



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº

9183

BUENOS AIRES,

12 AGO 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004644-16-4 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TAFINLAR / DABRAFENIB Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, DABRAFENIB MESILATO MICRONIZADO (equivalente a 50 mg de Dabrafenib) 59,25 mg - DABRAFENIB MESILATO MICRONIZADO (equivalente a 75 mg de Dabrafenib) 88,88 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

A

HP
MOA



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

DISPOSICIÓN N°

9 1 8 3

certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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 MESILATO MICRONIZADO (equivalente a 50 mg de Dabrafenib) 59,25 mg - DABRAFENIB MESILATO MICRONIZADO (equivalente a 75 mg de Dabrafenib) 88,88 mg, aprobada por Certificado N° 57.452 y Disposición N° 3796/14 propiedad de la firma

VP

✓

MCS



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

DISPOSICIÓN Nº **9 1 8 3**

NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 48 a 128, para los prospectos y de fojas 444 a 476, 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 48 a 74 y la información para el paciente autorizada por las fojas 444 a 454, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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 Nº 57.452 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 Nº 1-0047-0000-004644-16-4

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

9 1 8 3


Dr. ROBERTO LEÓN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VAP

MOA



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°...**9...18...3** a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.452 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS 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 MESILATO MICRONIZADO (equivalente a 50 mg de Dabrafenib) 59,25 mg - DABRAFENIB MESILATO MICRONIZADO (equivalente a 75 mg de Dabrafenib) 88,88 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° 5267/15.	Prospectos de fs. 48 a 128, corresponde desglosar de fs. 48 a 74. Información para el paciente de fs. 444 a 476, corresponde desglosar de fs. 444 a 454.-

✓

UP
MSA



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

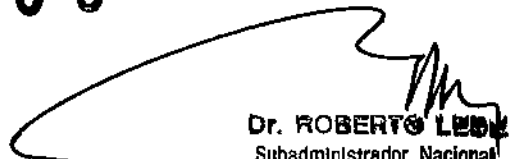
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 57.452 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de... **1.2 AGO 2016**

Expediente Nº 1-0047-0000-004644-16-4

DISPOSICIÓN Nº

9 1 8 3

Jfs


Dr. ROBERTO LEDEZMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP

MOA



918 ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TAFINLAR®
DABRAFENIB

Cápsulas duras
Venta bajo receta archivada

12 AGO 2016

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 secundarios
- Conservación de Tafinlar®
- Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tafinlar® y para qué se utiliza

Tafinlar® 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 se puede extirpar mediante cirugía.

El principio activo en Tafinlar® es *dabrafenib*.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

109



9183

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

Tafinlar® solo se puede utilizar para el tratamiento de melanomas con una alteración (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.

2. Antes de tomar Tafinlar®

Tenga especial cuidado con Tafinlar®

Es posible que el médico decida tratar el melanoma 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 problemas de corazón, como insuficiencia cardíaca o alteraciones del latido cardíaco.
- si tiene problemas oculares, como obstrucción de las venas que drenan el ojo (oclusión de las venas retinianas) o inflamación ocular que puede deberse a una acumulación de líquidos por obstrucción (coriorretinopatía).
- Si tienen problemas pulmonares o respiratorios, como dificultad para respirar acompañada a menudo por tos seca, falta de aliento y fatiga.

Esté atento para detectar signos y síntomas importantes

Algunas personas que toman Tafinlar® desarrollan otras enfermedades que pueden ser graves. Debe saber a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras esté tomando Tafinlar®.

Lea la información «Signos a los que debe prestar atención» que encontrará en el apartado 4 de este prospecto.

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.

MOA



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 la píldora, inyecciones o parches;
- warfarina, un anticoagulante;
- medicamentos para tratar infecciones por hongos, como el ketoconazol;
- algunos antibióticos, como claritromicina o rifampicina;
- algunos antiinflamatorios, como dexametasona;
- medicamentos para reducir las grasa (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;
- medicamentos para tratar la epilepsia, como fenitoína, y carbamazepina;
- la nefazodona, un antidepresivo;
- 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

Es importante tomar Tafinlar® con el estómago vacío porque los alimentos afectan al modo en que el organismo absorbe el medicamento. Tome Tafinlar® con un vaso entero de agua.

Debe tomar Tafinlar® al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida, es decir:

- Una vez que haya tomado Tafinlar®, espere al menos 1 hora antes de comer.
- O, si ha comido, espere al menos 2 horas antes de tomar Tafinlar®.

Embarazo y lactancia

No se recomienda Tafinlar® solo ni en combinación con trametinib durante el embarazo.

- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte al médico antes de utilizar este medicamento. Tafinlar® puede causar daños al feto.
- Si es una mujer con posibilidad de quedar embarazada debe utilizar un método anticonceptivo (para evitar el embarazo) fiable mientras esté tomando Tafinlar® y durante los 28 días posteriores a dejar de tomarlo, y durante al menos 4 meses tras la última dosis de trametinib, cuando lo tome en combinación con trametinib.



- Los métodos anticonceptivos hormonales (como la píldora, las inyecciones o los parches) pueden no ser tan eficaces mientras esté tomando Tafinlar®. Por ello, debe utilizar otro método anticonceptivo fiable, como los preservativos, para no quedarse embarazada mientras toma Tafinlar®. Consulte al médico.
- Si se queda embarazada mientras está tomando Tafinlar®, informe al médico inmediatamente.

No se recomienda utilizar Tafinlar® durante la lactancia.

Se desconoce si los componentes de Tafinlar® pueden pasar a la leche materna.

Si está en periodo de lactancia o tiene pensado amamantar a su bebé, debe indicárselo al médico. Usted y su médico decidirán si va a tomar Tafinlar® o a continuar la lactancia.

Si es un hombre en tratamiento con Tafinlar®

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.

3. Cómo tomar Tafinlar®

Cuánto tomar

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

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.

No tome más Tafinlar® del recomendado por el médico.

Cómo tomarlo

Toma de Tafinlar® solo

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

Tome Tafinlar® dos veces al día, con el estómago vacío (al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer), es decir:

- Una vez que haya tomado Tafinlar®, espere al menos 1 hora antes de comer.
- O, si ha comido, espere al menos 2 horas antes de tomar Tafinlar®.

9 1 8 3



Tome Tafinlar® cada día aproximadamente a la misma hora cada una de las tomas.

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 el profesional sanitario que le atiende. No cambie su dosis ni deje de tomar Tafinlar® en combinación con *trametinib* a menos que se lo indique el profesional sanitario.

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.

Si toma demasiado Tafinlar® o *trametinib*, llame al médico o al centro nacional de toxicología, o acuda al hospital más cercano inmediatamente. Lleve consigo las cápsulas de Tafinlar® y los comprimidos de *trametinib* cuando sea posible.

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, sátesela 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 con un médico. Si le es posible, enséñeles el envase de Tafinlar®.

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

No deje de tomar Tafinlar® sin avisar

Tome Tafinlar® durante el tiempo que le haya recomendado el médico. No deje de tomarlo a menos que el médico se lo recomiende.

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

MOR

9.18.13



4. Posibles efectos secundarios

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

Signos a los que debe prestar atención

Problemas de hemorragias

Tafinlar® administrado solo o en combinación con trametinib puede causar problemas de hemorragias severas, especialmente en el cerebro o el estómago, que podrían provocar la muerte.

Llame al médico y solicite asistencia médica de inmediato si tiene algún signo inusual de sangrado, por ejemplo:

- dolor de cabeza, mareo o debilidad;
- expectoración de sangre o coágulos de sangre al toser;
- vómitos con sangre o con aspecto de «posos de café»;
- hemorragia nasal;
- heces rojas o negras con aspecto de alquitrán.

Fiebre (temperatura elevada)

Tafinlar® puede causar fiebre. **Informe al médico inmediatamente si tiene fiebre persistente mientras esté tomando Tafinlar®.** Le harán pruebas para saber si existen otras causas que puedan provocar la fiebre y le administrarán un tratamiento.

En algunos casos, las personas con fiebre pueden tener una bajada de la tensión arterial y mareo. Si la fiebre es severa, quizá el médico le recomiende que deje de tomar Tafinlar® mientras le tratan la fiebre con otros medicamentos. Una vez controlada la fiebre, es posible que el médico le recomiende empezar a tomar Tafinlar® otra vez.

Alteraciones en la piel

Si observa alguna alteración en la piel mientras esté tomando este medicamento, consulte con el médico lo antes posible.

Hasta 1 de cada 10 personas que toman Tafinlar® pueden presentar un tipo de cáncer de piel llamado *carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE)*. Habitualmente, esta lesión es local y se puede eliminar mediante cirugía, y las personas pueden continuar con el tratamiento.

Algunas personas que toman Tafinlar® pueden observar también que han aparecido nuevos melanomas. Habitualmente estas lesiones se eliminan mediante cirugía y las

1009

9183



personas pueden continuar el tratamiento.

Su médico examinará su piel antes de empezar el tratamiento con Tafinlar®. Posteriormente, el médico le examinará la piel cada 2 meses mientras esté tomando Tafinlar®, y, cuando haya dejado de tomarlo, cada 2 o 3 meses durante 6 meses. El motivo de estas revisiones es detectar cualquier lesión cancerosa nueva.

Debe observarse la piel regularmente mientras tome Tafinlar® para detectar lo siguiente:

- Verrugas nuevas
 - Llagas o bultos rojizos en la piel que sangran o no se curan
 - Cambios en el tamaño o el color de los lunares
- Consulte con el médico tan pronto como le sea posible tanto si los síntomas aparecen por primera vez como si empeoran.

Problemas oculares

Tafinlar® puede causar un problema ocular llamado uveítis que, si no se trata, puede dañar su visión. La uveítis puede aparecer de forma rápida y los síntomas incluyen:

- Enrojecimiento e irritación de los ojos.
- Visión borrosa.
- Dolor en los ojos.
- Aumento de la sensibilidad a la luz.
- Manchas flotantes.

Consulte con el médico inmediatamente si tiene estos síntomas.


Es muy importante que informe al médico inmediatamente si presenta estos síntomas, especialmente si tiene dolor y enrojecimiento en un ojo que no desaparece rápidamente. Es posible que le concierten una cita con un oftalmólogo (médico especialista) para que le haga un examen completo de los ojos.

Posibles efectos secundarios con Tafinlar® solo

Efectos secundarios muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Engrosamiento de las capas externas de la piel
- Efectos cutáneos como exantema (erupción cutánea), crecimientos parecidos a verrugas o enrojecimiento e hinchazón de las palmas y los dedos de las manos y las plantas de los pies
- Dolor de cabeza
- Náuseas, vómitos o diarrea
- Disminución del apetito
- Escalofríos


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

- Sensación de debilidad
- Falta de energía
- Fiebre
- Dolor de las articulaciones, los músculos o en las manos o los pies
- Tos
- Debilitamiento o pérdida inusual de cabello.

Efectos secundarios frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- Estreñimiento
- Síndrome pseudogripal
- Inflamación nasal
- Niveles bajos de fósforo en sangre
- Niveles altos de azúcar (glucosa) en sangre
- Efectos cutáneos como piel áspera con descamación en parches, engrosamiento de color marrón o amarillento, acrocordones, piel seca o enrojecimiento
- Picor

Efectos secundarios infrecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- Inflamación de los ojos (uveítis, ver "problemas oculares")
- Inflamación del páncreas. Su médico le vigilará estrechamente si sufre pancreatitis y a continuación empieza a tomar Tafinlar® de nuevo.
- Reacción alérgica
- Nuevo melanoma
- Insuficiencia renal

Efectos secundarios raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas:

- Inflamación de los riñones.
- Inflamación de la capa de tejido adiposo bajo la piel, que puede provocar bultos dolorosos de color rojo.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Tafinlar® en combinación con *trametinib*?

Consulte en el prospecto para el paciente de *trametinib* los posibles efectos secundarios y los signos y síntomas importantes a los que debe prestar atención, como problemas de corazón y oculares y exantema.

Fiebre alta persistente Informe al profesional sanitario inmediatamente si padece fiebre mientras esté tomando Tafinlar® en combinación con *trametinib*. En algunos casos, las

Handwritten mark



9 1 8 3

personas con fiebre pueden tener una bajada de la tensión arterial y mareo. Quizá sea necesario interrumpir el tratamiento para tratar la fiebre.

Efectos secundarios muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Infección del tracto urinario
- Mareo
- Escalofríos
- Fiebre
- Exantema, piel seca, picor, problemas parecidos al acné
- Disminución del apetito
- Dolor de cabeza
- Tensión arterial alta
- Tos
- Dolor de estómago
- Náuseas, vómitos
- Diarrea
- Estreñimiento
- Dolor de las articulaciones, los músculos o en las manos o los pies.
- Falta de energía, sensación de debilidad
- Hinchazón de las manos o los pies
- Inflamación nasal
- Sangrado (*hemorragia*)

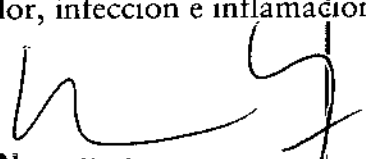
Efectos secundarios muy frecuentes que pueden descubrirse en los análisis de sangre

- Número bajo de glóbulos blancos
- Resultados anómalos en los valores del análisis relacionados con el hígado

Efectos secundarios frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- Tensión arterial baja
- Sudoración excesiva
- Efectos cutáneos, como piel áspera con descamación en parches, exantema con ampollas llenas de pus, engrosamiento de color marrón o amarillento, acrocordones (papilomas cutáneos), grietas, crecimientos parecidos a verrugas o enrojecimiento e hinchazón de las palmas y los dedos de las manos y las plantas de los pies, carcinoma cutáneo de células escamosas (un tipo de cáncer de piel), inflamación de la capa de tejido adiposo bajo la piel, papiloma (un tipo de tumor de la piel que no suele ser maligno), infección de la piel (celulitis), inflamación de los folículos pilosos
- Trastornos en las uñas, como alteraciones del lecho, dolor, infección e inflamación de las cutículas
- Debilitamiento o pérdida inusual de cabello.
- Deshidratación (poca cantidad de agua o líquido)
- Visión borrosa, problemas de visión


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

402



- Falta de aliento
- Llagas o úlceras bucales, inflamación de las mucosas
- Boca seca
- Síndrome pseudogripal
- Espasmos musculares
- Hinchazón de cara
- Sudores nocturnos
- Disminución del bombeo de sangre por el corazón
- Reducción de la frecuencia cardíaca
- Hinchazón localizada de los tejidos
- Trastorno renal que puede provocar una reducción de la producción de orina

Efectos secundarios frecuentes que pueden descubrirse en los análisis de sangre

- Disminución del número de plaquetas (células que ayudan a la coagulación de la sangre).
- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia) y de un tipo de glóbulos blancos (leucopenia).
- Concentración baja de sodio en la sangre
- Aumento de algunas sustancias (enzimas) producidas por el hígado
- Aumento de los niveles de creatina-fosfoquinasa, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, el cerebro y el músculo esquelético
- Aumento de los niveles de azúcar en sangre
- Niveles bajos de fosfato en la sangre

Efectos secundarios infrecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- Reacciones alérgicas
- Alteraciones oculares, como inflamación causada por la extravasación de líquido (*coriorretinopatía*), inflamación ocular (*uveítis*), separación de la membrana fotosensible de la parte posterior del ojo (la retina) de las capas que la sustentan (*desprendimiento de retina*) e hinchazón alrededor de los ojos
- Inflamación del páncreas
- Insuficiencia renal aguda, inflamación de los riñones
- Inflamación de los pulmones (*neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial*).
- Nuevo melanoma primario
- Alteraciones en la forma en que el corazón bombea la sangre (*disfunción del ventrículo izquierdo*), disminución de la función del corazón que puede provocar síntomas como dificultad para respirar, especialmente al tumbarse, fatiga e hinchazón de las piernas
- Trastornos musculares con degradación anómala del tejido muscular que causa dolor, fiebre y orina de color entre marrón y rojo

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

5. Conservación de Tafilnar®

MVA

9 1 8 3



Conservar a menos de 30 °C.

Mantener fuera del alcance y vista de los niños

Presentación

Cada envase puede contener 28 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 - Buergos, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

BPL: 07-Sep-2015+18-Jun-2015+16-Dic-2015

Tracking number: N/A+2015-PSB/GLC-0756-s+2015-PSB/GLC-0775-s


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

102

ORIGINAL

9 1 8 3



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

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 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 "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Modo de acción").

Dabrafenib está indicado, en combinación con trametinib para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600E o BRAF V600K

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Modo de acción (MA)

Monoterapia

El dabrafenib es un inhibidor selectivo y potente de las cinasas RAF, que compite por el sitio de unión del ATP con valores de CI₅₀ de 0,65, 0,5 y 1,84 nM para las enzimas BRAF^{V600E}, BRAF^{V600K} y BRAF^{V600D}, respectivamente. Las mutaciones oncogénicas en BRAF 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 con una frecuencia elevada en tipos de cáncer específicos, como el 50% de los melanomas. 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, el dabrafenib inhibe las enzimas CRAF y BRAF normales, con valores de CI_{50} de 3,2 y 5,0 nM, respectivamente. El dabrafenib inhibe el crecimiento celular en melanomas portadores de la mutación BRAF V600 *in vitro* e *in vivo*.

Combinación con trametinib

El trametinib es un inhibidor alostérico, reversible y altamente selectivo de la actividad cinásica y la activación de las cinasas 1 (MEK1) y 2 (MEK2) reguladas por señales extracelulares y activadas por mitógenos. Las proteínas MEK son componentes esenciales de la vía de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK). El dabrafenib y el trametinib inhiben dos cinasas 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 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 el 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

Prolongación del intervalo QT

Se evaluó el efecto potencial del 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 del 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 plásmática máxima de 2 horas tras la administración de una dosis. La media de la biodisponibilidad absoluta del dabrafenib oral es del 95 % (IC 90 %: 81%, 110 %). La exposición al dabrafenib ($C_{máx}$ y ABC) 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 ABC del día 18/ABC del día 1 fue de 0,73. Tras la administración de 150 mg dos veces al día, la media geométrica de la $C_{máx}$, $ABC_{(0-t)}$ y la concentración previa a la dosis (C_t) fue de 1478 ng/ml, 4341 ng*hr/ml y 26 ng/ml, respectivamente.



La administración de dabrafenib con alimentos redujo la biodisponibilidad (C_{max} y el ABC 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

El metabolismo de dabrafenib está mediado principalmente por CYP2C8 y CYP3A4, para formar hidroxi-dabrafenib, que a su vez es oxidado por el 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 en la bilis y la orina. El desmetil-dabrafenib también se puede formar en el intestino y ser reabsorbido. El desmetil-dabrafenib es metabolizado por el CYP3A4 en metabolitos oxidativos. La semivida terminal del hidroxi-dabrafenib 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 ABC del metabolito respecto al compuesto original fuer 0,9, 11 y 0,7 para el hidroxi-, carboxi- y desmetil-dabrafenib, respectivamente. Teniendo en cuenta la exposición, la dosis farmacéutica y las propiedades farmacocinéticas, es probable que tanto el hidroxi-dabrafenib como desmetil-dabrafenib contribuyan a la actividad clínica del dabrafenib, mientras que es poco probable que la actividad de carboxi-dabrafenib sea significativa.

Eliminación

La semivida terminal tras la administración i.v. de una microdosis es de 2,6 horas. La semivida terminal del 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 %.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La farmacocinética del 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 del 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. En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa, el dabrafenib se debe administrar con precaución.

Insuficiencia renal

La farmacocinética del dabrafenib se caracterizó mediante un análisis poblacional en 233 pacientes con insuficiencia renal leve (FG 60 - 89 ml/min/1,73 m²) y en 30 con insuficiencia renal moderada (FG 30 - 59 ml/min/1,73 m²) que participaron en ensayos clínicos. El efecto de la insuficiencia renal leve o moderada sobre la depuración del



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 concentraciones plasmáticas de hidrox-, carboxi- y desmetil-dabrafenib. No hay datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal severa.

Edad

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la edad no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética del dabrafenib. Tener una edad superior a 75 años, fue un indicador significativo de las concentraciones plasmáticas de carboxi- y desmetil-dabrafenib, con una exposición 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 del dabrafenib oral; el peso también afectó al volumen de distribución oral y a la depuración intercompartmental. Estas diferencias farmacocinéticas no se consideraron clínicamente relevantes.

Raza

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

Interacciones con otros medicamentos

Efecto del dabrafenib sobre otros fármacos: El dabrafenib es un inductor del CYP3A4 y CYP2C9, y puede inducir otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), así como transportadores. En hepatocitos humanos, el dabrafenib produjo incrementos dependientes de la dosis en las concentraciones de ARNm del CYP2B6 y CYP3A4, que llegaron a ser 32 veces mayores que los valores de comparación, y se demostró que es un inductor del CYP3A4 y CYP2C9 in vivo. En un estudio clínico en 12 sujetos que recibieron una dosis única de midazolam (un sustrato del CYP3A4), la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC disminuyeron un 61% y un 74%, respectivamente, con la administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de dabrafenib dos veces al día. En un ensayo aparte en 14 sujetos, el dabrafenib en dosis múltiples redujo el ABC de una dosis única de los isómeros S (un sustrato del CYP2C9) y R (un sustrato del CYP3A4/CYP1A2) de la warfarina, en un 37% y 33%, respectivamente, con un ligero incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ (18% y 19%, respectivamente) (ver "Interacciones").

Aunque el dabrafenib y sus metabolitos (hidrox-, carboxi- y desmetil-dabrafenib) inhibieron el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 (OATP1B1) humano, OATP1B3, el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 y OAT3 in vitro, el riesgo de una interacción farmacológica es mínimo basándonos en la exposición clínica. El 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 el dabrafenib o alguno de sus tres metabolitos inhibieran la glucoproteína P (P-gp) in vitro.

Efectos de otros fármacos sobre el dabrafenib: Según estudios en microsomas hepáticos humanos, el CYP2C8 y el CYP3A4 son las principales enzimas del CYP que intervienen

MBA



en el metabolismo oxidativo del dabrafenib in vitro, mientras que el hidroxidabrafenib y el desmetildabrafenib son sustratos del CYP3A4. Con ketoconazol, los datos farmacocinéticos mostraron un incremento de la $C_{\text{máx}}$ (33%) y el ABC (71%) de dabrafenib tras dosis múltiples, e incrementos en el ABC del hidroxidabrafenib y el desmetildabrafenib (del 82% y el 68%, respectivamente). Se observó una disminución del ABC del carboxidabrafenib (del 16%). La administración concomitante de dabrafenib y gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8) provocó un incremento del ABC (47%) de dabrafenib tras dosis múltiples, sin cambios relevantes en la concentración de los metabolitos (ver "Interacciones").

El dabrafenib es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) y la BCRP1 humanas in vitro. Sin embargo, estos transportadores tienen un impacto mínimo en la biodisponibilidad oral y eliminación del dabrafenib, y el riesgo de interacciones farmacológicas es mínimo.

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 $C_{\text{máx}}$ de dabrafenib y del 23% en su ABC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del trametinib, correspondiente a una disminución del ABC del 12%, cuando se administra en combinación con dabrafenib.

Estudios clínicos

El dabrafenib en monoterapia

La eficacia 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 el dabrafenib con la 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 Sobrevida Libre de progresión (SLP) en pacientes con melanoma 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 \geq 65 años, el 98,4 % tenía una puntuación de 0 a 1 en el estado funcional de la escala ECOG; 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.

Tabla 1: Datos de eficacia según la evaluación del investigador del estudio BREAK-3

Criterios de valoración/Evaluación	Población por intención de tratar	
	Dabrafenib n = 187	DTIC n = 63
Sobrevida libre de progresión (según la evaluación del investigador)		
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) 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)

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

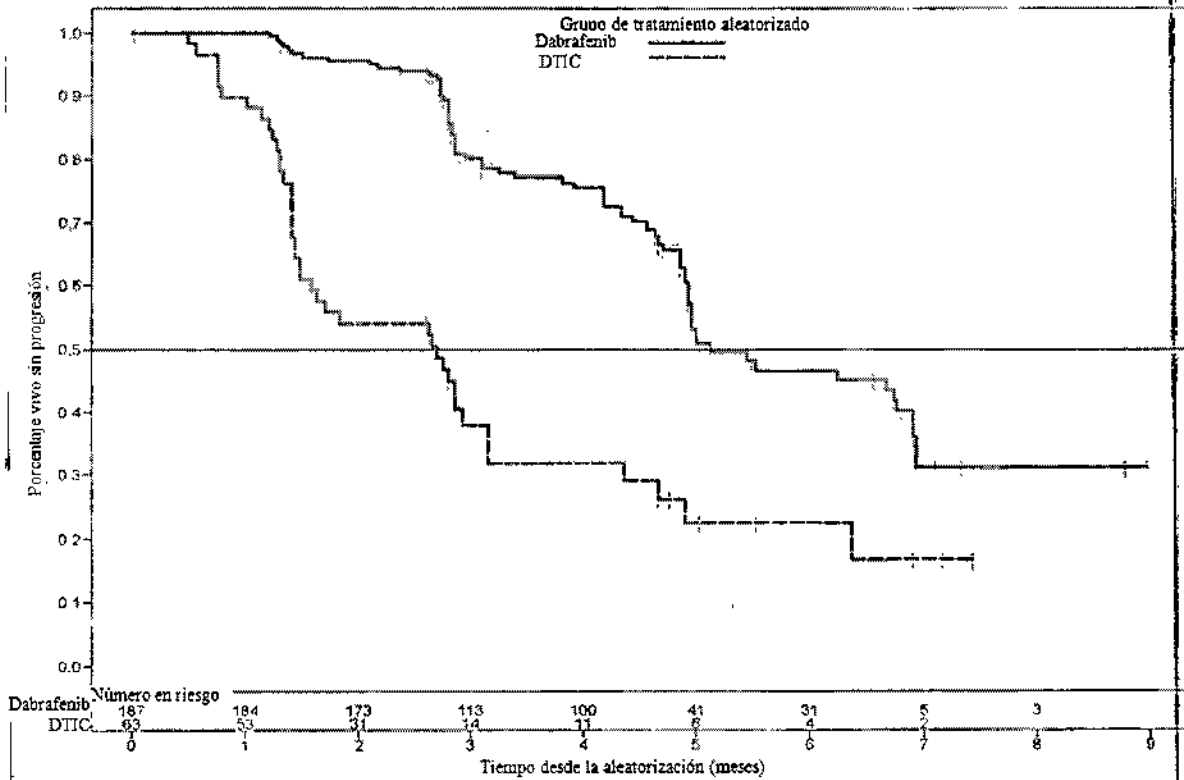
- a. Calculado a partir de estimaciones de Kaplan-Meier a los 6 meses. Con una mediana del tiempo de seguimiento de 4,9 meses (intervalo = de 0 a 9,9 meses) y 30 muertes, los datos de la supervivencia global aún no son definitivos y la mediana de la supervivencia global no se ha alcanzado en ninguno 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 del 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%.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Figura 1 Curvas Kaplan-Meier de la 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 al dabrafenib 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.

[Handwritten signature]
Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

10A



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 $\leq 10\%$ (basada en resultados históricos) a favor de la hipótesis alternativa de una TRGI $\geq 30\%$ 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 (estadío 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).

Combinación con trametinib:

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 irreseccable 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 dabrafenib más el trametinib con dabrafenib más un placebo como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma irreseccable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV) y mutación BRAF V600E/K. El criterio principal de valoración del estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP) 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 dabrafenib dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día) (n = 211) o al grupo de dabrafenib 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.

Hasta el momento del análisis final de la SG, se notificaron un total de 222 muertes (52,5%) (grupo de tratamiento combinado 99 muertes [47%] y dabrafenib 123 muertes [58%]) en la población distribuida aleatoriamente (o IDT). La mediana del seguimiento durante el tratamiento del estudio fue de 20 meses en el grupo de tratamiento combinado y de 16 meses en el grupo de dabrafenib en monoterapia. El estudio MEK115306 demostró que el riesgo de muerte se redujo de forma estadísticamente significativa, en un 29%, en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el grupo de dabrafenib en monoterapia (HR = 0,71, IC del 95%: 0,55, 0,92; p = 0,011). La mediana de la SG fue de 25,1 meses en el grupo de tratamiento combinado y de 18,7 meses en el grupo de dabrafenib en monoterapia. La SG estimada a los 12 (74%) y 24 (51,4%) meses en el grupo de tratamiento combinado también fue superior a la del grupo de dabrafenib en monoterapia (67,6% y 42,1%, respectivamente).

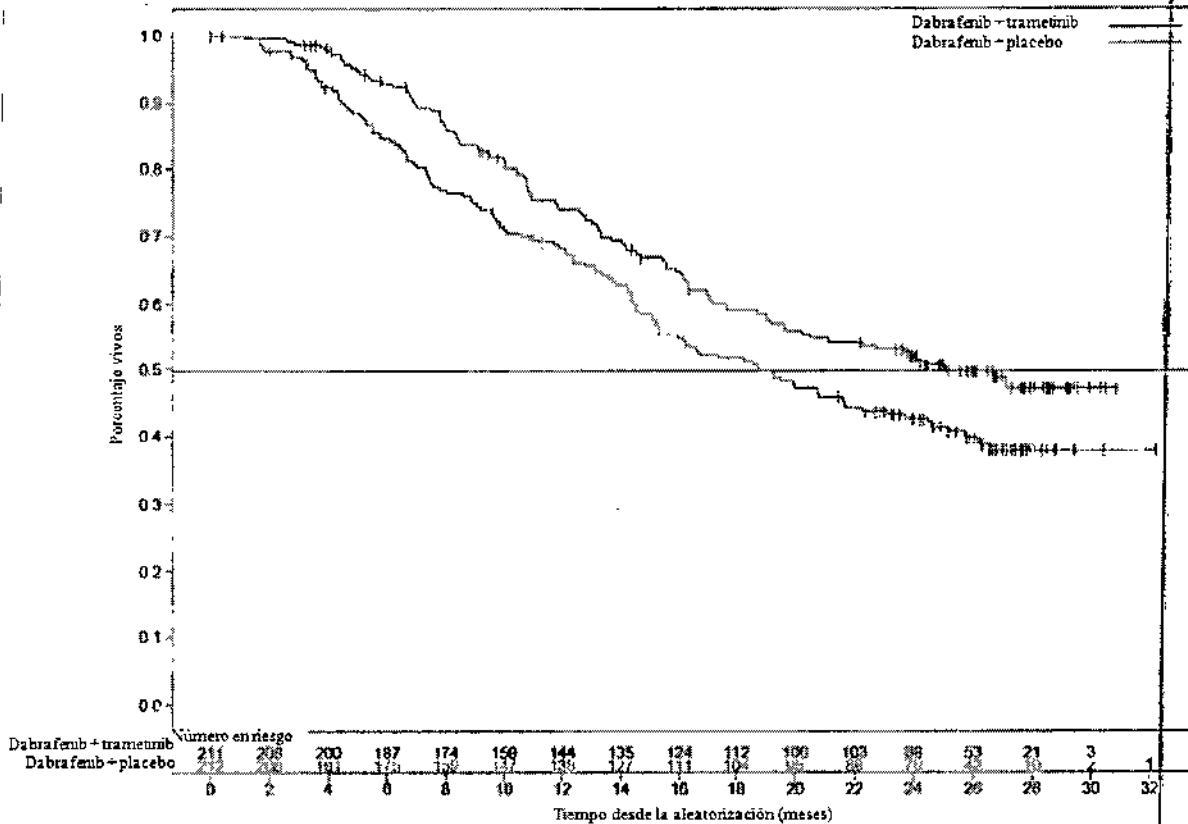

 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL

9 1 8 3



Figura 2: Curvas de la sobrevida global de Kaplan-Meier (población IDT)



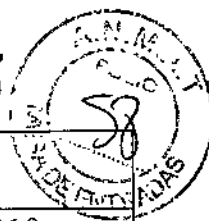
Los datos de eficacia relativos a la SLP, la TRG y la duración de la respuesta se resumen en la tabla 3.

Tabla 3: Datos de eficacia según la evaluación del investigador del estudio MEK115306 (COMBI-d) (hasta la fecha de cierre de la base de datos para el análisis primario y final)

Criterios de valoración	Análisis primario*		Análisis final*	
	Dabrafenib más trametinib n = 211	Dabrafenib n = 212	Dabrafenib más trametinib n = 211	Dabrafenib n = 212
SLP según la evaluación del investigador				
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
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)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)	

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

MORA



Probabilidad (p) (prueba del orden logarítmico)	0,035		< 0,001	
Tasa de respuesta global ^b (%)	n = 210 67	n = 210 51	n = 210 69	n = 210 53
IC del 95%	(59,9, 73,0)	(44,5, 58,4)	(61,8, 74,8)	(46,3, 60,2)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC ^c + RP ^c), %	15 ^d 5,9, 24,5		15 ^d 6,0, 24,5	
IC del 95% para la diferencia	0,0014		0,0014	
Probabilidad (p)				
Duración de la respuesta (meses)				
Mediana (IC del 95%)	9,2 ^e (7,4, NA)	10,2 ^e (7,5, NA)	12,9 (9,4, 19,5)	10,6 (9,1, 13,8)

* Fecha de corte de los datos para el análisis primario: 26 de agosto de 2013, Fecha de corte de los datos para el análisis final: 12 de enero de 2015

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 de la notificación la mayoría ($\geq 59\%$) de las respuestas evaluadas por el investigador aún se mantenían

NA = no alcanzado

MEK116513 (COMBI-v)

El estudio MEK116513 fue un estudio de fase III, sin enmascaramiento, aleatorizado y de 2 grupos en el que se evaluó el tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib en comparación con vemurafenib en monoterapia contra el melanoma metastásico con mutación BRAF V600. El criterio principal de valoración del estudio fue la supervivencia global. 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).

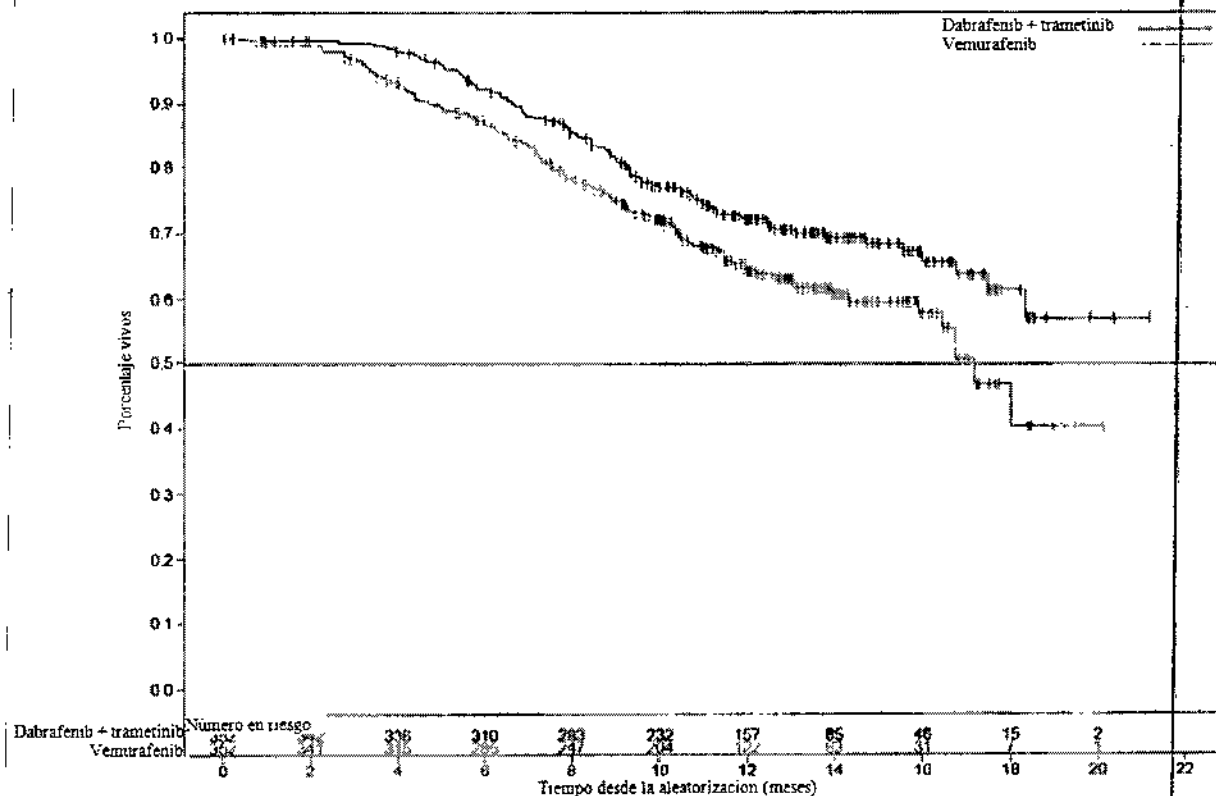
Un total de 704 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en una proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (150 mg de dabrafenib dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día) o al grupo de vemurafenib en monoterapia (960 mg dos veces al día). La mayoría de los pacientes era de raza 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 \leq 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.



El análisis de la SG del estudio MEK116513 se basó en 222 muertes (32%) combinado 100 muertes [28%] y vemurafenib 122 muertes [35%]). La mediana de seguimiento durante el tratamiento del estudio fue de 11 meses en el grupo de tratamiento combinado y de 9 meses en el grupo de vemurafenib. El estudio MEK116513 demostró que el riesgo de muerte se redujo de forma estadísticamente significativa, en un 31%, en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el grupo de vemurafenib (HR = 0,69, IC del 95%: 0,53, 0,89; $p = 0,005$). La mediana de la SG no se había alcanzado aún en el grupo de tratamiento combinado y fue de 17,2 meses en el grupo de vemurafenib en monoterapia.

Figura 3: Curvas de la sobrevida global de Kaplan-Meier (población IDT)



Los resultados de los criterios de valoración de la SLP, la TRG y la duración de la respuesta se resumen en la tabla 4.

Tabla 4: Datos de eficacia según la evaluación del investigador del estudio MEK116513 (COMBI-v)

Criterio de valoración	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
SLP según la evaluación del investigador		
Progresión de la enfermedad o muerte, n	166 (47)	217 (62)

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoder.

MOA



(%)		
Mediana, meses (IC del 95%)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,56 (0,46, 0,69)	
Probabilidad (p)	< 0,001	
Tasa de respuesta global n (%) IC del 95%	226 (64) (59,1, 69,4)	180 (51) (46,1, 56,8)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC + RP), % IC del 95% para la diferencia	13 (5,7, 20,2)	
Probabilidad (p)	0,0005	
Duración de la respuesta (meses)		
Mediana (IC del 95%)	13,8 (11,0, NA)	7,5 (7,3, 9,3)

NA = no alcanzado; SLP = sobrevida libre de progresión.

Datos preclínicos

Carcinogenia o mutagenia

No se han realizado estudios de carcinogenia 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

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 ABC), 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 embriofetalidad y comunicación interventricular, y con dosis ≥ 20 mg/kg/día ($\geq 0,5$ veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC), retraso del desarrollo óseo y reducción del peso fetal.

No se han realizado estudios de fecundidad en machos con el 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 ABC). Las alteraciones testiculares en ratas y perros siguieron presentes tras un período de recuperación de 4 semanas.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asesoría Regulatoria
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

100

Toxicología y farmacología en animales

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 ABC). 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 ≥ 20 mg/kg/día (≥ 9 veces mayores que la exposición clínica en humanos basada en el ABC) 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 (≥ 10 y $1,4$ veces mayores que la exposición clínica, respectivamente).

En estudios de toxicidad en crías de rata, se observaron (con dosis $\geq 0,2$ veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el ABC) efectos sobre el crecimiento (menor longitud de los huesos largos), nefrotoxicidad (depósitos tubulares, aumento de la incidencia de quistes corticales y basofilia tubular e incrementos reversibles de la concentración de urea y de creatinina) y toxicidad testicular (degeneración y dilatación tubular).

El 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 ≥ 100 mg/kg (> 44 veces mayores que la exposición clínica basada en la $C_{m\acute{a}x}$). Aunque el dabrafenib fue fototóxico en estudios preclínicos, el riesgo de fototoxicidad para los pacientes que reciben dabrafenib es bajo, según los datos de toxicología clínicos.

El 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. Consúltese la ficha técnica del trametinib.


POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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").

La eficacia y la seguridad del dabrafenib no se han establecido en pacientes con melanoma con BRAF normal (sin mutación o *wild-type*) (ver "Estudios clínicos"). El dabrafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma con BRAF normal.

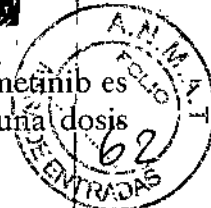
Cuando se utilice el dabrafenib en combinación con trametinib, consúltense el prospecto de trametinib en el apartado POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Posología



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

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).



El 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. El dabrafenib se debe tomar a aproximadamente la misma hora todos los días.

Cuando el dabrafenib y el 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.

Modificaciones de dosis

En monoterapia y en combinación con trametinib

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento (véanse las tablas 5 y 6).

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 $\geq 38,5$ °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 5 y 6, respectivamente. No se recomienda modificar la dosis de modo que la dosis resultante sea inferior a 50 mg dos veces al día.

Tabla 5: 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

Consúltense las instrucciones de administración de trametinib en el apartado Posología y administración de su prospecto.



ORIGINAL

Tabla 6: 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 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 el 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 solo es necesario modificar la dosis de dabrafenib:

- Pirexia
- Uveítis

Manejo de la fiebre: Cuando se utiliza el 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; el 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;
- 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 del 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.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de trametinib:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión de las venas retinianas (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

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

Poblaciones especiales

Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia del dabrafenib en niños y adolescentes (<18 años).

Pacientes de edad avanzada

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

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 del 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. El 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 del 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 del dabrafenib y sus metabolitos, por lo que los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa pueden presentar un aumento de la exposición. El dabrafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

MOA

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS**Pirexia**

En los estudios clínicos se han notificado episodios de fiebre con dabrafenib en monoterapia y en combinación con trametinib (ver "Reacciones adversas"). En un ensayo clínico de fase III, la incidencia y la severidad de la fiebre fue mayor cuando el dabrafenib se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209], 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211], 2% de grado 3). En pacientes que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib 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 **Modificaciones de la dosis en POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN.**

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 dabrafenib en monoterapia o en combinación con trametinib (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En un estudio de fase III, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron dabrafenib 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 dabrafenib en combinación con trametinib, 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 dabrafenib y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con dabrafenib 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 dabrafenib o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

Los casos de CCE cutáneo se deben tratar mediante escisión dermatológica y el tratamiento con dabrafenib 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

MOA

ORIGINAL

9 1 8 3



Se han notificado casos de nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con dabrafenib. En ensayos clínicos, se identificaron en los primeros 5 meses de tratamiento y se trataron mediante escisión, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas, tal y como se ha descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

Neoplasia maligna no cutánea secundaria o recurrente

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. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con dabrafenib 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 trametinib cuando se administra en combinación con dabrafenib.

Tras la suspensión definitiva del tratamiento con dabrafenib, 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

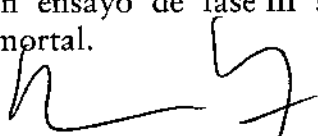
Se han notificado casos de pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con dabrafenib en ensayos clínicos. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. Se debe investigar cuanto antes la aparición de dolor abdominal 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 dabrafenib 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 "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

El dabrafenib en combinación con trametinib: Ver las *Advertencias y precauciones* en el prospecto de dabrafenib.

- **Hemorragias:** En pacientes tratados con trametinib en monoterapia y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas severas (ver "Reacciones adversas"). Tres de 209 pacientes (1%) que recibieron dabrafenib en combinación con trametinib en un ensayo de fase III sufrieron eventos hemorrágicos intracraneales con desenlace mortal.

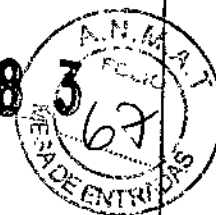

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

MOA

PRECAUCIONES

ORIGINAL

9183



Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre el dabrafenib

En estudios preclínicos in vitro, se ha demostrado que el dabrafenib es metabolizado principalmente por el CYP2C8 y el CYP3A4. La administración concomitante de ketoconazol (inhibidor del CYP3A4) o gemfibrozilo (inhibidor del CYP2C8) aumentó el ABC de dabrafenib en un 71% y un 47%, respectivamente (ver "Farmacocinética"). 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

Los medicamentos que alteran el pH gástrico (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H₂, antiácidos) pueden alterar la solubilidad del dabrafenib y reducir su biodisponibilidad. No obstante, no se han realizado ensayos clínicos formales para evaluar el efecto de los medicamentos que alteran el pH gástrico sobre la exposición sistémica al dabrafenib. Cuando se administra dabrafenib de forma concomitante con un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista de los receptores H₂ o un antiácido, es posible que se reduzca la exposición sistémica al dabrafenib y se desconoce el efecto sobre su eficacia.

Efectos de dabrafenib sobre otros medicamentos


El dabrafenib induce el metabolismo mediado por el CYP3A4 y el CYP2C9 y quizá otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) así como transportadores (p. ej. la glucoproteína P [P-gp]). El ABC de midazolam (sustrato del CYP3A4) y del enantiómero S de la warfarina (sustrato del CYP2C9) se redujo con la administración concomitante de dabrafenib (ver "Farmacocinética"). La administración de dabrafenib de forma concomitante con medicamentos que se ven afectados por la inducción de estas enzimas, 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.

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 no provocó cambios clínicamente relevantes en la C_{máx} y el ABC de ninguno de los dos fármacos (ver "Farmacología clínica"). Consultense en la ficha técnica del trametinib las guías sobre interacciones farmacológicas asociadas al trametinib en monoterapia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fecundidad


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

100

9183



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.

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados del dabrafenib en mujeres embarazadas. En los estudios de animales tratados con dabrafenib se ha observado toxicidad para la función reproductora (ver "Datos preclínicos"). El dabrafenib no se debe administrar a mujeres gestantes ni a madres lactantes. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y en las 4 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con dabrafenib y durante un mínimo de 4 meses tras la última dosis de trametinib. El dabrafenib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo, como los métodos de barrera (ver "Interacciones"). Si se utiliza el dabrafenib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante la administración de dabrafenib, se le debe informar de los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el dabrafenib se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos pasan a la leche materna, no puede descartarse la existencia de riesgo para los lactantes. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con dabrafenib, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios para investigar el efecto del dabrafenib sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas del dabrafenib, no se prevé un efecto perjudicial sobre estas actividades. El estado clínico del paciente y el perfil toxicológico del dabrafenib se deben tener en cuenta a la hora de evaluar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieren capacidad de discernimiento o habilidades motoras y capacidades cognitivas.

REACCIONES ADVERSAS

Datos de ensayos clínicos

El dabrafenib en monoterapia

El perfil toxicológico del dabrafenib en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia que incluyeron 578 pacientes con melanoma. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con dabrafenib durante más de 6 meses.

En la población global de análisis de la seguridad del dabrafenib, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 15\%$) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, exantema y vómitos.

A continuación se presentan las reacciones adversas según la clase de órgano, aparato o sistema del sistema MedDRA.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:

- Muy frecuentes $\geq 1/10$
- Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Infrecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N 11521
Apoderado

107



Raras $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$
 Muy raras $< 1/10\ 000$

Tabla 7: Reacciones adversas con dabrafenib en monoterapia

Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)	
Muy frecuentes	Papiloma
Frecuentes	Acrocordón (papiloma cutáneo), carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE), -p. ej. el CCE de la piel, el CCE in situ (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma-, queratosis seborreica
Infrecuentes	Nuevo melanoma primario
Trastornos del sistema inmunológico	
Infrecuentes	Hipersensibilidad
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Nasofaringitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito
Frecuentes	Hipofosfatemia Hiperglucemia
Trastornos del Sistema Nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	
Infrecuentes	Uveítis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea
Frecuentes	Estreñimiento
Infrecuentes	Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Efectos cutáneos (exantema, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
Frecuentes	Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, piel seca, eritema, prurito)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia, mialgia, dolor en las extremidades
Trastornos renales	
Infrecuentes	Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda
Raras	Nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Astenia, escalofríos, fatiga, fiebre
Frecuentes	Síndrome pseudogripal

MOA

ORIGINAL

Tratamiento con dabrafenib combinado con trametinib

La seguridad del tratamiento con dabrafenib en combinación con trametinib se ha evaluado en 2 estudios aleatorizados de fase III de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación de BRAF, tratados con 150 mg de dabrafenib administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día (ver "Estudios clínicos"). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) del tratamiento con dabrafenib combinado con trametinib con son fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, exantema, artralgia, hipertensión, vómitos y tos.

En la tabla 8 figuran las reacciones adversas que se produjeron cuando el trametinib se utilizó en combinación con dabrafenib en el estudio MEK115306 de fase III con enmascaramiento doble 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 enmascaramiento y aleatorizado ($n = 350$).

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia:

- Muy frecuentes: $\geq 1/10$
- Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
- Infrecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

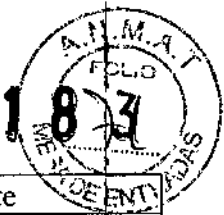
Tabla 8: Reacciones adversas del trametinib en combinación con dabrafenib procedentes del estudio MEK115306 de fase III con enmascaramiento doble y aleatorizado, y de los datos de seguridad conjuntos de dos estudios de fase III aleatorizados, MEK115306 y MEK116513

	Clasificación de la frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) $n = 209$	Datos conjuntos de MEK115306 y MEK116513 $n = 559$
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

MOA

ORIGINAL

9183



Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
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	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiperglucemia	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	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	NN	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	NN	Infrecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia	Muy frecuente	Muy frecuente
<i>La mayoría de los episodios hemorrágicos</i>		

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aprobado

MOA



<i>fueron leves. Se han notificado complicaciones severas, definidas como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano crítico, y hemorragias intracraneales mortales.</i>		
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	NN	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
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	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos hepato biliares		
Aumento de la alanina-aminotransferasa	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la aspartato-aminotransferasa	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina-en sangre	Frecuente	Frecuente
Aumento de la γ -glutamilttransferasa	Frecuente	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 eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente

ORIGINAL

9 1 8 3



Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
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	Infrecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	NN	Infrecuente
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

Nn = No notificado

Datos obtenidos desde la comercialización del dabrafenib

Tras la aprobación del uso comercial del dabrafenib se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Se trata de reacciones procedentes de notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves obtenidos de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

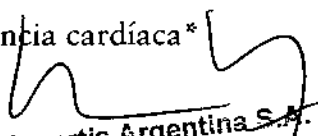
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Rara Paniculitis

Datos obtenidos desde la comercialización del dabrafenib y trametinib en combinación

Trastornos cardíacos

Frecuentes Bradicardia*, reducción de la frecuencia cardíaca*


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Aprobado

MOA

ORIGINAL

9183



*Estos términos se basan principalmente en los datos sobre la frecuencia obtenidos en los ensayos clínicos de dabrafenib en combinación con trametinib y en los informes de casos de eventos adversos graves.

SOBREDOSIFICACION

Signos y síntomas

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).

Tratamiento

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

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 28 cápsulas duras.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y de 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.

CDS: 07-Sep-2015+18-Jun-2015+16-Dic-2015

Tracking number: N/A+2015-PSB/GLC-0756-s+2015-PSB/GLC-0775-s


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

1008