido al efecto de los alimentos sobre la absorción de dabrafenib (Ver **Farmacocinética**).

Población pediátrica

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil /Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante las 4 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento.

Dabrafenib puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe utilizar otro método anticonceptivo alternativo (Ver **Interacciones**).

Embarazo

No hay datos relativos al uso de dabrafenib en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad en la reproducción y toxicidades en el desarrollo embrionario, incluyendo efectos teratogénicos (Ver **CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD**). No se debe administrar dabrafenib a mujeres embarazadas a no ser que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con dabrafenib, se le debe informar del posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si dabrafenib se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, no se puede descartar la existencia de riesgo para los lactantes. Se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o suspender el tratamiento con dabrafenib, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos en seres humanos. En animales, se ha observado que dabrafenib puede afectar a la fertilidad de machos y hembras como un efecto adverso sobre los órganos reproductores masculinos y femeninos. Se debe informar a los pacientes masculinos del posible riesgo de deterioro de la espermatogénesis, que puede ser irreversible.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de dabrafenib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. A la hora de considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas, se deben tener en cuenta tanto el estado clínico del paciente como el perfil de reacciones adversas de dabrafenib. Los pacientes deberán ser conscientes de la posibilidad de padecer fatiga o problemas oculares que afectan a estas actividades.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con dabrafenib. Los test *in vitro* realizados en bacterias y cultivos celulares de mamíferos y el ensayo *in vivo* en micronúcleos de roedores, mostraron que dabrafenib no fue mutagénico o clastogénico.

En los estudios combinados de fertilidad femenina, estudios en embriones tempranos y de desarrollo embrionofetal en ratas, el número de cuerpos lúteos en el ovario se redujo en las hembras preñadas a dosis de 300 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en humanos en relación al AUC), pero no hubo efectos en el ciclo estral, en el apareamiento, ni en los índices de fertilidad.

Con dosis de 300 mg/kg/día se observó toxicidad en el desarrollo incluyendo muerte embrionaria y defectos en el septo ventricular, y a dosis ≥ 20 mg/kg/día ($\geq 0,5$ veces la exposición clínica en humanos en relación al AUC) se observó retraso en el desarrollo esquelético y reducción de peso corporal fetal.

No se han realizado estudios de fertilidad en machos con dabrafenib. Sin embargo, en estudios a dosis repetidas en ratas y perros, se observó degeneración/depleción testicular ($\geq 0,2$ veces la exposición clínica en humanos en relación al AUC). Los cambios testiculares en ratas y perros siguieron presentes durante un periodo de recuperación de 4 semanas (Ver **Fertilidad, embarazo y lactancia**).

En perros, se observaron efectos cardiovasculares, incluyendo degeneración/necrosis de la arteria coronaria y/o hemorragia, hipertrofia/hemorragia de la válvula auriculo-ventricular cardiaca y proliferación fibrovascular auricular (≥ 2 veces la exposición clínica en relación al AUC). En ratones se observó inflamación focal arterial/perivascular en varios tejidos, y en ratas, se observó un incremento de la incidencia de la degeneración arterial hepática y degeneración cardiomiocítica espontánea con inflamación (cardiomiopatía espontánea) ($\geq 0,5$ y $0,6$ veces la exposición clínica en ratas y ratones, respectivamente). En ratones se observaron efectos hepáticos, incluyendo necrosis hepatocelular e inflamación ($\geq 0,6$ veces la exposición clínica). En algunos perros se observó inflamación bronco-alveolar en los pulmones a dosis ≥ 20 mg/kg/día (≥ 9 veces la exposición clínica en humanos en relación al AUC) y fue asociada con respiración poco profunda y/o entrecortada.

Se han observados efectos hematológicos reversibles en perros y ratas a las que se administró dabrafenib. En estudios en perros y ratas de hasta 13 semanas de duración, se observó una disminución en el recuento de reticulocitos y/o glóbulos rojos (≥ 10 y $1,4$ veces la exposición clínica, respectivamente).

En estudios de toxicidad en ratas jóvenes se observaron efectos en el crecimiento (huesos largos de menor longitud), toxicidad renal (depósitos tubulares, aumento de la incidencia de quistes corticales y basofilia tubular e incrementos reversibles en las concentraciones de urea y/o creatinina), toxicidad testicular (degeneración y dilatación tubular) y apertura temprana de la vagina (sin efectos asociados sobre el peso de los ovarios o cambios morfológicos en el tejido reproductor femenino).

En un ensayo *in vitro* realizado en fibroblastos de ratón 3T3 mediante el método Neutral Red Uptake (NRU), dabrafenib fue fototóxico.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad se basa en los datos procedentes de cinco estudios clínicos en monoterapia e incluyen 578 pacientes con melanoma. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 15 %) notificadas con dabrafenib fueron, hiperqueratosis, cefalea, pirexia, artralgia, fatiga, náusea, papiloma, alopecia, erupción cutánea y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que fueron notificadas se enumeran bajo la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por nivel de gravedad. La siguiente clasificación se ha utilizado para ordenarlas por frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

No conocida: (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles)

Tabla 7: Reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos en melanoma



5267

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Muy frecuentes	Papiloma
	Frecuentes	Carcinoma cutáneo de células escamosas
	Frecuentes	Queratosis seborreica
	Frecuentes	Acrocordón
	Frecuentes	Carcinoma de células basales
	Poco frecuentes	Nuevo melanoma primario
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Poco frecuentes	Paniculitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Hipofosfatemia
	Frecuentes	Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Uveitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náusea
	Muy frecuentes	Vómitos
	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Estreñimiento
	Poco frecuentes	Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Hiperqueratosis
	Muy frecuentes	Alopecia
	Muy frecuentes	Erupción cutánea
	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
	Frecuentes	Piel seca
	Frecuentes	Prurito
	Frecuentes	Queratosis actínica
	Frecuentes	Lesión en la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Eritema
	Muy frecuentes	Artralgia
	Muy frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Poco frecuentes	Fallo renal, fallo renal agudo
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Nefritis
	Poco frecuentes	Nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia
	Muy frecuentes	Fatiga
	Muy frecuentes	Escalofríos
	Muy frecuentes	Astenia
	Frecuentes	Enfermedad parecida a la gripe
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Disminución de la FEVI
	Poco frecuentes	Prolongación intervalo QT

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
Pirexia

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA

d

En los estudios clínicos se han notificado episodios de fiebre. El 1 % de los pacientes de los estudios clínicos presentaron eventos febriles graves no infecciosos, identificados como fiebre acompañada de escalofríos graves, deshidratación, hipotensión y/o insuficiencia renal aguda de origen pre-renal en sujetos con una función renal basal normal. El inicio de estos eventos febriles graves no infecciosos se produjo principalmente durante el primer mes de tratamiento. Los pacientes con eventos febriles graves no infecciosos respondieron bien a las reducciones y/o interrupciones de dosis y a los cuidados complementarios (Ver **POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE)

En el 9 % de los pacientes tratados con dabrafenib aparecieron casos de carcinoma cutáneo de células escamosas (incluyendo aquellos clasificados como queratoacantomas o subtipos mixtos de queratoacantomas). Aproximadamente el 70 % de los eventos se produjo durante las primeras 12 semanas de tratamiento, con una mediana del tiempo de aparición de 8 semanas. El 96 % de los pacientes que desarrollaron CCE continuaron el tratamiento sin modificaciones de la pauta posológica.

Nuevo melanoma primario

En los estudios clínicos con dabrafenib se han notificado casos de nuevos melanomas primarios. Estos casos fueron tratados mediante extirpación y no fueron necesarias modificaciones del tratamiento (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Neoplasia maligna no cutánea

La activación de la señalización de MAP-kinasa en células BRAF nativas que fueron expuestas a inhibidores BRAF, incluyendo aquellas con mutaciones RAS, puede conducir a un aumento de riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Se han visto casos de neoplasias malignas en pacientes tratados con dabrafenib, provocados por mutaciones RAS. Se debe monitorear a los pacientes en función de la clínica.

Prolongación intervalo QT

Un sujeto integrado en la población de seguridad experimentó una prolongación QTcB > 500 msec y solamente el 3 % experimentó el peor caso de prolongación QTc de > 60 msec.

Disminución de la FEVI

Se han notificado casos de disminución de la FEVI en el 1 % de los pacientes, siendo en la mayoría de los casos asintomática y reversible. Los pacientes con FEVI por debajo del límite inferior normal no fueron incluidos en los estudios clínicos con dabrafenib.

Artralgia

Los casos de artralgia notificados en los estudios clínicos han sido muy frecuentes (25 %), aunque estos fueron principalmente clasificados de gravedad Grado 1 y 2, siendo poco frecuentes los casos de Grado 3 (< 1 %), y no se notificó ningún caso de Grado 4.

Hipofosfatemia

En los estudios clínicos con dabrafenib se han notificado muy frecuentemente casos de hipofosfatemia (7 %). Se debe tener en cuenta que aproximadamente la mitad de estos casos (4 %) presentaron una gravedad de Grado 3.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis en sujetos tratados con dabrafenib. Se debe investigar cuanto antes la aparición de dolor abdominal de origen desconocido y realizar un análisis de amilasa y lipasa séricas. Se debe monitorear detenidamente a los pacientes que reinicien el tratamiento con dabrafenib tras un episodio de pancreatitis (Ver **Farmacocinética**).

Fallo renal

Los casos de fallo renal debidos a pirexia asociada a azotemia prerrenal o a nefritis granulomatosa fueron poco frecuentes.

Sin embargo, no se han estudiado los efectos de dabrafenib en pacientes con insuficiencia renal (definida por niveles de creatinina > 1,5 x LSN). Se debe tener precaución en estos pacientes (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Poblaciones especiales

d

Pacientes de avanzada edad

Del número total de pacientes incluidos en los estudios de dabrafenib (N = 578), el 22 % eran mayores de 65 años, y un 6 % eran mayores de 75 años. En comparación con sujetos más jóvenes (< 65 años), hubo un mayor número de pacientes \geq 65 años que presentaron reacciones adversas que condujeron a reducciones de dosis (22 % vs 12 %) o interrupciones (39 % vs 27 %). Además, los pacientes de mayor edad experimentaron más reacciones adversas graves en comparación con los pacientes jóvenes (41 % vs 22 %). No se encontraron diferencias globales de eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

"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".

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe un tratamiento específico para tratar la sobredosis de dabrafenib. Si se produce una sobredosis, el paciente debe ser tratado con medidas complementarias y un apropiado monitoreo según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Opcionalmente a otros centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

PRESENTACIONES

Cada envase contiene 28 cápsulas duras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Establecimiento elaborador a granel: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome, S.A., España.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - (011) 4725-8900.

EMA SmPC Marzo 2015

Fecha de última revisión: .../.../... Disposición N°.

Enfermedades a las que tiene que estar atento

Algunas personas que toman **TAFINLAR** desarrollan otras enfermedades que pueden ser graves. Necesita saber a qué signos y síntomas debe prestar atención mientras está tomando este medicamento. En esta sección, se mencionan brevemente algunos de estos síntomas (fiebre, cambios en la piel y problemas en los ojos), pero encontrará información más detallada en la sección 4, "Posibles reacciones adversas".

Fiebre (temperatura elevada)

- Este medicamento puede causar fiebre (Ver sección 4). Si mientras toma este medicamento **tiene fiebre, consulte inmediatamente con su médico.**

Cambios en la piel durante y después del tratamiento

- Su médico revisará su piel antes de empezar el tratamiento con este medicamento, y de forma regular mientras lo esté tomando.
- **Consulte a su médico inmediatamente** si nota cualquier cambio en su piel mientras esté tomando este medicamento o después del tratamiento (Ver sección 4).

Alteraciones en los ojos

- Su médico debe examinar sus ojos mientras esté tomando este medicamento.
- **Consulte a su médico inmediatamente** si tiene enrojecimiento e irritación de los ojos, visión borrosa, dolor en los ojos u otros cambios en la visión durante el tratamiento (Ver sección 4).

→ **Lea la información sobre la fiebre, los cambios en la piel y las alteraciones en los ojos en la sección 4 de este prospecto. Comunique a su médico si tiene alguno de estos signos o síntomas.**

Niños y adolescentes

Tafinlar no está recomendado en niños y adolescentes. No se conocen los efectos de **TAFINLAR** en personas menores de 18 años.

Toma de TAFINLAR con otros medicamentos

Antes de empezar el tratamiento, informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos adquiridos sin receta médica.

Algunos medicamentos pueden afectar la forma de actuar de Tafinlar, o hacer que sea más probable que tenga efectos adversos. Tafinlar también puede afectar la forma de actuar de otros medicamentos. Entre ellos se incluyen:

- **medicamentos para el control de la natalidad** (*anticonceptivos*) que contengan hormonas, como la píldora, las inyecciones o los parches
- warfarina y acenocumarol, medicamentos utilizados para hacer la **sangre más fluida**
- digoxina, utilizado para tratar **enfermedades del corazón**
- medicamentos para tratar **infecciones por hongos**, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol
- algunos bloqueantes de los canales de calcio, utilizados para tratar la **tensión arterial alta**, como diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina o verapamilo
- medicamentos para el tratamiento del **cáncer**, como cabazitaxel
- algunos medicamentos que **disminuyen la grasa (lipidos)** en sangre, como el gemfibrozilo
- algunos medicamentos para tratar ciertas **enfermedades psiquiátricas**, como haloperidol
- algunos **antibióticos**, como claritromicina, doxiciclina y telitromicina
- algunos medicamentos utilizados para la **tuberculosis**, como la rifampicina
- algunos medicamentos para reducir los niveles de **colesterol**, como atorvastatina y simvastatina
- algunos medicamentos **inmunosupresores**, como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus
- medicamentos que reducen la **acidez de estómago**, como omeprazol
- algunos medicamentos **antiinflamatorios**, como dexametasona y metilprednisolona
- algunos medicamentos para tratar el **VIH**, como ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir y atazanavir
- algunos medicamentos utilizados para el **alivio del dolor**, como fentanilo o metadona

- medicamentos para tratar convulsiones (**crisis epilépticas**), como fenitoína, fenobarbital, primidona, ácido valpróico o carbamacepina
- medicamentos **antidepresivos** como nefazodona y la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). **Consulte con su médico** si está tomando cualquiera de estos medicamentos (o si no está seguro). Su médico puede considerar ajustar su dosis.

Mantenga una lista con los medicamentos que este tomando para poder mostrársela a su médico.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se recomienda utilizar TAFINLAR® durante el embarazo.

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda utilizar **TAFINLAR®** durante el embarazo, ya que posiblemente podría dañar al feto.
- Si es mujer, y puede quedarse embarazada, debe utilizar un método de control de natalidad fiable mientras esté tomando **TAFINLAR®** y hasta 28 días después de haber terminado el tratamiento.
- Los métodos anticonceptivos que contienen hormonas (como la píldora, las inyecciones o los parches) pueden no ser tan eficaces cuando se está tomando **TAFINLAR®**. Por ello, mientras esté tomando este medicamento, necesita utilizar otro método anticonceptivo, como los preservativos para no quedarse embarazada. Consulte con su médico.
- Si se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, consulte con su médico inmediatamente.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **TAFINLAR®** comunicarse con la con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

No se recomienda utilizar Tafilnar durante la lactancia

Se desconoce si los componentes de este medicamento pueden pasar a la leche materna.

Si está en periodo de lactancia, o planea dar el pecho, debe indicárselo a su médico. Usted y su médico decidirán si toma este medicamento o dar el pecho.

Se recomienda a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con **TAFINLAR®** comunicarse con la con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Fertilidad – ambos, hombres y mujeres

Los estudios realizados en animales han demostrado que la sustancia activa dabrafenib puede reducir de forma permanente la capacidad de tener hijos. Se desconoce si este efecto se observaría también en humanos. Asimismo, los hombres que toman **TAFINLAR®** pueden ver reducido su recuento de espermatozoides mientras toman este medicamento. Su recuento de espermatozoides no volverá a niveles normales hasta que haya dejado de tomar este medicamento.

Antes de empezar el tratamiento con **TAFINLAR®**, consulte con su médico sobre las opciones para mejorar las oportunidades de tener hijos en el futuro.

Si tiene más preguntas sobre los efectos de este medicamento sobre el recuento de espermatozoides, pregunte a su médico.

Conducción y uso de máquinas

TAFINLAR® puede provocar efectos adversos que pueden afectar a su capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Evite conducir o utilizar máquinas si tiene problemas de visión o si se siente cansado o débil, o si siente que le falta energía.

La descripción de los efectos adversos puede encontrarse en las secciones 2 y 4 de este prospecto.

Si no está seguro, hable con su médico. Su capacidad para conducir y utilizar máquinas se puede ver afectada incluso por la propia enfermedad, los síntomas o el tratamiento.

3. Cómo tomar TAFINLAR®

Cuánto tomar

Tome siempre TAFINLAR[®] exactamente como se lo haya indicado su médico. En caso de duda pregunte a su médico.

La dosis recomendada de Tafilnar es de 2 cápsulas de 75 mg dos veces al día (lo que equivale a una dosis diaria de 300 mg).

Su médico decidirá si necesita tomar una dosis menor según los efectos adversos que tenga.

TAFINLAR[®] también está disponible en cápsulas de 50 mg para aquellos casos en los que se recomiende una reducción de la dosis.

No tome más TAFINLAR[®] del que le ha recomendado su médico, ya que podría aumentar el riesgo de tener reacciones adversas.

Cómo tomarlo

Tome las cápsulas enteras, con agua, una tras otra.

No mastique o rompa las cápsulas, ya que perderán su efecto.

Tome **TAFINLAR[®]** dos veces al día, con el estómago vacío. Es decir:

- una vez que haya tomado **TAFINLAR[®]**, debe esperar por **lo menos 1 hora** antes de comer
- o, si ha comido, debe esperar **por lo menos 2 horas** antes de tomar **TAFINLAR[®]**.

Tome **TAFINLAR[®]** por la mañana y por la noche, con una separación de unas 12 horas. Tome sus dosis de la mañana y de la noche a la misma hora del día, todos los días. Esto aumentará la probabilidad de que recuerde tomar las cápsulas.

No tome las dosis de la mañana y de la noche a la vez.

Si olvidó tomar TAFINLAR[®]

Si han transcurrido menos de 6 horas desde la hora habitual a la que debería haber tomado **TAFINLAR[®]**, tómelo tan pronto como se acuerde.

Si han transcurrido más de 6 horas desde la hora habitual a la que debería haber tomado **TAFINLAR[®]**, sátese esta dosis 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.

Si toma más TAFINLAR[®] del que debe

Si toma demasiadas cápsulas de **TAFINLAR[®]**, **contacte a su médico.** Si le es posible, enséñele el envase de **TAFINLAR[®]** con este prospecto.

Si interrumpe el tratamiento con TAFINLAR[®]

Tome **TAFINLAR[®]** durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No deje de usarlo a menos que su médico se lo recomiende.

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

4. Posibles reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones adversas graves

Fiebre (temperatura elevada)

Más de 1 de cada 10 personas que toman **TAFINLAR[®]** pueden tener fiebre. **Si tiene fiebre mientras esté tomando este medicamento (temperatura de 38,5 °C o más alta), consulte con su médico, inmediatamente.**

Le realizarán pruebas para saber si existen otras causas que puedan provocar la fiebre, y le administrarán un tratamiento.

En algunos casos, la gente que tiene fiebre puede tener bajadas de tensión y mareo. Si la fiebre es grave, su médico podría recomendarle que deje de tomar **TAFINLAR** mientras le tratan la fiebre con otros medicamentos. Una vez que la fiebre esté controlada, su médico le recomendará que comience a tomar **TAFINLAR** de nuevo.

Cambios en la piel

Si nota cualquier cambio en su piel mientras está tomando este medicamento, consulte con su médico tan pronto como le sea posible.

Hasta 1 de cada 10 personas que toman **TAFINLAR** pueden desarrollar un tipo diferente de cáncer de piel llamado *Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas (CCE)*. Otros, pueden desarrollar un tipo de cáncer llamado *Carcinoma Basocelular (CBC)*. Habitualmente, estos cambios sólo afectan a la piel de forma local y pueden ser eliminados con cirugía y continuar el tratamiento con **TAFINLAR** sin necesidad de interrumpirlo.

Algunas personas que toman **TAFINLAR** pueden notar que tienen nuevos melanomas. Estos melanomas son eliminados habitualmente mediante cirugía y podrían continuar el tratamiento con **TAFINLAR** sin necesidad de interrumpirlo.

Su médico examinará su piel antes de empezar el tratamiento con **TAFINLAR**. Posteriormente su médico examinará su piel mensualmente durante todo el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento. El motivo de estas revisiones es buscar lesiones cancerígenas nuevas.

Su médico también examinará su cabeza, cuello, boca, ganglios linfáticos y le realizarán regularmente un escáner (Tomografía Computada) de pecho y de la zona abdominal. También puede que le realicen análisis de sangre. Estas revisiones sirven para detectar si ha desarrollado otros cánceres, incluyendo *carcinoma de células escamosas*. Se recomienda que tanto al principio como al final del tratamiento se realice un examen genital (en mujeres) y anal.

Revise regularmente su piel mientras toma TAFINLAR

Si nota cualquiera de los siguientes:

- verrugas nuevas
- llagas en la piel o bultos enrojecidos que sangran o no se curan
- cambios en el tamaño o color de los lunares

→ **Consulte con su médico tan pronto como le sea posible** tanto si los síntomas aparecen por primera vez como si empeoran.

Alteraciones en los ojos

Hasta 1 de cada 100 personas que toman **TAFINLAR** pueden desarrollar una alteración en los ojos llamada uveítis, que si no se trata puede dañar su visión. La uveítis puede desarrollarse rápidamente, y los síntomas incluyen:

- enrojecimiento e irritación de los ojos
- visión borrosa
- dolor de ojos
- aumento en la sensibilidad a la luz
- manchas flotantes

Consulte con su médico inmediatamente si tiene cualquiera de estos síntomas.

Es muy importante que se ponga en contacto inmediatamente con su médico si desarrolla estos síntomas, especialmente si tiene dolor en los ojos y enrojecimiento que no mejoran rápidamente. En este caso, deberá acudir a un especialista (oftalmólogo) para que le realice un examen completo de los ojos.

Otros reacciones adversas

Además de los efectos adversos mencionados anteriormente, las personas que toman **TAFINLAR** pueden tener otros efectos adversos. Estos efectos adversos incluyen:

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

- engrosamiento de las capas externas de la piel
- efectos en la piel como erupción, crecimientos de la piel similares a verrugas, o enrojecimiento e inflamación de las palmas de las manos, dedos, y las plantas de los pies (ver "Cambios en la piel" en la sección 4)
- dolor de cabeza
- malestar (náusea), vómitos, diarrea
- disminución del apetito
- escalofríos
- sensación de debilidad
- falta de energía
- fiebre (ver "Fiebre (temperatura elevada) en la sección 4)
- dolor en las articulaciones, dolor muscular, o dolor en las manos o pies
- tos
- pérdida inusual del cabello o cabello fino.

Efectos adversos frecuentes que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- estreñimiento
- síntomas parecidos a los de la gripe
- niveles bajos de fósforo en la sangre, observados en los análisis de sangre
- aumento del azúcar (glucosa) en sangre, observado en análisis de sangre
- cambios en la forma en la que el corazón bombea la sangre
- efectos en la piel incluyendo parches de piel rugosos y con escamas, engrosamiento de la piel de color marrón o amarillento, acrocordones, piel seca, bultos de aspecto brillante, llagas abiertas, picor o enrojecimiento de la piel (ver "cambios en la piel" en la sección 4).

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

- inflamación de los ojos (uveítis, ver "Alteraciones en los ojos" en la sección 4)
- inflamación del páncreas (que causa dolor abdominal fuerte)
- inflamación de la capa grasa bajo la piel cuyos síntomas incluyen la aparición de nódulos en la piel
- reacción alérgica
- nuevo melanoma
- alteraciones en el riñón, fallo renal, observado en los análisis de sangre
- alteraciones en el ritmo cardíaco

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

- 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.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al 4725-8900.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777 - Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

5. Conservación de TAFINLAR®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco y el envase.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar a temperatura ambiente hasta 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma,

ayudará a proteger el medio ambiente.

5267



6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TAFINLAR®

-Cada cápsula dura de TAFINLAR® 50 mg contiene: Dabrafenib mesilato micronizado como principio activo. Los demás componentes del producto son: Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Dióxido de silicio coloidal; Cápsula de hipromelosa tamaño 2 Naranja Suecia^a.

-Cada cápsula dura de TAFINLAR® 75 mg contiene: Dabrafenib mesilato micronizado como principio activo. Los demás componentes del producto son: Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Dióxido de silicio coloidal; 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

Aspecto del producto

- Las cápsulas de Tafinlar 50 mg cápsulas duras, son de color rojo oscuro opaco .
- Las cápsulas de Tafinlar 75 mg cápsulas duras, son de color rosa oscuro opaco.

PRESENTACIONES

Cada envase puede contener 28 cápsulas duras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Establecimiento elaborador a granel: Glaxo Operations UK Limited, Ware, Inglaterra.

Establecimiento acondicionador primario y secundario: Glaxo Wellcome, S.A., España.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

EMA SmPC Marzo 2015

Fecha de última revisión: .../.../... Disposición N°.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
CO-DIRECTORA TÉCNICA M.P. 18464
APODERADA