



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-594-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-0000-004614-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004614-17-2 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: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DABRAFENIB 50 mg – 75 mg; aprobada por Certificado N° 57.452.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT 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 a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TAFINLAR / DABRAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, DABRAFENIB 50 mg – 75 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-28820149-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-28819502-APN-DERM#ANMAT.

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004614-17-2

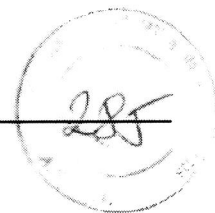
Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.01.23 08:31:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI
30715117564
Date: 2018.01.23 08:31:37 -0300

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 reseccable 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 reseccable o metastásico con mutación BRAF V600E o BRAF V600K.

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) avanzado con mutación BRAF V600.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Modo de acción

Tafinlar® en Monoterapia

El dabrafenib (Tafinlar®) es un inhibidor selectivo y potente de las kinasas RAF, que compete 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 variantes de

286

aminoácidos oncogénicos en BRAF en valina 600 (V600) conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK y a la estimulación del crecimiento de las células tumorales. Las mutaciones de BRAF se han identificado en tipos de cáncer específicos, como el 50% de los melanomas y 1-3% de NSCLC. La mutación de BRAF observada con mayor frecuencia, la V600E, y la segunda más frecuente, la V600K, constituyen el 95% de las mutaciones de BRAF detectadas en todos los pacientes con cáncer. También pueden darse algunas sustituciones inusuales, como: V600D, V600G y V600R.

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

Tafinlar® en combinación con Mekinist® - Melanoma metastásico y NSCLC avanzado
El trametinib (Mekinist®) es un inhibidor alostérico, reversible y altamente selectivo de la actividad cinásica y la activación de las kinasas 1 (MEK1) y 2 (MEK2) reguladas por señales extracelulares y activadas por mitógenos. Las proteínas MEK son componentes esenciales de la vía de las kinasas reguladas por señales extracelulares (ERK). El dabrafenib y el trametinib inhiben dos kinasas 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 y NSCLC 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

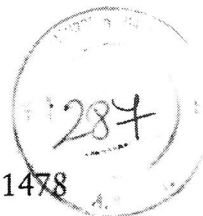
Electrofisiología cardíaca

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 supraterapéutica 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 plasmática 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- τ) 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 ($C_{máx}$ 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 / Metabolismo

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

Eliminación

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

Población pediátrica (menores de 18 años)

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

Población de 65 años de edad o más

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 carboxidabrafenib y desmetildabrafenib, con una exposición de un 40 % superior en sujetos ≥ 75 años, en comparación con sujetos < 75 años.

Peso corporal y sexo

Según el análisis de farmacocinética poblacional, se determinó que el sexo y el peso influyen en la depuración del dabrafenib oral; el peso también afectó al volumen de

288

distribución oral y a la depuración intercompartmental. Estas diferencias farmacocinéticas no se consideraron clínicamente relevantes.

Raza / Origen étnico

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

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

Insuficiencia renal

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

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. No hay información disponible de pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa.

Evaluación de la potencial interacción con otros medicamentos in vitro

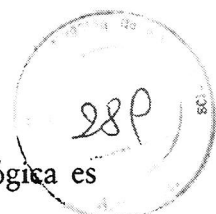
Efectos de otros fármacos sobre el dabrafenib: Los resultados *in vitro* indican que el CYP2C8 y el CYP3A4 son las principales enzimas del CYP que intervienen en el metabolismo oxidativo del dabrafenib, mientras que el hidrox-dabrafenib y el desmetil-dabrafenib son sustratos del CYP3A4.

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

Efecto del dabrafenib sobre otros fármacos: En hepatocitos humanos el dabrafenib produjo incrementos dependientes de concentración de ARNm del CYP2B6 y CYP3A4, que llegaron a ser 32 veces mayores que los valores de comparación.

Aunque el dabrafenib y sus metabolitos (hidrox-, carboxi- y desmetil-dabrafenib) son inhibidores del polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP) 1B1, OATP1B3, transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 y OAT3, y dabrafenib y su metabolito desmetil se ha encontrado ser inhibidores de transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) *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

DA



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.

Estudios clínicos

Melanoma no reseccable o metastásico

Tafinlar® monoterapia

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

Pacientes no tratados previamente

La eficacia y seguridad de dabrafenib se evaluaron en un estudio de fase III, sin enmascaramiento y aleatorizado [BREAK-3] en el que se comparó el dabrafenib con la dacarbazina (DTIC) en pacientes no tratados previamente con melanoma avanzado (irreseccable 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 (PFS) 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 ≥ 65 años, el 98,4 % tenía una puntuación de 0 a 1 en el estado funcional de la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*); y el 97 % presentaba enfermedad metastásica.

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

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		
Mediana, meses (IC del 95%)	5,1 (4,9, 6,9)	2,7 (1,5, 3,2)
HR (IC del 95%)	0,30 (0,18, 0,51)	
Valor de P	- 0,0001	
Sobrevida global^a		
% a los 6 meses (IC del 95%)	87 (79,2, 91,9)	79 (59,7, 89,5)

290

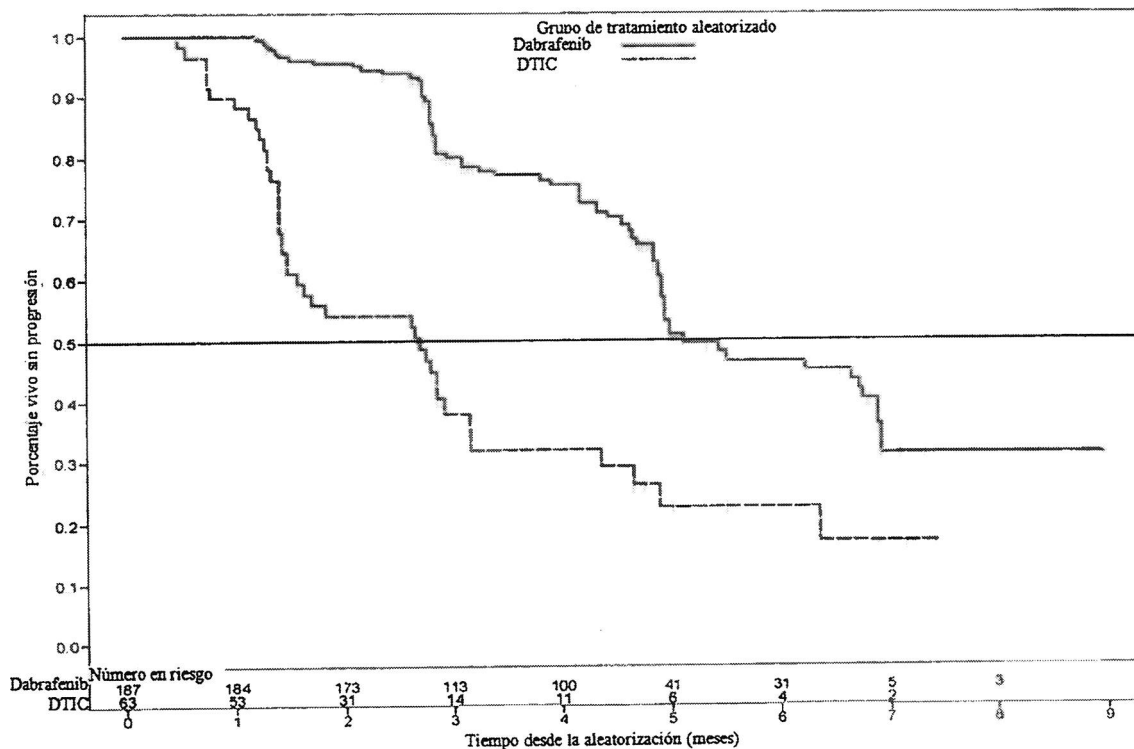
HR (IC del 95%)	0,61 (0,25, 1,48)	
Respuesta global^b		
% (IC del 95%) ^c	53 (45,5, 60,3)	19 (10,2, 30,9)
Duración de la respuesta		
Mediana, meses (IC del 95%)	n = 99 5,6 (4,8, NA)	n = 12 NA (5,0, NA)

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

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

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

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



Pacientes con metástasis cerebrales

BREAK-MB fue un estudio de fase II, multicéntrico, sin enmascaramiento y con dos cohortes, diseñado para evaluar la respuesta intracranial al dabrafenib en pacientes con

201

melanoma con mutación BRAF (V600E o V600K) confirmado histológicamente (estadio IV) y con metástasis cerebrales. Los sujetos fueron incluidos en la cohorte A (sujetos que no habían recibido tratamiento local previo contra la metástasis cerebral) o en la cohorte B (sujetos que habían recibido tratamiento local previo contra la metástasis cerebral). Los resultados se resumen en la tabla 2.

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

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

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

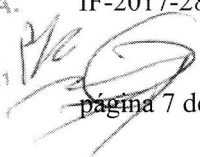
a - Respuesta confirmada.

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

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

BRF113710 (BREAK-2) fue un estudio fase II, global, multicéntrico, sin enmascaramiento y de un solo grupo, que incluyó a 92 pacientes con melanoma metastásico confirmado histológicamente (estadio IV) con presencia confirmada de mutación BRAF V600E o V600K. Los pacientes no habían recibido tratamiento previo (n = 15) o lo habían recibido (quimioterapia, inmunoterapia, tratamiento dirigido, etc.) contra la metástasis (n = 77).

La tasa de respuesta confirmada según la evaluación del investigador en la población principal para el análisis de la eficacia, formada por pacientes con melanoma metastásico y mutación BRAF V600E (n = 76), fue del 59 % (IC 95 %: 48,2; 70,3, que incluyó una tasa de respuesta completa del 7 % y la mediana de la duración de la respuesta, de 5,2



202

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).

Tafinlar® en 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 irrecable 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 irrecable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV) y mutación BRAF V600E/K. El criterio principal de valoración del estudio fue la sobrevida libre de progresión (PFS) según la evaluación del investigador, con un criterio secundario de valoración importante: la sobrevida global (SG). Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a ≤ 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

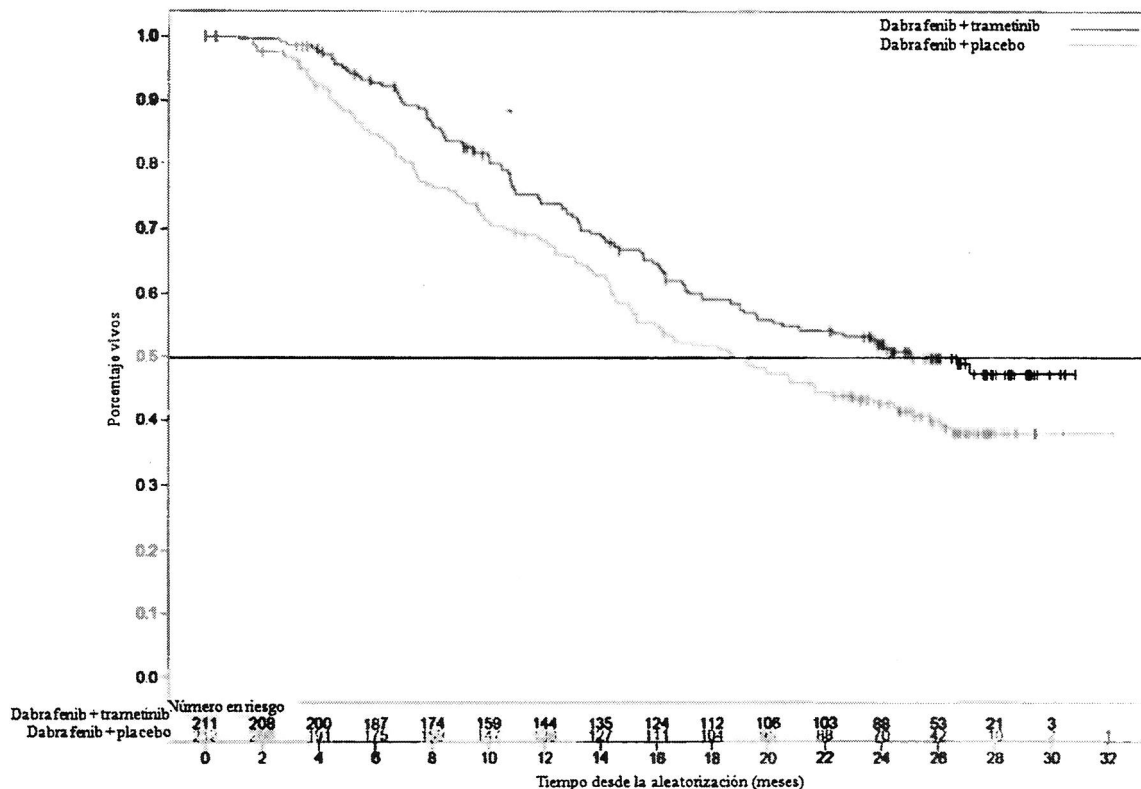
- 8 -

IF-2017-28820149-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Guillermo Traversa
RA Compliance Manager
Apoderado

página 8 de 31

283

Figura 2: COMBI-d Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Global (población IDT)



Los datos de eficacia relativos a la PFS, 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 Fierre de la Base de Datos para el Análisis Primario y Final)

Criterios de valoración	Análisis primario*		Análisis final*	
	Dabrafenib + trametinib n = 211	Dabrafenib n = 212	Dabrafenib + trametinib n = 211	Dabrafenib n = 212
PFS 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)	
Probabilidad (p) (prueba del orden logarítmico)	0,035		< 0,001	
Tasa de respuesta global ^b	n = 210	n = 210	n = 210	n = 210

204

(%)	67	51	69	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		15 ^d	
IC del 95% para la diferencia	5,9, 24,5		6,0, 24,5	
Probabilidad (p)	0,0014		0,0014	
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 (≥ 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 dos 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 ≤ 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 ≤ 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% (grupo combinado 100 muertes [28%] y vemurafenib 122 muertes [35%])). La mediana del 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.

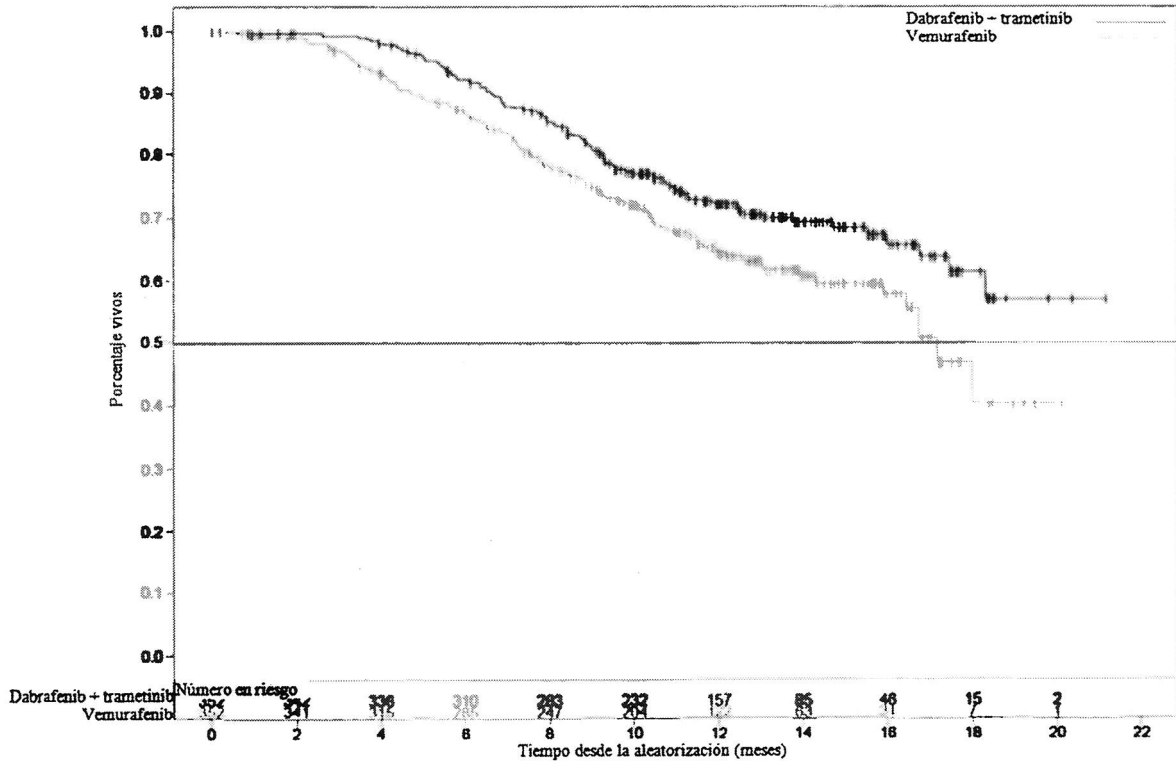
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergi A. Mirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

IF-2017-28820149-APN-DERM#ANMAT

Novartis Argentina S.A.
Guillermo Traversa
RA Compliance Manager
Apoderado

página 10 de 31

Figura 3: COMBI-v Curvas de Kaplan-Meier de Sobrevida Global (población IDT)



Los resultados de los criterios de valoración de la PFS, 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)
PFS según la evaluación del investigador		
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)
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; PFS = sobrevida libre de progresión.

206

NSCLC avanzado

Estudio E2201 (BRF113928)

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

Las cohortes se incorporaron al estudio secuencialmente:

- *Cohorte A*: monoterapia (Tafinlar® 150 mg dos veces al día), 84 pacientes incorporados. De ellos, 78 habían recibido un tratamiento sistémico anterior para enfermedad metastásica.
- *Cohorte B (n=57)*: tratamiento combinado (Tafinlar® 150 mg dos veces al día y Mekinist 2 mg una vez al día), 59 pacientes incorporados. De ellos, 57 habían recibido anteriormente tratamientos sistémicos de primera, segunda y hasta tercera línea para enfermedad metastásica. Los otros dos no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo y fueron incluidos en el análisis para pacientes enrolados en el Cohorte C.
- *Cohorte C (n=36)*: tratamiento combinado (Tafinlar® 150 mg dos veces al día y Mekinist® 2 mg una vez al día): 34 pacientes enrolados. (nota: los dos pacientes del Cohorte B que no tuvieron ningún tratamiento sistémico previo fueron incluidos en el análisis para pacientes enrolados en el cohorte C por un total de 36 pacientes). Todos los pacientes recibieron la medicación del estudio como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica.

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

En cuanto al criterio principal de valoración, esto es, la TRG evaluada por el investigador, fue 61.1% (95% IC, 43.5, 76,9) en la población de primer línea de tratamiento y 66.7% (IC 95% 52.9%-78.6%) en la población previamente tratada.. Estos resultados son estadísticamente significativos a la hora de rechazar la hipótesis de nulidad de que la TRG con la combinación de Tafinlar® y Mekinist® ambos grupos de pacientes con NSCLC no era superior al 30%. Los resultados de TRG valorados por el comité independiente de evaluación concordaron con la evaluación del investigador (Tabla 5).

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

IF-2017-28820149-APN-DERM#ANMAT

Novartis Argentina S.A.
Guillermo Traversa
RA Compliance Manager
Apoderado

página 12 de 31

La respuesta fue duradera, con una mediana de DOR que alcanzó los 9,8 meses (IC del 95%: 6,9; 16,0) en la población tratada previamente, según la evaluación del investigador. En la población tratada en primera línea aún no pudo estimarse la mediana de duración de la respuesta ni la mediana de sobrevida libre de progresión (Tabla 12-5); el 68% de los pacientes con respuesta confirmada continuaban en seguimiento para evaluación de duración de respuesta.

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

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

- 13 -

IF-2017-28820149-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Guillermo Traversa
RA Compliance Manager
Apoderado

Tabla 5 Resultados de eficacia en pacientes con NSCLC metastásico con mutación BRAF V600E

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

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

² NE: no evaluable.

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

Tafinlar® en monoterapia:

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

Datos de toxicidad preclínica

Seguridad farmacológica en animales y toxicidad de dosis repetidas

En perros, se observaron efectos cardiovasculares, como degeneración/necrosis de las arterias coronarias y hemorragia, hipertrofia/hemorragia de la válvula auriculoventricular y proliferación fibrovascular auricular (\geq el doble de la exposición clínica basada en el 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

2PP

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).

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.

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

Fertilidad y desarrollo embrio-fetal

En estudios combinados de fecundidad en hembras, de desarrollo embrionario temprano y de desarrollo embriofetal en ratas, se observó una reducción del número de cuerpos lúteos en el ovario en las hembras preñadas con dosis de 300 mg/kg/día (aproximadamente el triple de la exposición clínica en humanos basada en el 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 embrioletalidad, defectos del tabique ventricular y variación de la forma del timo, 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 (ver PRECAUCIONES - Fertilidad, embarazo y lactancia). 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.

Estudios con animales jóvenes

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

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

- 15 -

IF-2017-28820149-APN-DERM#ANMAT

Novartis Argentina S.A.
Guillermo Traversa
RA Compliance Manager
Apoderado

página 15 de 31

Terapia combinada con dosis no fija

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. Consulte el prospecto de trametinib.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

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

Régimen de dosis

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

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

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

Posología

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.

Ajuste de dosis

Tafinlar® como monoterapia y en combinación con trametinib

El manejo de los eventos adversos/ reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento (ver Tabla 6 y 7).

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”).

301

Las reducciones de dosis recomendadas y las recomendaciones de modificación de dosis recomendadas, se presentan en las tablas 6 y 7, respectivamente. No se recomienda modificar la dosis de modo que la dosis resultante sea inferior a 50 mg dos veces al día.

Tabla 6: Reducciones recomendadas de la dosis de dabrafenib

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

Tabla 7: Esquema de modificaciones de dosis de dabrafenib

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

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

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

Cuando las reacciones adversas de un paciente se estén tratando de manera eficaz, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para la reducción de la dosis. La dosis de dabrafenib no debe superar los 150 mg dos veces al día. Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando 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 es necesario modificar la dosis de Tafinlar®:

- 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.

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la insuficiencia renal leve y moderada no tenía un efecto significativo en la depuración 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.

Población pediátrica (menores de 18 años)

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

Pacientes de 65 años de edad o más

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS

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

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 en pacientes con melanoma, 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 un ensayo clínico de Fase II en pacientes con NSCLC, la incidencia y severidad de la fiebre fue ligeramente mayor cuando dabrafenib se utilizó en combinación con trametinib (55% [51/93], 5% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (37% [31/84], 2% de grado 3). En pacientes con melanoma 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 en el prospecto de trametinib, "Ajuste 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 en pacientes con melanoma, 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. En un estudio de fase II en pacientes con NSCLC, el 18% (15/84) de los pacientes que recibieron dabrafenib en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 11 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron dabrafenib en combinación con trametinib, solo un 2% (2/93) de los pacientes presentó CCE cutáneo.

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

Se han notificado casos de nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con dabrafenib. En ensayos clínicos en melanoma, 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 con melanoma metastásico y pancreatitis aguda ha sido notificada en el 14% de los pacientes tratados con dabrafenib en ensayos clínicos con NSCLC. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración en un paciente con melanoma 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").

Para dabrafenib en combinación con trametinib: Ver las ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES en el prospecto de trametinib.

Hemorragias

En pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas severas (ver "REACCIONES ADVERSAS"). De los 559 pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib, hubo seis casos de hemorragia intracraneal fatal (1%). Tres casos fueron del estudio MEK115306 (COMBI-d) y tres casos fueron del estudio MEK116513 (COMBI-y). Dos de los 82 pacientes (2%)

que recibieron dabrafenib en combinación con trametinib en un ensayo de fase II en pacientes con NSCLC metastásico sufrieron eventos hemorrágicos intracraneales con desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas de hemorragia, deben buscar ayuda médica de inmediato.

PRECAUCIONES

Interacciones

Efectos de otros medicamentos sobre el dabrafenib

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

Medicamentos que afectan al pH gástrico

La administración concomitante de dosis repetidas de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y un agente elevado de pH, 40 mg de rabeprazol una vez al día, dio como resultado un aumento del 3% en el ABC de dabrafenib y una disminución del 12% en la C_{max} de dabrafenib. Estos cambios en el ABC y C_{max} de dabrafenib no se consideran clínicamente significativos. No se espera que los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal superior (GI) (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2, antiácidos) reduzcan la biodisponibilidad de dabrafenib.

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). Dabrafenib puede inducir también a transportadores (p. ej. la glucoproteína P [P-gp]). En un estudio clínico en 12 pacientes tratados con una sola dosis de midazolam, un sustrato de CYP3A4, la C_{max} y el ABC se redujeron en un 61% y 74%, respectivamente, con la coadministración de dosis repetidas de Tafinlar® 150 mg dos veces al día. En un ensayo separado en 14 pacientes, las dosis repetidas de Tafinlar® disminuyó el ABC de una dosis única de S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) y de R-warfarina (un sustrato de CYP3A4 / CYP1A2) en un 37% y 33%, respectivamente, con un pequeño aumento en la C_{max} (18

y 19% respectivamente). La administración de dabrafenib de forma concomitante con medicamentos que se ven afectados por la inducción de CYP3A4 o CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales, la warfarina o la dexametasona, puede provocar reducciones de la concentración y pérdida de la eficacia (ver “Embarazo y lactancia”). Si la administración concomitante de estos medicamentos es necesaria, se debe vigilar a los pacientes para detectar una pérdida de la eficacia o considerar la sustitución de estos medicamentos.

Terapia combinada y terapia combinada con dosis no fija

Combinación con trametinib

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

Consúltense en la ficha técnica del trametinib las guías sobre interacciones farmacológicas asociadas al trametinib en monoterapia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Potencial reproductivo en hombres y mujeres

Anticoncepción

Las mujeres con potencial reproductivo deben ser advertidas sobre los estudios en animales que han demostrado que Tafinlar® puede ser perjudicial para el desarrollo fetal. Se recomienda a las mujeres sexualmente activas con capacidad de reproducción de usar un método anticonceptivo eficaz (métodos que resultan en tasas de embarazo de menos de 1%) cuando se utiliza Tafinlar® durante el tratamiento y durante cuatro meses después de interrumpir el tratamiento con Tafinlar®.

Infertilidad

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

Embarazo

Tafinlar® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No se han realizado estudios comparativos adecuados del dabrafenib en mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción en animales (ratas) han demostrado que dabrafenib induce embriotoxicidad y teratogenicidad. Se observaron con mayor incidencia retrasos en el desarrollo del esqueleto y reducción del peso corporal fetal después de la exposición prenatal a dabrafenib en concentraciones de 0,5 veces la exposición en humanos a la dosis más alta recomendada de 150 mg dos veces al día. Se observó letalidad embrionaria, defectos ventriculares septales y variación en la forma del timo tras la exposición prenatal a dabrafenib a tres veces la concentración de exposición en humanos a la dosis más alta recomendada de 150 mg dos veces al día.

Se le debe advertir a la mujer embarazada sobre los posibles riesgos para el feto.

Datos en animales

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

Lactancia

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

REACCIONES ADVERSAS**Datos de ensayos clínicos - Melanoma no reseccable o metastásico***Tratamiento con 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 no reseccable o metastásico con mutación en BRAF V600. 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.

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 en 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, edema periférico y tos.

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

Los eventos adversos de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico se enumeran por órganos y sistemas de MedDRA en la Tabla 8 y la Tabla 9 para Tafinlar® en monoterapia y Tafinlar® en combinación con trametinib, respectivamente. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con

los efectos adversos más frecuentes en primer lugar.. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada evento adverso se basa en la convención siguiente (CIOMS III): *muy frecuentes* ($\geq 1 / 10$); *frecuentes* ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); *infrecuentes* ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); *muy raras* ($< 1 / 10.000$).

Tabla 8: Melanoma - Reacciones adversas con dabrafenib en monoterapia

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
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)
Infrecuente	Paniculitis
Frecuente	Reacción de fotosensibilidad ¹
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

1) casos de fotosensibilidad fueron también observados en experiencia post-marketing. Todos los casos reportados fueron de Grado 1 y no fue necesario modificar la dosis.

309

En la tabla 9 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 ($n = 350$).

Tabla 9: Melanoma - Reacciones adversas del Tafinlar® en combinación con Mekinist®

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) $n = 209$	Datos conjuntos de MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados $n = 559$
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Exantema pustular	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE), incluido el CCE de la piel, el CCE in situ (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma cutáneo	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	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
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia <i>La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado complicaciones severas, definidas como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano crítico, y hemorragias intracraneales mortales.</i>	Muy frecuente	Muy frecuente
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 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
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Reacción de fotosensibilidad ²	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-fosfoquinasa 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
Bajo investigación		
Aumento de la alanina aminotransferasa	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento del aspartato aminotransferasa	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea	Frecuente	Frecuente
Aumento de la gamma-glutamilttransferasa	Frecuente	Frecuente

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

² Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis. **Cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC)**

Tafinlar® en monoterapia:

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

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

Tafinlar® en combinación con Mekinist®:

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

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

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

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

Tabla 10 NSCLC avanzado - Reacciones adversas del trametinib en combinación con dabrafenib

Reacciones adversas ¹	Tafinlar® en combinación con Mekinist®		Categoría de frecuencia
	Todos los grados <i>n</i> = 93 (%)	Grados 3/4 <i>n</i> = 93 (%)	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)			
Carcinoma de células escamosas de la piel	3	2	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	15	8	Muy frecuente
Leucopenia	6	2	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiponatremia	14	9	Frecuente
Deshidratación	8	3	Frecuente
Trastornos oculares			
Desprendimiento de retina o del epitelio pigmentario retiniano ¹	2	NN	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	16	NN	Muy frecuente
Mareo	14	NN	Muy frecuente
Desórdenes Cardíacos			
Disminución de la fracción de eyección	9	4	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia ²	26	3	Muy frecuente

Hipotensión	15	2	Muy frecuente
Embolia pulmonar	4	2	Frecuente
Hipertensión	8	6	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	46	NN	Muy frecuente
Vómitos	37	3	Muy frecuente
Diarrea	33	2	Muy frecuente
Disminución del apetito	28	NN	Muy frecuente
Estreñimiento	16	NN	Muy frecuente
Pancreatitis Aguda	1	NN	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Eritema	10	NN	Muy frecuente
Xerodermia	32	1	Muy frecuente
Exantema	31	3	Muy frecuente
Prurito	15	2	Muy frecuente
Hiperqueratosis	13	1	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	10	NN	Muy frecuente
Artralgia	16	NN	Muy frecuente
Mialgia	13	NN	Muy frecuente
Desórdenes renales y urinarios			
Falla renal	3	1	Frecuente
Nefritis tubulointersticial	2	2	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fiebre	55	5	Muy frecuente
Astenia	47	6	Muy frecuente
Edema	35	NN	Muy frecuente
Escalofríos	24	1	Muy frecuente
Investigaciones			
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	12	NN	Muy frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada	11	2	Muy Frecuente
Alanina aminotransferasa elevada	10	4	MuyFrecuente
¹ 1) Neutropenia incluye neutropenia y recuento disminuido de neutrófilos. «Recuento disminuido de neutrófilos» se considera como un evento relacionado con la neutropenia. 2.) Hemorragia incluye hemoptisis, hematoma, epistaxis, púrpura, hematuria, hemorragia subaracnoidea, hemorragia gástrica, hemorragia de la vejiga urinaria, contusión, hematoquecia, hemorragia en la zona de inyección, melena, hemorragia pulmonar y retroperitoneal. 3) Exantema incluye exantema, exantema generalizado, exantema papuloso, exantema macular, exantema maculopapuloso y exantema pustuloso. 4) Prurito incluye prurito, prurito generalizado y prurito en el ojo. 5) Hiperqueratosis incluye hiperqueratosis, queratosis actínica, queratosis seborreica y queratosis pilar. 6) Astenia también incluye fatiga y malestar general.			

7) Edema incluye edema generalizado y edema periférico.
NN= no notificado.

314

Información para profesionales médicos

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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*

PRESENTACIONES

Tafinlar® 50 mg: Envases conteniendo 28 cápsulas duras.

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

Elaborado en: Glaxo Operations UK limited - Ware, Inglaterra.
Acondicionado en: Glaxo Wellcome S.A - Burgos, España.

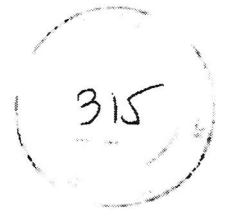
Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico Farmacéutico.

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

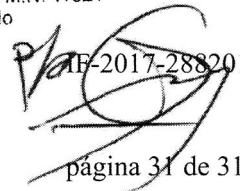
Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 01 Jun 2017
Tracking number: 2017_PSB/GLC-0869-s

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

- 31 -

Plaf

página 31 de 31

2017-28820149-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina S.A.
Guillermo Traversa
RA Compliance Manager
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-28820149-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Noviembre de 2017

Referencia: 4614-17-2 prospectos certif 57.452

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 31 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.17 12:44:54 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.17 12:44:55 -03'00'

378

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TAFINLAR® DABRAFENIB

Cápsulas duras
Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

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

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

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

Fórmula

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

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

^a La cápsula Naranja Suecia se describe como rojo oscuro

^b La cápsula Rosa se describe como rosa oscuro

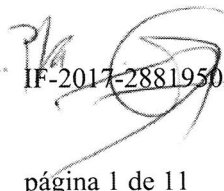
En este prospecto

- ✓ ¿Qué es Tafinlar® y para qué se utiliza?
- ✓ ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tafinlar®?
- ✓ ¿Cómo tomar Tafinlar®?
- ✓ Posibles efectos adversos
- ✓ ¿Cómo conservar Tafinlar®?
- ✓ Presentaciones

✓ ¿Qué es Tafinlar® y para qué se utiliza?

¿Que es Tafinlar®?

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



IF-2017-28819502-APN-DERM#ANMAT
 Novartis Argentina S.A.
 Guillermo Traversa
 RA Compliance Manager
 Apoderado



El principio activo en Tafinlar® es dabrafenib.

Tafinlar® cápsulas duras contienen la sustancia activa dabrafenib,

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

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

¿Para qué se utiliza Tafinlar®?

- Tafinlar® solo o en combinación con trametinib, es un medicamento que se utiliza para tratar a personas con melanoma (un tipo de cáncer de piel) que se ha extendido a otras partes del cuerpo o no se puede extirpar mediante cirugía.
- Tafinlar® es un medicamento que también se utiliza en combinación con trametinib para tratar personas con un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC).
- Tafinlar® solo se puede utilizar para el tratamiento de melanomas o cáncer pulmonar de células no pequeñas 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.

¿Como funciona Tafinlar®?

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

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

✓ Antes de tomar Tafinlar®

• Tenga especial cuidado con Tafinlar®

Es posible que el médico decida tratar el cáncer con una combinación de Tafinlar® y *trametinib*. Si está tomando estos dos medicamentos juntos, lea el prospecto de *trametinib* además de este.

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

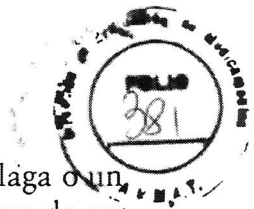
Antes de tomar Tafinlar® el médico necesita saber si:

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

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

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

- Si tiene fiebre alta. Esto puede ocurrir con más frecuencia cuando se toma Tafinlar® junto con *trametinib*, ó
- Si tiene fiebre alta, dolores de cabeza, mareo o debilidad; tos con sangre o con coágulos; tiene vómitos con sangre o que parecen «posos de café»; sangra por la nariz, o expulsa heces rojas o heces negras que parecen alquitrán. Pueden ser signos de hemorragia grave, ó



- Observa algún cambio en la piel, como la aparición de una verruga, una llaga o un bulto rojizo que sangra o no se cura, o cambios en el tamaño o el color de un lunar; pueden ser signos de un cáncer de piel diferente llamado carcinoma epidermoide cutáneo. Por lo general, estas lesiones se extirpan quirúrgicamente y el paciente puede continuar con el tratamiento, ó
- Si observa que han aparecido nuevos melanomas, ó
- Si siente mucho dolor en la parte alta del abdomen. Puede ser signo de una inflamación del páncreas, ó
- Si tiene el ojo rojo y doloroso. Puede ser signo de una afección ocular llamada «uveítis».

Monitorización durante el tratamiento con Tafinlar®

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

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

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

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

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

Personas de 65 años de edad o más

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

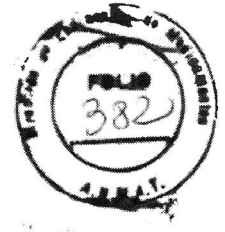
Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Tafinlar® no debe utilizarse en niños y adolescentes ya que no se conoce si es seguro y efectivo. **Toma de Tafinlar® con otros medicamentos**

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

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

- medicamentos anticonceptivos hormonales, como 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;
- algunos medicamentos para tratar la infección por el VIH, como ritonavir;



- 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 (interacciones con comidas y bebidas)

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

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

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y pacientes varones

Tafinlar® puede causar daños al feto. Si usted es una mujer que puede quedar embarazada debe utilizar, un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta cuatro semanas después de haber dejado de tomar Tafinlar®. Consulte a su médico acerca de los métodos anticonceptivos eficaces.

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.

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

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

✓ *¿Cómo tomar Tafinlar®?*

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

No tome más Tafinlar® del recomendado por el médico

¿Cuánto tomar Tafinlar®?

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

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

No tome más Tafinlar® del que su médico recomiende



¿Cuándo tomar Tafinlar®?

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

¿Cómo tomarlo?

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

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®.

- Tráguese las cápsulas de Tafinlar® enteras, con agua, una después de la otra Tafinlar® en combinación con *trametinib*

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

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

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

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

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

Por cuánto tiempo hay que tomar Tafinlar®

Siga tomando Tafinlar® todos los días durante el tiempo que le indique el médico. Es un tratamiento prolongado que posiblemente dure varios meses o años. El médico vigilará regularmente su estado de salud para verificar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado. Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con Tafinlar®, hable con su médico.

Si usted toma más Tafinlar® de lo debido

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

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

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

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

Si olvidó tomar Tafinlar®

Si han transcurrido menos de 6 horas desde la hora habitual a la que debería haber



tomado la dosis olvidada, tómelas tan pronto como se acuerde.

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

No deje de tomar Tafinlar® sin avisar

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

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

✓ **Posibles efectos adversos**

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

Posibles efectos secundarios cuando Tafinlar se toma solo

Algunos efectos secundarios pueden ser graves

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

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 cada 10 personas

- Crecimiento anormal de células cancerosas de la piel (signos de carcinoma cutáneo escamoso (cuSCC) incluyendo SCC de la piel, SCC (Enfermedad de Bowen, keratoacantoma).

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

- Aparición de una verruga, una llaga o un abultamiento rojizo que sangra o no se cura, o cambios en el tamaño o el color de un lunar, lesión nueva de la piel (signos de un melanoma primario nuevo).
- Dolor intenso en la parte alta del abdomen (signos de pancreatitis).
- Enrojecimiento y dolor en un ojo (signos de uveítis).
- Dificultad para respirar o tragar; mareo; hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta; picazón intensa de la piel, con una erupción roja o abultamientos (signos de reacción de hipersensibilidad).
- Gran disminución de la producción de orina (signo de insuficiencia renal aguda).

Efectos secundarios raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas

- Alta o baja producción de orina, mareos, confusión, náusea como signos de riñón inflamado (nefritis tubulointersticial)

Otros efectos secundarios posibles cuando Tafinlar® se toma solo

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

Efectos secundarios muy frecuentes: (Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Vómitos
- Debilitamiento o pérdida inusual de cabello (alopecia)
- Engrosamiento de las capas externas de la piel (hiperqueratosis)



- Efectos cutáneos como exantema (papiloma),
- Efectos cutáneos como exantema, crecimientos parecidos a verrugas, enrojecimiento e hinchazón y posiblemente descamación de las palmas y los dedos de las manos y las plantas de los pies la cual puede estar acompañada de sensación de consquilleo y dolor como ardor (síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar)
- Erupción
- Náuseas
- Falta de energía
- Dolor de las articulaciones (artralgia)
- Dolor muscular (mialgia)
- Dolor en los pies o manos (dolor en extremidades)
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Disminución del apetito
- Tos
- Escalofríos
- Fiebre (pirexia)
- Sensación de debilidad (astenia)

Efectos secundarios frecuentes: (Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

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

- Bultos sensibles o dolorosos bajo la piel (paniculitis)

Posibles efectos secundarios de Tafinlar® en combinación con trametinib

Algunos efectos secundarios pueden ser graves

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

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

- Muy frecuentes: puede afectar a más de 1 cada 10 personas



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

Eventos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 cada 10 personas

- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (signos de leucopenia)
- Dificultad para respirar, dolor en el pecho, desvanecimiento (desmayo), latidos rápidos del corazón, coloración azulada de la piel (signos de embolia pulmonar).
- Hemorragias o hematomas de aparición espontánea (signos de trombocitopenia).
- Sed, poca producción de orina, pérdida de peso, piel seca y ruborizada, irritabilidad signos de escasez de líquidos en el organismo (signos de deshidratación).
- Disminución de la visión (signo de disfunción visual).
- Sensación de destellos luminosos, disminución de la visión (signos de desprendimiento de la retina).
- Latidos cardiacos lentos (signo de bradicardia).
- Dolor agudo de la parte superior del estómago (signos de pancreatitis aguda)
- Disminución de la producción de orina (signos de falla renal)
- Producción alta o baja de orina, mareos, confusión, náuseas como signos de riñón inflamado (nefritis tubulointersticial)

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

- Fatiga, sensación de plenitud o distensión abdominal, palpitaciones, disminución del apetito, náuseas, reducción de la capacidad de hacer ejercicio, falta de aliento, hinchazón (signos de disfunción del ventrículo izquierdo).
- Falta de aliento, dificultad para respirar estando acostado, hinchazón de los pies o las piernas como signos de que el musculo cardíaco no está bombeando como debería (signos de insuficiencia cardiaca).
- Hinchazón del ojo por la pérdida de fluido lo cual causa visión borrosa (signos de corioretinopatía)
- Tos, dificultad o dolor al respirar, pitos (sibilancias), dolor en el pecho al respirar, fiebre (signos de neumonitis).
- Destrucción anormal de tejido muscular que causa dolor, fiebre y una coloración marrón rojiza de la orina (signos de rabdomiólisis).
- Inflamación del riñón (nefritis)

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

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

También referirse al prospecto de Mekinist® para posibles eventos adversos



Efectos secundarios muy frecuentes: (Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de garganta y nariz goteante (nasofaringitis)
- Infección del tracto urinario
- Hinchazón de las manos, tobillos o los pies (edema periférico)
- Dolor de estómago (dolor abdominal)
- Exantema, piel seca, picor, problemas parecidos al acné (dermatitis acneiforme)
- Picazón (prurito)
- Engrosamiento de las capas externas de la piel (hiperqueratosis incluyendo también keratosis actínica, (piel gruesa escamosa y con costras) keratosis seborreica (crecimiento grasos en la piel, “pegado a la piel”), keratosis pilaris (bultos ásperos, ligeramente rojos en la piel más blanca y bultos marrones en la piel más oscura)
- Dolor de cabeza, mareo, signos de tensión arterial alta (hipertensión).
- Mareos
- Dolor de cabeza
- Constipación
- Cansancio, confusión, musculo contraído, convulsiones (hiponantremia)
- Piel enrojecida (eritema)
- Mareos, sensación de vahído (hipotensión)
- Sensación de debilidad y cansancio (astenia incluyendo malestar y fatiga)

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

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

Efectos secundarios frecuente: (Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Inflamación de la piel causada por una infección (celulitis).
- Inflamación de los folículos pilosos que causa picazón (foliculitis).
- Trastornos en las uñas, como alteraciones del lecho, dolor, infección e inflamación de las cutículas (paroniquia).
- Erupción cutánea con ampollas llenas de pus (exantema pustuloso).
- Cansancio, fatiga, palidez (anemia).
- Visión borrosa, problemas de visión (visión borrosa)
- Cansancio, molestias en el pecho, sensación de vahído, dolor, palpitaciones (disminución de la fracción de eyección).
- Hinchazón dolorosa de brazos, piernas y otras partes del cuerpo (limfedema)
- Falta de aliento, dificultad para respirar (disnea).
- Úlceras bucales con inflamación de las encías (estomatitis).
- Boca seca
- Sudores nocturnos
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis).
- Fisuras de la piel.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

IF-2017/28819502-APN-DERM#ANMAT

- 40 -

página 9 de 11

Novartis Argentina S.A.
Guillermo Traversa
RA Compliance Manager
Apoderado



- Abultamientos sensibles o dolorosos bajo la superficie de la piel (paniculitis).
- Resultado anormal en el análisis de sangre como signos de fallas en la salud muscular (concentraciones altas de creatina kinasa en la sangre).
- Hinchazón de cara (edema facial)
- Dolor, úlceras en la boca, enrojecimiento e hinchazón de las vías respiratorias o del esófago (inflamación de las mucosas).

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

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

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

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

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

✓ ¿Cómo conservar Tafinlar®?

Conservar a menos de 30 °C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

✓ Presentaciones

Tafinlar® 50 mg: Envases conteniendo 28 cápsulas duras.

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

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

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

Elaborado en: Glaxo Operations UK limited - Ware, Inglaterra.
Acondicionado en: Glaxo Wellcome S.A - Burgos, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

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

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

- 41 -

IF-2017-28819502-APN-DERM#ANMAT

página 10 de 11

Novartis Argentina S.A.
Guillermo Traversa
RA Compliance Manager
Apoderado



BPL: 01 Jun 2017
Tracking number: 2017-PSC/GLC-0869-s

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado

- 42 -

IF-2017-28819502-APN-DERM#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Guillermo Traversa
RA Compliance Manager
Apoderado

página 11 de 11



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-28819502-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Noviembre de 2017

Referencia: inf pacientes 4614-17-2 certif 57.452

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.11.17 12:43:30 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.17 12:43:31 -03'00'