



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-04910543-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2024-04910543-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TAFINLAR / DABRAFENIB, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS DURAS / DABRAFENIB (equivalente a Dabrafenib mesilato micronizado 59,25 mg y 88,88 mg) 50 mg y 75 mg; aprobada por Certificado N° 57.452.

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada TAFINLAR / DABRAFENIB, Forma Farmacéutica y Concentración: CÁPSULAS DURAS / DABRAFENIB (equivalente a Dabrafenib mesilato micronizado 59,25 mg y 88,88 mg) 50 mg y 75 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-07248947-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-07249068-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 EX-2024-04910543-APN-DGA#ANMAT

Js

ae

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina  
Date: 2024.02.07 20:27:44 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.07 20:27:46 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE

Novartis

---

### **TAFINLAR® DABRAFENIB**

Cápsulas duras  
Venta bajo receta archivada

Industria Española

#### **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<sup>a</sup>.

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<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> La cápsula Naranja Suecia se describe como rojo oscuro

<sup>b</sup> La cápsula Rosa se describe como rosa oscuro

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo farmacoterapéutico:

Inhibidores de la serina-treonina quinasa (BRAF) de B-Raf, Código ATC: L01EC02.

#### **INDICACIONES**

##### **Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K**

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

##### **Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K**

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

##### **NSCLC metastásico con mutación BRAF V600E**

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.

##### **Tratamiento adyuvante del melanoma con mutación BRAF V600E o V600K**

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

## Cáncer anaplásico de tiroides localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E

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

## Tumores sólidos irresecables o metastásicos con mutación BRAF V600E

Tafinlar® está indicado, en combinación con trametinib, para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 6 años con tumores sólidos irresecables o metastásicos con mutación BRAF V600E que han presentado progresión después del tratamiento previo y que no tienen opciones alternativas satisfactorias de tratamiento.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

### Modo de acción

#### *Tafinlar® en Monoterapia*

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

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

#### *Tafinlar® en combinación con Mekinist®*

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

### Farmacodinamia

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

dabrafenib inhibió la ERK fosforilada en el tumor, en comparación con el estado previo al tratamiento.

#### *Electrofisiología cardíaca*

Se evaluó el efecto potencial de dabrafenib sobre la prolongación del intervalo QT en un estudio con dosis múltiples exclusivo sobre el QT. Se administró una dosis 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 de dabrafenib o de sus metabolitos en el intervalo QTc.

### Farmacocinética

#### *Absorción*

Dabrafenib se absorbe por vía oral y la mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de 2 horas tras la administración de una dosis. La media de la biodisponibilidad absoluta de dabrafenib oral es del 95 % (IC 90 %: 81%; 110 %). La exposición al dabrafenib ( $C_{m\acute{a}x}$  y AUC) se incrementó de forma proporcional a la dosis entre 12 y 300 mg tras la administración de una dosis única, sin embargo, este incremento fue inferior al proporcional a la dosis, tras la administración de dosis múltiples dos veces al día. Se observó una disminución de la exposición con la administración de dosis múltiples, probablemente debido a la inducción de su propio metabolismo. La media del cociente de acumulación calculado a partir del AUC del día 18/AUC del día 1 fue de 0,73. Tras la administración de 150 mg dos veces al día, la media geométrica de la  $C_{m\acute{a}x}$ , AUC (0- $\tau$ ) y la concentración previa a la dosis ( $C_{\tau}$ ) fue de 1478 ng/mL, 4341 ng\*hr/mL y 26 ng/mL, respectivamente.

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

#### *Distribución*

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

#### *Biotransformación / Metabolismo*

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

### *Eliminación*

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

### *Evaluación de la potencial interacción con otros medicamentos in vitro*

#### Efectos de otros fármacos sobre dabrafenib:

Los resultados *in vitro* indican que el CYP2C8 y el CYP3A4 son las principales enzimas del CYP que intervienen en el metabolismo oxidativo de dabrafenib, mientras que el hidroxidabrafenib y el desmetil-dabrafenib son sustratos del CYP3A4. Dabrafenib es un sustrato de la P-gp y la Proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP1) humanas *in vitro*. Sin embargo, estos transportadores tienen un impacto mínimo en la biodisponibilidad oral y eliminación de dabrafenib, y el riesgo de interacciones farmacológicas es mínimo.

#### Efecto de dabrafenib sobre otros fármacos:

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

### **Poblaciones especiales**

#### *Población pediátrica (menores de 18 años)*

Se evaluó la farmacocinética del dabrafenib en 243 pacientes pediátricos (de 1 a <18 años) con gliomas y otros tumores sólidos tras la administración de dosis únicas o repetidas ajustadas en función del peso. Las características farmacocinéticas (tasa de absorción del fármaco, cocientes de metabolitos, depuración del fármaco) del dabrafenib en los pacientes pediátricos son comparables a las observadas en adultos. Se observó que el peso influía en la depuración del dabrafenib administrado por vía oral. Las exposiciones farmacocinéticas al dabrafenib con las dosis recomendadas ajustadas en función del peso en pacientes pediátricos estuvieron dentro del intervalo observado en los adultos.

#### *Población de adultos de 65 años o mayores*

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la edad no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de dabrafenib. Tener una edad superior a 75 años, fue un indicador significativo de las concentraciones plasmáticas de carboxi- y desmetil-

dabrafenib, con una exposición de un 40 % superior en sujetos  $\geq 75$  años, en comparación con sujetos  $< 75$  años.

#### *Peso corporal y sexo*

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

#### *Raza / Origen étnico*

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

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

#### *Insuficiencia renal*

La farmacocinética de dabrafenib se caracterizó mediante un análisis poblacional en 233 pacientes con insuficiencia renal leve (FG 60 a 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en 30 con insuficiencia renal moderada (FG 30 a 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) que participaron en ensayos clínicos. El efecto de la insuficiencia renal leve o moderada sobre la depuración de dabrafenib oral fue escaso ( $< 6\%$  en ambas categorías) y no fue clínicamente relevante. Además, la insuficiencia renal leve y moderada no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de hidrox-, carboxi- y desmetil-dabrafenib. No hay datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal severa (ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN).

#### *Insuficiencia hepática*

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

### **Estudios clínicos**

#### **Melanoma irreseccable o metastásico**

##### Tafinlar® en monoterapia

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

##### Pacientes no tratados previamente

La eficacia y seguridad de dabrafenib se evaluaron en un estudio de fase III, sin enmascaramiento y aleatorizado [BREAK-3] en el que se comparó dabrafenib con dacarbazina (DTIC) en pacientes no tratados previamente con melanoma avanzado

(irresecable estadio III) o metastásico (estadío 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/m<sup>2</sup> 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 irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E. A los pacientes del grupo de DTIC se les permitió cambiar a dabrafenib tras una confirmación radiológica independiente de progresión inicial de la enfermedad. Las características iniciales eran parejas entre los dos grupos de tratamiento. El 60 % de los pacientes eran varones y el 99,6 %, de raza blanca; la mediana de la edad fue de 52 años, siendo el 21 % de los pacientes  $\geq$  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 Población por intención de tratar**

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

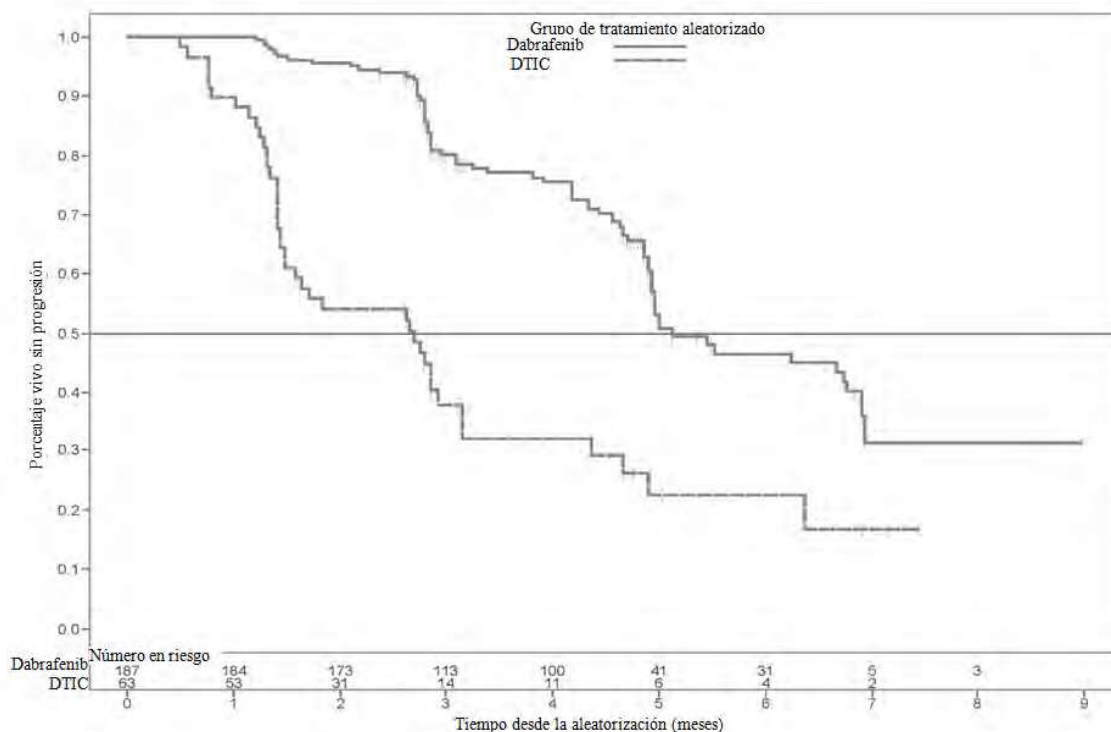
DTIC: dacarbazina; HR: cociente de riesgos (hazard ratio); IC: intervalo de confianza; INV: evaluado por el investigador; NA: no alcanzado.

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

Veintiocho pacientes (44%) asignados aleatoriamente al grupo de DTIC se cambiaron al grupo de dabrafenib tras la verificación independiente de progresión de la enfermedad. La



mediana del tiempo de tratamiento con dabrafenib tras el cambio al otro grupo de tratamiento fue de 2,8 meses y la tasa de respuesta global (TRG) no confirmada, del 46%.  
**Figura 1 BREAK -3 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión según la evaluación del investigador (población IDT)**



### Pacientes con metástasis cerebrales

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

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

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

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

a - Respuesta confirmada.

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

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

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

La tasa de respuesta confirmada según la evaluación del investigador en la población principal para el análisis de la eficacia, formada por pacientes con melanoma metastásico y mutación BRAF V600E (*n* = 76), fue del 59 % (IC 95 %: 48,2; 70,3, que incluyó una tasa de respuesta completa del 7 % y la mediana de la duración de la respuesta, de 5,2 meses (IC 95 %: 3,9; no calculable). El tratamiento sistémico previo no pareció afectar significativamente la respuesta. La tasa de respuesta confirmada según la evaluación del investigador en una población secundaria para el análisis de la eficacia, formada por pacientes con melanoma metastásico y mutación BRAF V600K (*n* = 16) fue del 13 % (IC 95 %: 0,0; 28,7), con una mediana de la duración de la respuesta de 5,3 meses (IC 95 %:

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

#### *Tafinlar® en combinación con Mekinist®:*

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

#### MEK115306 (COMBI-d)

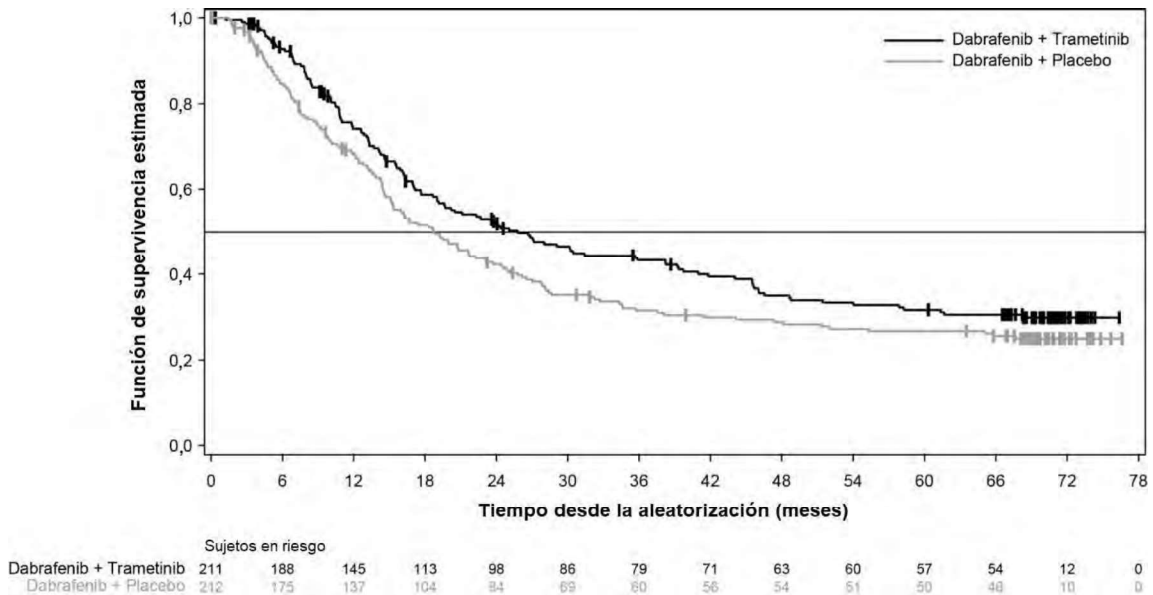
MEK115306 (COMBI-d) fue un estudio de fase III, con doble enmascaramiento y aleatorizado en el que se comparó la combinación del Tafinlar® más trametinib con Tafinlar® más un placebo como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma irresecable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV) y mutación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

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

**Tabla 3 Resultados de la SG para el estudio MEK115306 (COMBI d)**

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

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



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración principal de la PFS a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el de dabrafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente

significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el de dabrafenib en monoterapia (Tabla 4).

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

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis actualizado*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
PFS evaluada por el investigador								
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	153 (73)	168 <sup>f</sup> (79)	160 (76)	166 <sup>f</sup> (78)
Mediana (meses) (IC del 95% <sup>a</sup> )	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,0; 12,8)	7,6 (5,8; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,71 (0,57; 0,88)		0,73 (0,59; 0,91)	
Valor de p (prueba del orden logarítmico)	0,035		<0,001		NP		NP	
Tasa de respuesta global <sup>b</sup> (%) (IC del 95%)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	68 (61,5; 74,5)	55 (47,8; 61,5)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC <sup>c</sup> + RP <sup>c</sup> ), % (IC del 95% de la diferencia) Valor de p	15 <sup>d</sup> (5,9; 24,5) 0,0015		15 <sup>d</sup> (6,0; 24,5) 0,0014 <sup>e</sup>		NP		NP	
Duración de la respuesta (meses)								
Mediana (IC del 95%)	9,2 <sup>e</sup> (7,4; NA)	10,2 <sup>e</sup> (7,5; NA)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,0 (9,3; 17,1)	10,6 (8,3; 12,9)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)

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

a: Intervalo de confianza.

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

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

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

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

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

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

NA = no alcanzada.

NP = no procede.

### MEK116513 (COMBI-v)

El estudio MEK116513 fue un estudio de Fase III, sin enmascaramiento, aleatorizado y de dos grupos en el que se evaluó el tratamiento combinado con Tafinlar® y Mekinist® en

comparación con vemurafenib en monoterapia contra el melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600. El criterio principal de valoración del estudio fue la supervivencia global. Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a  $\leq$  LSN) y mutación de BRAF (V600E frente a V600K).

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

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

Un análisis de la SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con vemurafenib en monoterapia. La mediana de la SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 8 meses mayor que en el de vemurafenib en monoterapia (26,0 meses frente a 17,8 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 36% para la combinación frente al 23% para vemurafenib en monoterapia (Tabla 5 y Figura 3). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (ver la Figura 3). La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 46% (IC del 95%: 38,8; 52,0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 28% (IC del 95%: 22,5; 34,6) en el grupo de vemurafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC del 95%: 9,3; 23,3) en el grupo de tratamiento combinado frente al 10% (IC del 95%: 5,1; 17,4) en el grupo de vemurafenib para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

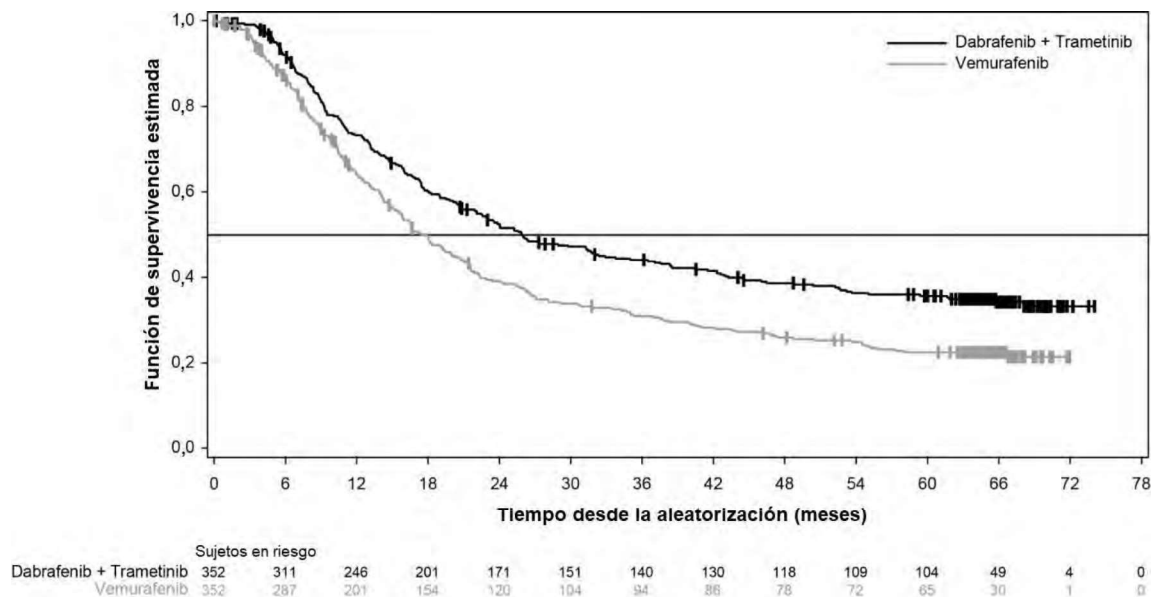
Tabla 5 Resultados de la SG para el estudio MEK116513 (COMBI v)

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

NA = no alcanzada, NP = no procede.

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

Figura 3 COMBI-v: Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (población IDT)



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración secundario de la PFS a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el de vemurafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente

significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el de vemurafenib en monoterapia (Tabla 6).

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

Criterio de valoración	Análisis principal*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
<b>PFS evaluada por el investigador</b>						
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)	250 (71)	257 (73)	257 (73)	259 (74)
Mediana (meses) (IC del 95%)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (5,7; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,56 (0,46; 0,69)		0,61 (0,51; 0,73)		0,62 (0,52; 0,74)	
Valor de p	<0,001		NP		NP	
Tasa de respuesta global (IC del 95%)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (61,9; 71,9)	53 (47,8; 58,4)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC + RP), % (IC del 95% de la diferencia)	13 (5,7; 20,2)		NP		NP	
Valor de p	0,0005		NP		NP	
<b>Duración de la respuesta (meses)</b>						
Mediana (IC del 95%)	13,8 (11,0; NA)	7,5 (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 17,7)	7,9 (7,4; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)

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

NA: no alcanzada; PFS: supervivencia sin progresión.



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

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

Un total de 125 pacientes fueron enrolados en cuatro cohortes:

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

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

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

	Toda la población de pacientes tratados			
Objetivos finales/Evaluación	Cohorte A N=76	Cohorte B N=16	Cohorte C N=16	Cohorte D N=17
<b>Tasa de respuesta intracraneal, % (95 % IC)</b>				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
<b>Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (95% IC)</b>				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
<b>ORR, % (95% IC)</b>				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
<b>PFS, mediana, meses (95% IC)</b>				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
<b>OS, mediana, meses (95% IC)</b>				

Mediana, meses	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
<i>IC = Intervalo de confianza</i>				
<i>NR = No Reportado</i>				

### ***Tratamiento adyuvante del melanoma***

#### *Estudio BRF115532 / DRB436F2301 (COMBI-AD)*

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

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir el tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib (150 mg de Tafinlar® dos veces al día y 2 mg de Mekinist® una vez al día) o dos placebos durante un período de 12 meses. La inclusión en el estudio requirió la resección completa del melanoma con linfadenectomía completa en el lapso de las 12 semanas previas a la aleatorización. No se permitió ningún tratamiento antineoplásico sistémico previo, incluida la radioterapia. Los pacientes con antecedentes de neoplasia maligna podían ser elegibles si habían transcurrido por lo menos 5 años libres de enfermedad. Los pacientes que tenían neoplasias malignas con mutaciones activadoras de RAS confirmadas no fueron elegibles. Los pacientes fueron estratificados según el estado de la mutación BRAF (V600E o V600K) y el estadio de la enfermedad antes de la cirugía (por subestadio del estadio III, indicativos de diferentes grados de afectación ganglionar y tamaño del tumor primario y ulceración). El criterio de valoración principal fue la sobrevida sin recurrencia (SSR) evaluada por el investigador, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recurrencia o muerte por cualquier causa. Cada 3 meses se realizó una evaluación radiológica del tumor durante los primeros dos años, y posteriormente cada 6 meses, hasta la presentación de la primera recurrencia. Los criterios de valoración secundarios incluyen la sobrevida global (SG; criterio de valoración secundario principal) y la sobrevida sin metástasis a distancia (SSMD).

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

Los resultados del análisis primario de la SSR se presentan en la en la Tabla 8. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa para el criterio de valoración principal de SSR entre los grupos de tratamiento, con una estimación de reducción del riesgo de 53% en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib, en comparación con el grupo de placebo (cociente de riesgos = 0,47; IC del 95%: 0,39; 0,58;  $p = 1,53 \times 10^{-14}$ ). Los resultados fueron concordantes entre los subgrupos, incluidos los factores de estratificación para el estadio de la enfermedad y el tipo de mutación BRAF V600. La mediana de la SSR

fue de 16,6 meses para el grupo de placebo, y no se ha alcanzado todavía en el grupo de tratamiento combinado al momento del análisis primario

**Tabla 8 COMBI-AD Análisis primario- Resultados de la sobrevida sin recurrencia**

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

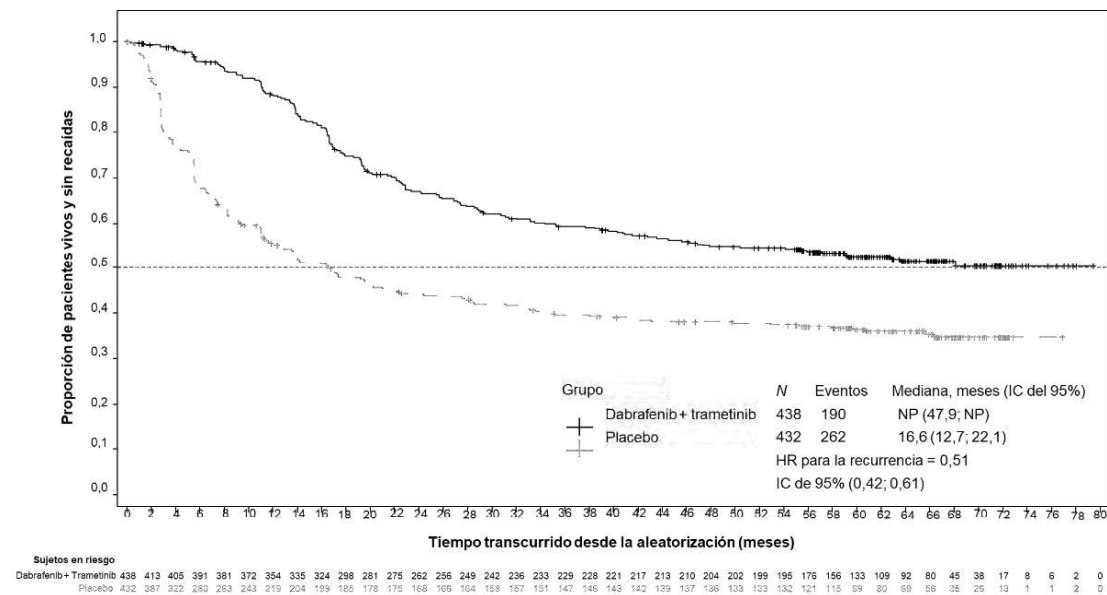
[1] El cociente de riesgos se obtiene con el modelo de Pike estratificado.

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

NE = no estimable.

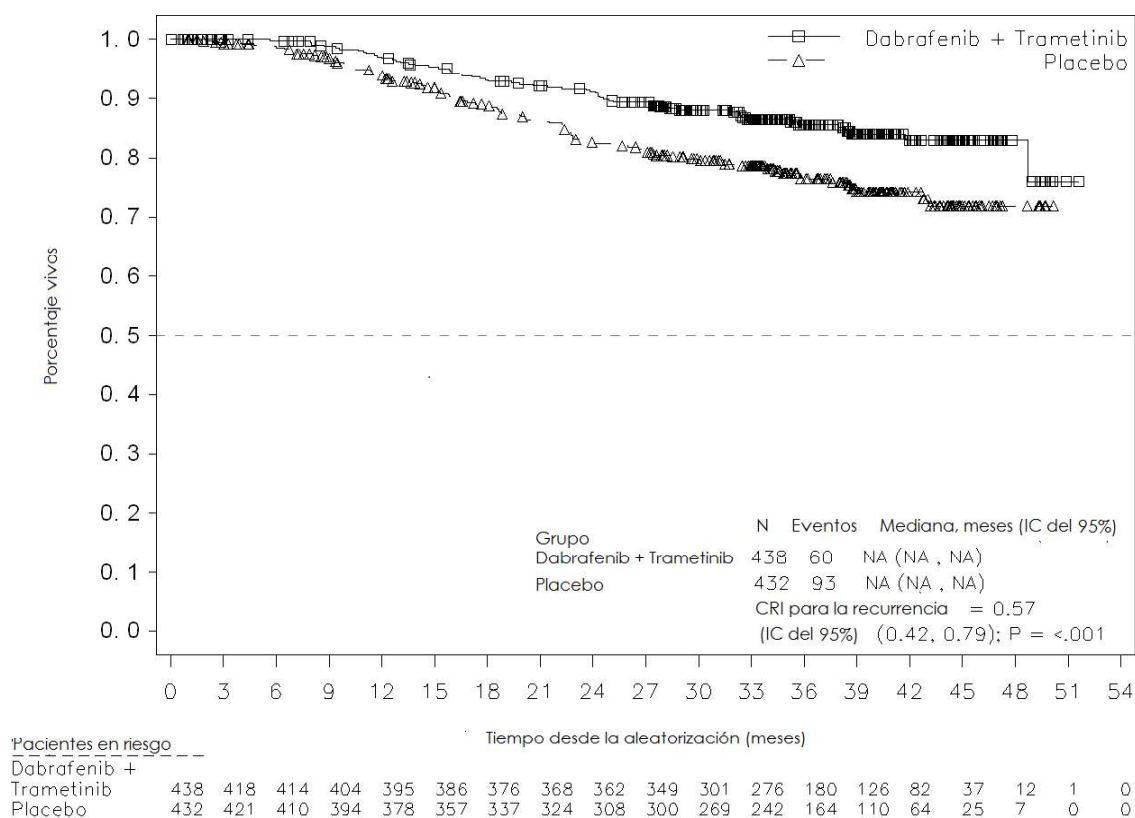
Según los datos actualizados con un seguimiento adicional de 29 meses en comparación con el análisis principal (seguimiento mínimo de 59 meses), el beneficio en la SSR se mantuvo con un HR estimado de 0,51 (IC del 95%: 0,42; 0,61) (Figura 4). La tasa de SSR al cabo de 5 años fue del 52% (IC del 95%: 48; 58) en el grupo de tratamiento combinado frente al 36% (IC del 95%: 32; 41) en el grupo de placebo.

Figura 4 - COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin recaída (población IDT)



En función de 153 eventos (60 [14%] en el grupo de tratamiento combinado y 93 [22%] en el grupo de placebo), correspondientes a una fracción de información del 26% del número objetivo total de 597 eventos de SG, el cociente de riesgos estimado para la SG fue de 0,57 (IC del 95%: 0,42; 0,79;  $p = 0,0006$ ). Estos resultados no alcanzaron el límite preespecificado para obtener significación estadística en este primer análisis provisional de la SG (CRI = 0,50;  $p = 0,000019$ ). Las estimaciones de la supervivencia al transcurrir 1 y 2 años de la aleatorización fueron 97% y 91% en el grupo de tratamiento combinado y 94% y 83% en el grupo de placebo, respectivamente. Las curvas de Kaplan-Meier para este análisis provisional de la SG se presentan en la Figura 5.

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



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

Al compararla indirectamente con la monoterapia con dabrafenib en la cohorte A, la eficacia de la combinación con trametinib resultó superior. El análisis final de eficacia realizado 5 años después de la primera dosis del último sujeto en la Tabla 9.

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

Criterio de valoración	Análisis	Combinación	Combinación
		Primera línea	Segunda línea
		N=36	N=57
Tasa de respuesta confirmada, n(%) (IC del 95%)	Por el investigador	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1)
	Por el comité de evaluación independiente	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	Por el investigador	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	Por el comité de evaluación independiente	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
Mediana de la SLP, meses	Por el investigador	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)

Criterio de valoración	Análisis	Combinación Primera línea	Combinación Segunda línea
(IC del 95%)	Por el comité de evaluación independiente	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Mediana de la SG, meses (IC del 95%)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

#### Tafinlar® en monoterapia:

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

#### **Cáncer Anaplásico de Tiroides (ATC) localmente avanzado o metastásico**

##### Estudio BRF117019 / CDRB436X2201

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

El estudio tenía análisis interinos preespecificados que se realizaron aproximadamente cada 12 semanas. Los pacientes recibieron Tafinlar® 150 mg dos veces al día y Mekinist® 2 mg una vez al día. El objetivo principal fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador usando los criterios RECIST de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1, evaluados por el investigador). Los objetivos secundarios, fueron la duración de la respuesta, la sobrevida libre de progresión (SLP), la sobrevida global (SG) y la seguridad. La TRG, la duración de la respuesta y la SLP fueron también valoradas por un comité de evaluación independiente.

Se incluyeron 36 pacientes, que fueron evaluables para la respuesta en la cohorte con CAT. La mediana de edad fue de 71 años (intervalo: 47 a 85); el 44% fueron varones, el 50% blancos, el 44% asiáticos; y el 94% tenía un estado funcional ECOG de 0 o 1. Los tratamientos anticancerosos previos para el ATC incluyeron cirugía ( $n = 30$ ; 83%), radioterapia externa ( $n = 30$ ; 83%) y tratamiento sistémico ( $n = 24$ ; 67%). La mutación BRAF V600E fue confirmada en pruebas de laboratorio centralizadas en 33 pacientes (92%).

Para el criterio de valoración principal, la TRG evaluada por el investigador fue de 56% (IC del 95%: 38,1; 72,1) en la cohorte con ATC. Los resultados de la evaluación de la TRG por el comité de evaluación independiente concordaron con la evaluación del investigador (Tabla 10).

Las respuestas fueron duraderas, con una mediana de duración de 14,4 meses (IC del 95%: 7,4; 43,6) en la cohorte con ATC según la evaluación del investigador, y una mediana de la SLP de 6,7 meses (IC del 95%: 4,7; 13,8).

Para los sujetos con ATC, la mediana de la SG fue de 14,5 meses (IC del 95 % 6,8 ;23,2). La estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia global a los 12 meses para los pacientes con ATC fue de 51,7% (IC del 95%: 33,6; 67,1).

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

Criterio de valoración	Análisis por el investigador <sup>1</sup> Cohorte con ATC N = 36	Análisis por el IRC Cohorte con ATC N = 36
Tasa de respuesta global confirmada, n (%) (IC del 95%)	20 (56%) (38,1; 72,1)	19 (53%) (35,5; 69,6)
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	14,4 (7,4; 43,6)	13,6 (3,8; NE <sup>2</sup> )
Mediana de la SSP, meses (IC del 95%)	6,7 (4,7; 13,8)	5,5 (3,7; 12,9)
Mediana de la SG, meses (IC del 95%)	14,5 (6,8; 23,2)	

<sup>1</sup> Fecha de corte de los datos: 14 de septiembre de 2020

<sup>2</sup> NE: no estimable.

### Tumores sólidos irresecables o metastásicos

La seguridad y la eficacia de Tafinlar® en combinación con Mekinist® para el tratamiento de tumores sólidos irresecables o metastásicos con mutación BRAF V600E se evaluaron en los ensayos BRF117019, NCI-MATCH y CTMT212X2101, y se respaldaron con los resultados de COMBI-d, COMBI-v y BRF113928.

En los estudios con adultos, los pacientes recibieron 150 mg de Tafinlar® dos veces al día y 2 mg de Mekinist® una vez al día. Los criterios de eficacia principales fueron la TRG según los criterios RECIST v1.1, RANO [GAG] o RANO modificados [GBG] y la duración de la respuesta (DR).

### Estudio BRF117019 y estudio NCI-MATCH

El estudio BRF117019 es un ensayo multicéntrico, sin enmascaramiento, no aleatorizado y con varias cohortes en el que participaron pacientes adultos con tumores seleccionados con mutación BRAF V600E, entre ellos glioma de alto grado (GAG) (n = 45), cáncer de vías biliares (CVB) (n = 43), glioma de bajo grado (GBG) (n = 13), adenocarcinoma de intestino delgado (AID) (n = 3), tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) (n = 1) y cáncer anaplásico de tiroides. Los pacientes se inscribieron de acuerdo con las evaluaciones locales del estado en cuanto a la mutación BRAF V600E; un laboratorio central confirmó la mutación de BRAF en 93 de 105 pacientes.

El grupo H (EAY131-H) del estudio NCI-MATCH es un estudio sin enmascaramiento y de un solo grupo en el que participaron pacientes con mutación BRAF V600E. Se excluyeron los pacientes con melanoma, cáncer de tiroides o CCR. El estado en cuanto a la mutación BRAF V600E de cara a la inclusión se determinó mediante pruebas realizadas en el laboratorio central o en un laboratorio local. El estudio incluyó pacientes adultos con tumores sólidos, entre ellos tumores gastrointestinales (n = 14), tumores pulmonares



( $n = 7$ ), tumores ginecológicos o peritoneales ( $n = 6$ ), tumores del SNC ( $n = 4$ ) y ameloblastoma mandibular ( $n = 1$ ).

Entre los 131 pacientes incluidos en BRF117019 y NCI-MATCH con los tipos tumorales que se muestran en la Tabla 12-11, las características iniciales fueron: mediana de edad de 51 años, con un 20% de 65 años o más; el 56% eran mujeres; el 85% eran blancos, el 9% asiáticos, el 3% negros y el 3% de otras razas; el 37% tenía un ECOG de 0, el 56% tenía un ECOG de 1 y el 6% tenía un ECOG de 2. De los 131 pacientes, el 90% había recibido tratamiento sistémico previo.

Los resultados de eficacia en pacientes con tumores sólidos se resumen en la Tabla 11.

**Tabla 11 - Resultados de eficacia basados en una revisión independiente del estudio BRF117019 y el grupo H del estudio NCI-MATCH**

Tipo de tumor <sup>a</sup>	N	Tasa de respuesta objetiva (TRO)		Duración de la respuesta (DR)
		%	IC del 95%	Intervalo (meses)
Cáncer de vías biliares <sup>b</sup>	48	46	(31; 61)	1,8 <sup>d</sup> ; 40 <sup>d</sup>
Glioma de alto grado <sup>c</sup>	48	33	(20; 48)	3,9; 44
Glioblastoma	32	25	(12; 43)	3,9; 27
Xantoastrocitoma pleomorfo anaplásico	6	67	(22; 96)	6; 43
Astrocitoma anaplásico	5	20	(0,5; 72)	15
Astroblastoma	2	100	(16; 100)	15; 23 <sup>d</sup>
Indiferenciado	1	RP	(2,5; 100)	6
Ganglioglioma anaplásico	1	0	NP	NP
Oligodendroglioma anaplásico	1	0	NP	NP
Glioma de bajo grado	14	50	(23; 77)	6; 29 <sup>d</sup>
Astrocitoma	4	50	(7; 93)	7; 23
Ganglioglioma	4	50	(7; 93)	6; 13
Xantoastrocitoma pleomorfo	2	50	(1,3; 99)	6
Astrocitoma pilocítico	2	0	NP	NP
Papiloma de plexo coroideo	1	RP	(2,5; 100)	29 <sup>d</sup>
Gangliocitoma/ganglioglioma	1	RP	(2,5; 100)	18 <sup>d</sup>
Carcinoma ovárico seroso de bajo grado	5	80	(28; 100)	12; 42 <sup>d</sup>
Adenocarcinoma de intestino delgado	4	50	(7; 93)	7; 8
Adenocarcinoma de páncreas	3	0	NP	NP

Carcinoma ductal/adenoneuroendocrino mixto	2	0	NP	NP
Carcinoma neuroendocrino de colon	2	0	NP	NP
Ameloblastoma mandibular	1	RP	(2,5; 100)	30
Carcinoma epidermoide pulmonar microcítico combinado	1	RP	(2,5; 100)	5
Adenocarcinoma peritoneal seroso mucinoso-papilar	1	RP	(2,5; 100)	8
Adenocarcinoma de ano	1	0	NP	NP
Tumor del estroma gastrointestinal	1	0	NP	NP

*Abreviaturas: RP: Respuesta parcial*

*<sup>a</sup> Excluye el CPNM (n = 6) y el CAT (n = 36) (tipos de tumores para los que estaba previamente aprobado Tafinlar® en combinación con trametinib).*

*<sup>b</sup> Mediana de la DR: 9,8 meses (IC del 95%: 5,3; 20,4).*

*<sup>c</sup> Mediana de la DR: 13,6 meses (IC del 95%: 5,5; 26,7).*

*<sup>d</sup> Denota una DR censurada por el lado derecho de la distribución.*

## Estudio CTMT212X2101 (X2101)

El estudio X2101 fue un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento y con cohortes múltiples en el que participaron pacientes pediátricos con tumores sólidos resistentes al tratamiento o recurrentes. En la parte C se aumentó la dosis de Tafinlar® en combinación con Mekinist® en los pacientes con mutación BRAF V600E. La parte D fue una fase de ampliación de la cohorte de Tafinlar® en combinación con Mekinist® en pacientes con GBG y mutación BRAF V600E. El criterio de eficacia principal fue la TRG evaluada por el comité de revisión independiente conforme a los criterios RANO.

La eficacia de Tafinlar® en combinación con Mekinist® se evaluó en 48 pacientes pediátricos, entre ellos 34 pacientes con GBG y 2 pacientes con GAG.

En los pacientes con GBG con mutación BRAF V600E que participaron en las partes C y D, la mediana de edad fue de 10 años (intervalo: 1; 17); el 50% eran varones, el 75% eran blancos, el 8%, asiáticos y el 3%, negros, y el 58% tenía un estado funcional de Karnofsky/Lansky de 100. Los tratamientos antineoplásicos previos incluían cirugía (83%), radioterapia externa (2,8%) y tratamiento sistémico (92%). La TRG fue del 25% (IC del 95%: 12%; 42%). La DR fue  $\geq 6$  meses en el 78% de los pacientes,  $\geq 12$  meses en el 56% de los pacientes y  $\geq 24$  meses en el 44% de los pacientes.

## Otros estudios

### Análisis de manejo de la pirexia

Se observa pirexia en pacientes tratados con terapia combinada de Tafinlar® y Mekinist®. Los estudios de registro inicial para la terapia de combinación en el contexto del melanoma irreseccable o metastásico (COMBI-d y COMBI-v; N total = 559) y en el contexto del melanoma adyuvante (COMBI-AD, N = 435) recomendaron interrumpir solo Tafinlar® en caso de pirexia. En dos estudios posteriores en melanoma irreseccable o metastásico (brazo

de control COMBI-i, N = 264) y en el contexto de melanoma adyuvante (COMBI-Aplus, N = 552), la interrupción de Mekinist® y Tafinlar® cuando la temperatura del paciente era  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (COMBI-Aplus) o ante el primer síntoma de pirexia (COMBI-i; COMBI-Aplus para pirexia recurrente), dio como resultado mejores resultados relacionados con la pirexia sin afectar la eficacia:

- Entorno de melanoma irresecable o metastásico (COMBI-d / v frente a COMBI-i):
  - Pirexia de grado 3/4 reducida del 6,6% al 3,4%
  - hospitalización por pirexia reducida del 12,3% al 6,1%
  - pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, disfunción renal, síncope, escalofríos intensos) reducido del 6,4% al 1,9%
  - las tasas de interrupción del tratamiento debido a la pirexia fueron comparables, 1,1% versus 1,9%
- Configuración de melanoma adyuvante (COMBI-AD frente a COMBI-Aplus):
  - Pirexia de grado 3/4 reducida de 5.7% a 4.3%
  - hospitalización por pirexia reducida del 11,0% al 5,1%
  - pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, disfunción renal, síncope, escalofríos intensos) reducido del 6,0% al 2,2%
  - la interrupción del tratamiento debido a la pirexia se redujo del 6.2% al 2.5%

## Datos preclínicos

### Datos de toxicidad preclínica

#### *Seguridad farmacológica en animales y toxicidad de dosis repetidas*

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

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

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

#### *Carcinogenicidad o mutagenicidad*

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

## *Toxicidad para la función reproductora*

### *Fertilidad y desarrollo embrio-fetal*

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

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

### *Estudios con animales jóvenes*

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

## **Terapia combinada con dosis no fija**

### *Dabrafenib en combinación con trametinib*

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

## **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

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

Tafinlar® en combinación con Mekinist® no debe utilizarse en pacientes con tumores sólidos o cáncer colorrectal sin mutación de BRAF (ver “*Estudios clínicos*” y “*Farmacología clínica*”). Es necesario confirmar la presencia de la mutación BRAF V600 (p. ej., V600E, V600K o requisito específico del país) mediante un test aprobado o validado a fin de seleccionar a los pacientes aptos para el tratamiento con dabrafenib, en monoterapia o en combinación con trametinib (ver “*Estudios clínicos*”).

Cuando se utilice dabrafenib en combinación con trametinib, consulte también el prospecto de trametinib.

## **Posología**

### Población destinataria general

#### *Pacientes adultos*

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), independientemente del peso corporal.

Las reducciones de dosis recomendadas se presentan en la Tabla 12. No se recomienda que la dosis resultante sea inferior a 50 mg dos veces al día.

**Tabla 12 - Reducciones recomendadas de la dosis de dabrafenib**

Nivel de dosis	Pauta posológica
Dosis inicial	150 mg por vía oral dos veces al día
Primera reducción de la dosis	100 mg por vía oral dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	75 mg por vía oral dos veces al día
Tercera reducción	50 mg por vía oral dos veces al día
<i>Suspender definitivamente el tratamiento si no se tolera Tafinlar® en cápsulas de 50 mg por vía oral dos veces al día</i>	

### Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de Tafinlar® en cápsulas en pacientes pediátricos que pesen al menos 26 kg se basa en el peso corporal (Tabla 13). No se ha determinado la dosis recomendada de Tafinlar® en cápsulas en pacientes que pesen menos de 26 kg.

**Tabla 13 - Dosis recomendadas de Tafinlar® en cápsulas en pacientes pediátricos en función del peso**

Peso corporal	Dosis inicial recomendada
26 a 37 kg	75 mg por vía oral dos veces al día
38 a 50 kg	100 mg por vía oral dos veces al día
51 kg o más	150 mg por vía oral dos veces al día

Tabla 14 se presentan las reducciones recomendadas del nivel de dosis de Tafinlar® en cápsulas en pacientes pediátricos.

**Tabla 14 - Reducciones recomendadas de la dosis de Tafinlar® en cápsulas en pacientes pediátricos**

Reducción del nivel de dosis	Dosis inicial recomendada		
	<i>75 mg por vía oral dos veces al día</i>	<i>100 mg por vía oral dos veces al día</i>	<i>150 mg por vía oral dos veces al día</i>
Primera reducción de la dosis	50 mg por vía oral dos veces al día	75 mg por vía oral dos veces al día	100 mg por vía oral dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	-	50 mg por vía oral dos veces al día	75 mg por vía oral dos veces al día
Tercera reducción de la dosis	-	-	50 mg por vía oral dos veces al día

*Suspender definitivamente el tratamiento si no se tolera un máximo de tres reducciones de la dosis o una cápsula de 50 mg de Tafinlar® por vía oral dos veces al día*

### Duración del tratamiento

La duración recomendada del tratamiento en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico o tumores sólidos, CPNM metastásico o cáncer anaplásico de tiroides localmente avanzado o metastásico es hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

En el contexto adyuvante del tratamiento del melanoma, la duración del tratamiento se limita a 1 año como máximo.

La duración recomendada del tratamiento en los pacientes pediátricos con GBG es hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Los datos disponibles sobre pacientes mayores de 18 años con GBG que precisaron el primer tratamiento sistémico son escasos. Por lo tanto, la decisión sobre si continuar el tratamiento hasta la edad adulta debe basarse en los beneficios y riesgos para cada paciente, según la evaluación del médico.

### Omisión de dosis

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

### **Ajuste de dosis**

#### *Tafinlar® en monoterapia y en combinación con Trametinib*

El manejo de los eventos adversos/ reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento. 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”).

Para obtener orientación sobre el manejo de la pirexia, consulte la siguiente sección.

El programa de modificación de dosis recomendado se proporciona en la Tabla 15. Cuando las reacciones adversas de un individuo están bajo un tratamiento eficaz, se puede considerar la posibilidad de volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos de dosificación que la reducción. La dosis de Tafinlar® no debe exceder los 150 mg dos veces al día.

**Tabla 15 Esquema de modificaciones de dosis de dabrafenib (excluyendo pirexia)**

<b>Grado (CTC-AE)*</b>	<b>Modificaciones de dosis recomendadas</b>
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).

**Manejo de la pirexia:** La terapia debe interrumpirse (Tafinlar® cuando se usa como monoterapia, y Tafinlar® y Mekinist® cuando se usan en combinación) si la temperatura del paciente es  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ . En caso de recurrencia, la terapia también se puede interrumpir ante el primer síntoma de pirexia. 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”). Tafinlar®, o tanto Tafinlar® como Mekinist® cuando se usan en combinación, deben reiniciarse si el paciente no presenta síntomas durante al menos 24 horas ya sea (1) en el mismo nivel de dosis; o (2) 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.

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

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

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

#### **Poblaciones especiales**

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

### *Población pediátrica (menores de 18 años)*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dabrafenib en niños (<6 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”).

### **Modo de administración**

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

Si un paciente vomita después de tomar Tafinlar®, no debe volver a tomar esa dosis, sino que debe esperar a tomar la siguiente dosis programada.

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

Las cápsulas duras de Tafinlar® deben tragarse enteras con un vaso de agua. Las cápsulas no deben masticarse ni triturarse.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### **ADVERTENCIAS**

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

### **Pirexia**

En los estudios clínicos se han notificado episodios de fiebre con Tafinlar® en monoterapia y en combinación con Mekinist® (ver “REACCIONES ADVERSAS”). En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, la incidencia y la severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar® se utilizó en combinación con Mekinist® (57% [119/209], 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211], 2% de grado 3). En un ensayo de fase III en pacientes con tratamiento adyuvante del melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor en el grupo de Tafinlar® en combinación con Mekinist® (67% [292/435]; 6% de grado 3 o 4) que en el del placebo (15% [66/432]; <1% de grado 3). En un ensayo clínico de Fase II en pacientes con NSCLC, la incidencia y severidad de la fiebre fue ligeramente mayor cuando Tafinlar® se utilizó en combinación con Mekinist® (55% [1/93], 5% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (37% [31/84], 2% de grado 3). En un ensayo de fase II en pacientes con cánceres poco frecuentes, incluido el ATC, la incidencia y la severidad de la fiebre fue del 35% (35/100), 4% de grado 3 o 4, en todas las cohortes. En pacientes con melanoma irreseccable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de Tafinlar® dos veces al día y una dosis de 2 mg de Mekinist® una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los casos de fiebre se dieron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función



renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos episodios respondieron satisfactoriamente ya sea a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

Una comparación de estudios cruzados en 1.810 pacientes tratados con terapia combinada demostró una reducción en la incidencia de pirexia de alto grado y otros resultados adversos relacionados con la pirexia cuando se interrumpieron tanto Tafinlar® como Mekinist®, en comparación con cuando solo se interrumpió Tafinlar®. Por lo tanto, se recomienda la interrupción de Tafinlar® y Mekinist® si la temperatura del paciente es  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  y, en caso de recurrencia, el tratamiento también se puede interrumpir ante el primer síntoma de pirexia (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “Estudios clínicos”).

## Neoplasias Malignas Cutáneas

### Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE)

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo mixto de queratoacantomas) en pacientes tratados con Tafinlar® en monoterapia o en combinación con Mekinist® (ver “REACCIONES ADVERSAS”). En un estudio de Fase III en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafinlar® en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana del tiempo hasta su aparición por primera vez de aproximadamente 8 semanas. En los pacientes que recibieron el Tafinlar® en combinación con Mekinist®, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana del tiempo hasta su aparición por primera vez de 20 a 32 semanas. Más del 90% de los pacientes que recibían el Tafinlar® y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis. En un estudio de fase II en pacientes con NSCLC, el 18% (15/84) de los pacientes que recibieron Tafinlar® en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 11 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar® en combinación con Mekinist®, solo un 2% (2/93) de los pacientes presentó CCE cutáneo.

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

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

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

### Nuevo melanoma primario

Se han notificado casos de nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafinlar®. En ensayos clínicos en melanoma irreseccable o metastásico, se identificaron en los primeros 5 meses de tratamiento y se trataron mediante escisión, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. En un ensayo clínico de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, <1% (1/435) de los pacientes que recibieron

Tafinlar® en combinación con Mekinist® presentaron nuevos melanomas primarios, en comparación con el 1% (6/432) de los pacientes que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas, tal y como se ha descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

### **Neoplasias malignas no cutáneas**

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

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

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

### **Pancreatitis**

Se han notificado casos de pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con Tafinlar® en ensayos clínicos con melanoma irreseccable o metastásico y en ensayos en pacientes con NSCLC tratados con Tafinlar®, la incidencia de pancreatitis aguda fue del 1%. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración en un paciente con melanoma metastásico y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. En el ensayo sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, se notificó pancreatitis en el 1% de los pacientes que recibieron Tafinlar® en combinación con Mekinist® y en <1% de los pacientes que recibieron placebo.

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

### **Uveítis**

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

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

### **Hemorragias**

En pacientes tratados con Tafinlar® en combinación con Mekinist® se han producido complicaciones hemorrágicas severas (ver “REACCIONES ADVERSAS”). De los 559

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

### **Tromboembolia venosa**

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

### **Reacciones adversas cutáneas**

#### **Reacciones adversas cutáneas severas**

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

#### **Linfocitosis hemofagocítica (HLH)**

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado HLH con Tafinlar® en combinación con Mekinist®. Si se sospecha HLH, el tratamiento debe interrumpirse. Si se confirma la HLH, se debe suspender el tratamiento y se debe iniciar un manejo adecuado de la HLH.

#### **Síndrome de lisis tumoral (SLT)**

En pacientes tratados con Tafinlar® en combinación con Mekinist® se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral, en algunas ocasiones con desenlace mortal (ver REACCIONES ADVERSAS). Entre los factores de riesgo del SLT se encuentran los tumores de crecimiento rápido, una masa tumoral elevada, la disfunción renal y la deshidratación. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con factores de riesgo de SLT, se considerará la posibilidad de aplicar medidas profilácticas (como hidratación intravenosa y tratamiento de las concentraciones elevadas de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento) y se instaurará tratamiento según esté clínicamente indicado.

## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones**

#### ***Efectos de otros medicamentos sobre dabrafenib***

En estudios *in vitro*, se ha demostrado que dabrafenib es metabolizado principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C8 y el CYP3A4. Los datos farmacocinéticos mostraron un aumento de la dosis repetida de  $C_{max}$  dabrafenib (33%) y el AUC (71%) tras la coadministración con ketoconazol (inhibidor de CYP3A4), e incrementos de 82% y el 68%

de las AUC hidroxilada y desmetil-dabrafenib, respectivamente. Una disminución de la AUC fue observada para carboxi-dabrafenib (disminución del 16%). La co-administración de dabrafenib y gemfibrozilo (un inhibidor de la CYP2C8) resultó en un aumento de la dosis repetida de AUC dabrafenib (47%) y en ningún cambio significativo en las concentraciones de los metabolitos. Los datos farmacocinéticos mostraron una disminución en la dosis repetida de  $C_{m\acute{a}x}$  dabrafenib (27%) y AUC (34%) tras la administración concomitante de rifampicina (inductor de CYP3A4/CYP2C8). No se observó ningún cambio relevante en el AUC para el hidroxilado-dabrafenib, hubo un aumento del AUC del 73% para el carboxi-dabrafenib y una disminución del AUC del 30% para el desmetil-dabrafenib. Es probable que los medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes del CYP2C8 o CYP3A4 aumenten o reduzcan, respectivamente, las concentraciones de dabrafenib. Si es posible, se debe evaluar la posibilidad de administrar fármacos alternativos durante el tratamiento con dabrafenib. Se debe proceder con precaución si se administran inhibidores potentes (p. ej. ketoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir, gemfibrozilo) o inductores potentes (p. ej. rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) del CYP2C8 o CYP3A4 de forma concomitante con dabrafenib.

#### ***Medicamentos que afectan al pH gástrico***

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

#### ***Efectos de dabrafenib sobre otros medicamentos***

Dabrafenib induce el metabolismo mediado por el CYP3A4 y el CYP2C9 y quizá otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). Dabrafenib puede inducir también a transportadores (p. ej. la glucoproteína P [P-gp]). En un estudio clínico en 16 pacientes tratados con una sola dosis de midazolam, un sustrato de CYP3A4, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC se redujeron en un 47% y 65%, respectivamente, con la co-administración de dosis repetidas de Tafinlar® 150 mg dos veces al día. En un ensayo separado en 14 pacientes, las dosis repetidas de Tafinlar® disminuyó el AUC de una dosis única de S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) y de R-warfarina (un sustrato de CYP3A4 / CYP1A2) en un 37% y 33%, respectivamente, con un pequeño aumento en la  $C_{m\acute{a}x}$  (18 y 19% respectivamente). La administración de Tafinlar® de forma concomitante con medicamentos que se ven afectados por la inducción de CYP3A4 o CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales, la warfarina o la dexametasona, puede provocar reducciones de la concentración y pérdida de la eficacia (ver “Embarazo y lactancia”). Si la administración concomitante de estos medicamentos es necesaria, se debe vigilar a los pacientes para detectar una pérdida de la eficacia o considerar la sustitución de estos medicamentos. Dabrafenib inhibe OATP1B1 y OATP1B3 (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES – Farmacocinética”). Tras la administración simultánea de una única dosis de rosuvastatina (un sustrato de OATP1B1 y OATP1B3) con dosis repetidas de 150 mg de Tafinlar® dos veces al día en 16 pacientes, se observó una variación mínima del AUC (aumento del 7%) y un aumento de la  $C_{m\acute{a}x}$  del 156%. Se recomienda vigilar la aparición de reacciones adversas si Tafinlar® se coadministra con fármacos que son sustratos de OATP1B1 u OATP1B3 y tienen un estrecho margen terapéutico con respecto a concentraciones máximas elevadas.

## *Terapia combinada y terapia combinada con dosis no fija*

### *Combinación con trametinib*

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

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

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### *Embarazo*

#### **Resumen de los riesgos**

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

### *Datos en animales*

En un estudio combinado de desarrollo embrionario y fetal en ratas, los animales recibieron dosis orales de dabrafenib hasta 300 mg/kg/día durante el período de organogénesis. A una dosis  $\geq 20$  mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 4,1 microgramos\*h/mL correspondiente a aproximadamente 0,5 veces la exposición humana a la dosis más alta recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad en el desarrollo consistió en retrasos en el desarrollo del esqueleto y reducción del peso corporal fetal. A una dosis de 300 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 22,6 microgramos\*h/mL correspondiente a aproximadamente tres veces la exposición humana a la dosis más alta recomendada de 150 mg dos veces. La toxicidad en el desarrollo consistió en letalidad embrionaria, defectos ventriculares septales, y variación en 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 transfieren con la leche humana y debido al potencial de las reacciones adversas de Tafinlar® sobre los lactantes, se debe advertir a la madre sobre los riesgos potenciales para el niño. Los beneficios de salud y de desarrollo de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de ser tratada con trametinib y los posibles efectos adversos en el lactante debido a Tafinlar® o debido a la condición materna subyacente.

## *Potencial reproductivo en hombres y mujeres*

### *Anticoncepción*

#### **Mujeres**

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

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

#### **Hombres**

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

#### *Infertilidad*

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Datos de ensayos clínicos - Melanoma irreseccable o metastásico**

#### *Tratamiento con Tafinlar® en monoterapia*

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

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

#### *Tratamiento con Tafinlar® combinado con Mekinist®*

La seguridad del tratamiento con Tafinlar® en combinación con Mekinist® se ha evaluado en 2 estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación de BRAF, tratados con 150 mg de Tafinlar® administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de Mekinist® administrado por vía oral una vez al día (ver “Estudios

clínicos”). Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) del tratamiento con Tafinlar® combinado con Mekinist® 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 irreseccable o metastásico:**

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

**Tabla 16 Melanoma irreseccable o metastásico- Reacciones adversas con Tafinlar® en monoterapia**

Eventos adversos	Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N = 578
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Nasofaringitis	Frecuente
<b>Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)</b>	
Papiloma	Muy frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo), carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel, incluido el CCE de la piel, el CCE in situ (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma, queratosis seborreica	Frecuente
Nuevo melanoma primario	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Hipersensibilidad	Poco frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Apetito disminuido	Muy frecuente
Hipofosfatemia Hiperglucemia	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>	
Uveítis	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Tos	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Náuseas, vómitos, diarrea	Muy frecuente

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

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

**Tabla 17 Melanoma irreseccable o metastásico - Reacciones Adversas del Tafinlar® en combinación con Mekinist®**

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	Datos conjuntos de MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
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
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>		
Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE), incluido el CCE de la piel, el CCE in situ (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma cutáneo	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Poco frecuente
Nuevo melanoma primario	Poco frecuente	Poco frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		
Hipersensibilidad	Poco frecuente	Poco frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiperglucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Deficiencia visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Poco frecuente	Poco frecuente
Uveítis	Poco frecuente	Poco frecuente
Desprendimiento de retina	Poco frecuente	Poco frecuente
Edema periorbitario	Poco frecuente	Poco frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	NN	Poco frecuente
Insuficiencia cardíaca	NN	Poco frecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Poco frecuente	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente

Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Poco frecuente	Poco frecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	NN	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Perforación Gastrointestinal	No reportado	Poco frecuente
Colitis	Poco frecuente	Poco frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente	Poco frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
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
Fotosensibilidad <sup>2</sup>	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
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	Poco frecuente
<b>Trastornos renales</b>		
Insuficiencia renal	Poco frecuente	Frecuente
Nefritis	Poco frecuente	Poco frecuente
Insuficiencia renal aguda	NN	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
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
<b>Bajo investigación</b>		
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

<sup>1)</sup> 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.

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

## Pacientes con melanoma metastásico con metástasis cerebrales

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

## Tratamiento adyuvante del melanoma

### *Tafinlar® en combinación con Mekinist®*

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

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

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

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

Tabla 18 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar® y Mekinist® frente al placebo

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

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

1) «Nasofaringitis» también incluye «faringitis».

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

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

4) «Mareo» también incluye «vértigo».

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20) «Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».

21) «Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».

NN: no notificado.

## Cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC)

*Tafinlar® en monoterapia:*

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

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

*Tafinlar® en combinación con Mekinist®:*

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

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

En la Tabla 16 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar® y Mekinist®, con una incidencia  $\geq 10\%$  para todos los grados de las reacciones adversas o con una incidencia  $\geq 2\%$  en el caso de las reacciones de grados 3 y 4 o eventos medicamente significativos, en las cohortes B y C del estudio BR113928.

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

**Tabla 19 NSCLC avanzado - Reacciones adversas de trametinib en combinación con dabrafenib**

Reacciones adversas <sup>1</sup>	Tafinlar® en combinación con Mekinist® N=93		Categoría de frecuencia
	Todos los grados %	Grados 3 o 4 %	
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>			
Carcinoma de células escamosas de la piel	3	2	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia	15	8	Muy frecuente
Leucopenia	6	2	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hiponatremia	14	9	Frecuente
Deshidratación	8	3	Frecuente

<b>Trastornos oculares</b>			
Desprendimiento de retina o del epitelio pigmentario retiniano <sup>1</sup>	2	NN	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	16	NN	Muy frecuente
Mareo	14	NN	Muy frecuente
<b>Desórdenes Cardíacos</b>			
Disminución de la fracción de eyección	9	4	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hemorragia <sup>2</sup>	26	3	Muy frecuente
Hipotensión	15	2	Muy frecuente
Embolia pulmonar	4	2	Frecuente
Hipertensión	8	6	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
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	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
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
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Espasmos musculares	10	NN	Muy frecuente
Artralgia	16	NN	Muy frecuente
Mialgia	13	NN	Muy frecuente
<b>Desórdenes renales y urinarios</b>			
Falla renal	3	1	Frecuente
Nefritis tubulointersticial	2	2	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fiebre	55	5	Muy frecuente
Astenia	47	6	Muy frecuente
Edema	35	NN	Muy frecuente
Escalofríos	24	1	Muy frecuente

Investigaciones			
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	12	NN	Muy frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada	11	2	Muy Frecuente
Alanina aminotransferasa elevada	10	4	Muy Frecuente
<sup>1</sup> 1) Neutropenia incluye neutropenia y recuento disminuido de neutrófilos. «Recuento disminuido de neutrófilos» se considera como un evento relacionado con la neutropenia. 2.) Hemorragia incluye hemoptisis, hematoma, epistaxis, púrpura, hematuria, hemorragia subaracnoidea, hemorragia gástrica, hemorragia de la vejiga urinaria, contusión, hematoquecia, hemorragia en la zona de inyección, melena, hemorragia pulmonar y retroperitoneal. 3) Exantema incluye exantema, exantema generalizado, exantema papuloso, exantema macular, exantema maculopapuloso y exantema pustuloso. 4) Prurito incluye prurito, prurito generalizado y prurito en el ojo. 5) Hiperqueratosis incluye hiperqueratosis, queratosis actínica, queratosis seborreica y queratosis pilar. 6) Astenia también incluye fatiga y malestar general. 7) Edema incluye edema generalizado y edema periférico. NN= no notificado.			

### Cáncer anaplásico de tiroides (ATC) localmente avanzado o metastásico

#### *Tafinlar® en combinación con Mekinist®:*

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

La población de «todos los sujetos tratados (TST)» fue la población principal para evaluar la seguridad del estudio e incluye todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de Tafinlar® o Mekinist® en cualquier cohorte histológica. Los perfiles toxicológicos en la población TST y en la cohorte con ATC son concordantes.

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

En la Tabla 17 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar® y Mekinist® descritas con una incidencia  $\geq 10\%$ , en el caso de las reacciones adversas de todos los grados, o con una incidencia  $\geq 2\%$ , en el caso de las reacciones de grado 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF117019.

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



Tabla 20 Cáncer anaplásico de tiroides - Eventos adversos para Tafinlar® en combinación con Mekinist® en la población de TST

Eventos adversos	Tafinlar® en combinación con Mekinist® N=100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia <sup>1</sup>	15	6	Muy frecuente
Anemia	14	2	Muy frecuente
Leucopenia <sup>2</sup>	13	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hiper glucemia	12	3	Muy Frecuente
Disminución del apetito	11	NN	Muy Frecuente
Hipofosfatemia	6	3	Frecuente
Hiponatremia	3	3	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Dolor de cabeza	20	2	Muy frecuente
Mareo <sup>3</sup>	13	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Desprendimiento de retina / epitelio pigmentario retiniano	1	NN	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hemorragia <sup>4</sup>	16	NN	Muy frecuente
Hipertensión	4	2	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Tos <sup>5</sup>	21	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Nausea	31	1	Muy frecuente
Vómitos	22	1	Muy frecuente
Diarrea	17	1	Muy frecuente
Estreñimiento	15	NN	Muy frecuente
Boca seca	11	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción	31	4	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Mialgia <sup>7</sup>	11	1	Muy frecuente
Artralgia	11	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	1	1	Frecuente
<b>Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración</b>			
Fatiga <sup>8</sup>	45	5	Muy frecuente
Pirexia	35	4	Muy frecuente
Escalofríos	25	1	Muy frecuente
Edema	17	NN	Muy frecuente
<b>Bajo investigación</b>			
Aumento de la alanina aminotransferasa	13	3	Muy frecuente

Eventos adversos	Tafinlar® en combinación con Mekinist® N=100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
Aumento de la aspartato aminotransferasa	12	2	Muy Frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	11	3	Muy Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	3	1	Frecuente
<p><sup>1)</sup> Neutropenia incluye neutropenia, recuento disminuido de neutrófilos y neutropenia febril. El recuento disminuido de neutrófilos se considera como un evento relacionado con la neutropenia.</p> <p><sup>2)</sup> La leucopenia incluye leucopenia, recuento de glóbulos blancos disminuido y linfopenia.</p> <p><sup>3)</sup> Los mareos incluyen mareos, vértigo y vértigo posicional.</p> <p><sup>4)</sup> La hemorragia incluye hematuria, púrpura, epistaxis, contusión ocular, hemorragia gingival, hemoptisis, melena, petequias, prolongación del tiempo de protrombina, hemorragia rectal, hemorragia retiniana y hemorragia vaginal.</p> <p><sup>5)</sup> Tos incluye tos y tos productiva.</p> <p><sup>6)</sup> Erupción incluye erupción, erupción maculo-papular, erupción generalizada y erupción papular.</p> <p><sup>7)</sup> Mialgia incluye mialgia y dolor musculoesquelético.</p> <p><sup>8)</sup> Fatiga incluye fatiga, astenia y malestar general.</p> <p><sup>9)</sup> Edema incluye edema y edema periférico.</p> <p>NN= no notificado.</p>			

## Tumores sólidos irreseccables o metastásicos

### *Tafinlar® en combinación con Mekinist®*

La seguridad de Tafinlar® en combinación con Mekinist® también se evaluó en un estudio multicéntrico, no aleatorizado y sin enmascaramiento, con varias cohortes, en pacientes adultos con cáncer con mutación BRAF V600E (estudio BRF117019). En el ensayo participaron un total de 206 pacientes, de los cuales 36 fueron incluidos en la cohorte de CAT, 105 en cohortes específicas de tumores sólidos y 65 en una cohorte de otras neoplasias malignas (ver “Estudios clínicos”). Los pacientes recibieron 150 mg de Tafinlar® por vía oral dos veces al día y 2 mg de Mekinist® por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

De estos 206 pacientes, 103 (50%) estuvieron expuestos a Tafinlar® durante 1 año o más y 101 (49%) estuvieron expuestos al trametinib durante 1 año o más. La mediana de edad fue de 60 años (intervalo: de 18 a 89); el 56% eran hombres, el 79% eran blancos, el 34% tenía un estado funcional ECOG inicial de 0 y el 60% tenía un estado funcional ECOG de 1.

El perfil de reacciones adversas observado en todos los pacientes del estudio BRF117019 fue similar al descrito con otras indicaciones aprobadas.

## Poblaciones especiales

### Pacientes pediátricos

#### *Tafinlar® en combinación con Mekinist®*

La seguridad de Tafinlar® en combinación con Mekinist® se estudió en 171 pacientes pediátricos de dos estudios (G2201 y X2101); estos pacientes tenían tumores sólidos avanzados con mutación BRAF V600E y, de ellos, 4 pacientes (2,3%) tenían entre 1 y <2 años, 39 (22,8%) tenían entre 2 y <6 años, 54 (31,6%) tenían entre 6 y <12 años y 74 (43,3%) tenían entre 12 y <18 años.

El perfil toxicológico global en la población pediátrica fue similar al observado en adultos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia ( $\geq 20\%$ ) fueron pirexia, erupción, cefalea, vómitos, piel seca, fatiga, diarrea, hemorragias, neutropenia, náuseas, dermatitis acneiforme, dolor abdominal y tos.

Se identificó una reacción adversa de peso aumentado en la población de seguridad pediátrica con una frecuencia del 15,2% (muy frecuente). Cincuenta y uno de los 171 pacientes (29,8%) presentaron un aumento de  $\geq 2$  categorías de percentil del IMC en función de la edad con respecto al inicio.

Las reacciones adversas que se produjeron con una mayor frecuencia en los pacientes pediátricos que en los pacientes adultos fueron neutropenia, dermatitis acneiforme, paroniquia, anemia y leucopenia (muy frecuentes) y bradicardia, dermatitis exfoliativa generalizada, hipersensibilidad y pancreatitis (frecuentes).

**Tabla 21 - Reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes ( $\geq 2\%$ ) observadas con Tafinlar® en combinación con Mekinist® en pacientes pediátricos**

Reacciones adversas	Tafinlar® en combinación con Mekinist® N = 171
	Grado 3 o 4 n (%)
Neutropenia <sup>1</sup>	25 (15)
Pirexia (fiebre)	15 (9)
Alanina-aminotransferasa elevada <sup>2</sup>	10 (6)
Aspartato-aminotransferasa elevada <sup>3</sup>	6 (4)
Peso aumentado	7 (4)
Cefalea	5 (3)
Vómitos	5 (3)
Hipotensión	4 (2)
Erupción <sup>4</sup>	4 (2)
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	4 (2)

1. «Neutropenia» incluye «neutropenia», «recuento disminuido de neutrófilos» y «neutropenia febril».

2. «Alanina-aminotransferasa elevada» incluye «alanina-aminotransferasa elevada» y «transaminasas elevadas».

3. «Aspartato-aminotransferasa elevada» incluye «aspartato-aminotransferasa elevada» y «transaminasas elevadas».

4. «Erupción» incluye «erupción», «erupción maculopapular», «erupción pustulosa», «erupción eritematosa», «erupción papular» y «erupción macular».

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

Las reacciones adversas siguientes se han notificado durante el uso posterior a la comercialización de Tafinlar® en monoterapia o en combinación con Mekinist®, incluidas las comunicaciones espontáneas de casos. Dado que estas reacciones adversas recibidas

desde la comercialización del producto se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia. Cuando correspondió, las frecuencias de estas reacciones adversas se calcularon a partir de los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones. Las reacciones adversas se han enumerado según las clases de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 22 Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones**

Reacción adversa	Tafinlar® en combinación con Mekinist® Categoría de frecuencia	Tafinlar® en monoterapia Categoría de frecuencia
<b>Trastornos del sistema inmune</b>		
Sarcoidosis	Poco frecuente	-
Linfohistiocitosis hemofagocítica	No conocida	-
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición.</b>		
Síndrome de lisis tumoral	No conocida	-
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Neuropatía periférica	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Bloqueo auriculoventricular <sup>1</sup>	Poco frecuente	-
Bloqueo de rama <sup>2</sup>	Raro	-
<b>Trastornos vasculares</b>		
Tromboembolia venosa <sup>3</sup>	Frecuente	-
<sup>1</sup> El bloqueo auriculoventricular incluye el bloqueo auriculoventricular, el bloqueo auriculoventricular de primer grado, el bloqueo auriculoventricular de segundo grado y el bloqueo auriculoventricular completo. <sup>2</sup> El bloqueo de rama incluye el bloqueo de rama, el bloqueo de rama derecho y el bloqueo de rama izquierdo. <sup>3</sup> «Tromboembolia venosa» incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia y trombosis venosa.		

### Información para profesionales médicos

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

### SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

## **PRESENTACIONES**

Tafinlar® 50 mg: Envases conteniendo 28 cápsulas duras.

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

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a menos de 30°C.

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

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

®Marca Registrada

Elaborado en: Siegfried Barbera S.L. - Barcelona, España.

Acondicionado en: Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Eslovenia.

**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](http://www.novartis.com.ar)

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**



**CDS: 13 Nov 2023**

**Tracking number: 2023-PSB/GLC-1382-s**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-04910543 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 51 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.22 08:28:08 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.22 08:28:14 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Novartis

---

### **TAFINLAR® DABRAFENIB**

Cápsulas duras  
Venta bajo receta archivada

Industria Española

**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<sup>a</sup>.

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<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> La cápsula Naranja Suecia se describe como rojo oscuro

<sup>b</sup> La cápsula Rosa se describe como rosa oscuro

#### **En este prospecto**

¿Qué es Tafinlar® y para qué se utiliza?

Antes de tomar Tafinlar® ¿Cómo tomar Tafinlar®?

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Tafinlar®?

Presentaciones

¿Qué es Tafinlar® y para qué se utiliza?

¿Que es Tafinlar®?

El principio activo en Tafinlar® es dabrafenib.

Tafinlar® cápsulas duras contienen la sustancia activa dabrafenib,

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

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

*¿Para qué se utiliza Tafinlar®?*

**Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K**

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

**Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K**

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

**NSCLC metastásico con mutación BRAF V600E**

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.

**Tratamiento adyuvante del melanoma con mutación BRAF V600E o V600K**

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

**Cáncer anaplásico de tiroides localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E**

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

**Tumores sólidos irresecables o metastásicos con mutación BRAF V600E**

Tafinlar® está indicado, en combinación con trametinib, para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos a partir de 6 años con tumores sólidos irresecables o metastásicos con mutación BRAF V600E que han presentado progresión después del tratamiento previo y que no tienen opciones alternativas satisfactorias de tratamiento.

*¿Como funciona Tafinlar®?*

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

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

**Antes de tomar Tafinlar®**

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

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



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

**Antes de tomar Tafinlar®** el médico necesita saber si:

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

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

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

- Si presenta fiebre, o siente que está comenzando a elevar la temperatura corporal. Esta fiebre puede estar acompañada de escalofríos, deshidratación y presión arterial baja. Esto puede ocurrir con más frecuencia cuando se toma Tafinlar® junto con trametinib, o
- Si tiene fiebre alta, dolores de cabeza, mareo o debilidad; tos con sangre o con coágulos; tiene vómitos con sangre o vómitos que parecen «granos de café»; sangra por la nariz, o expulsa heces rojas o heces negras que parecen alquitrán. Pueden ser signos de hemorragia grave, o
- Si observa algún cambio en la piel, como la aparición de una verruga, una llaga o un bulto rojizo que sangra o no se cura, o cambios en el tamaño o el color de un lunar; pueden ser signos de un cáncer de piel diferente llamado carcinoma epidermoide cutáneo. Por lo general, estas lesiones se extirpan quirúrgicamente y el paciente puede continuar con el tratamiento, o
- Si observa que han aparecido nuevos melanomas (nuevos lunares o lunares existentes que cambian de color y tamaño), o
- Si nota que ha aparecido un nuevo cáncer o que su cáncer ha regresado, o
- Si siente mucho dolor en la parte alta del abdomen. Puede ser signo de una inflamación del páncreas, o
- Si tiene el ojo rojo y doloroso. Puede ser signo de una afección ocular llamada «uveítis».
- Si siente dolor en el pecho, le falta súbitamente el aliento o tiene dificultad para respirar, tiene dolor en las piernas (con o sin hinchazón) o tiene un brazo o una pierna fríos y pálidos; pueden ser signos de que hay un coágulo sanguíneo en las venas del brazo o la pierna, en el pulmón o en otras partes del cuerpo.
- Tiene una reacción adversa grave en la piel:
  - Erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, los ojos o la boca, descamación de la piel (con o sin fiebre); pueden ser signos del síndrome de Stevens-Johnson.
  - Erupción generalizada, fiebre y agrandamiento de ganglios linfáticos; pueden ser signos de exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), o
- Si experimenta varios síntomas al mismo tiempo, como fiebre, inflamación de los ganglios, hematomas o erupción cutánea, que pueden ser signos de linfocitosis hemofagocítica o HLH, una afección en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células que combaten las infecciones, llamadas histiocitos y linfocitos, o
- Si experimenta múltiples síntomas como latidos cardíacos irregulares, disminución en la producción de orina, confusión, náuseas y vómitos intensos, dificultad para respirar, calambres musculares o espasmos musculares, que pueden ser signos de

síndrome de lisis tumoral o SLT, una afección resultante de una rápida degradación de las células cancerosas.

### **Monitorización durante el tratamiento con Tafinlar®**

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

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

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

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

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

### ***Niños y adolescentes (menores de 6 años)***

Tafinlar® no debe utilizarse en niños menores de 6 años y adolescentes ya que no se conoce si es seguro y efectivo.

### ***Personas de 65 años de edad o más***

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

### ***Toma de Tafinlar® con otros medicamentos***

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

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

- medicamentos anticonceptivos hormonales, como píldoras, inyecciones o parches;
- warfarina, un anticoagulante;
- medicamentos para tratar infecciones por hongos, como ketoconazol;
- algunos antibióticos, como claritromicina o rifampicina;
- algunos antiinflamatorios, como dexametasona;
- medicamentos para reducir las grasas (lípidos) presentes en el torrente sanguíneo, como gemfibrozilo;
- medicamentos para reducir el ácido del estómago, como inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> o antiácidos;
- algunos medicamentos para tratar la infección por el VIH, como ritonavir;
- medicamentos para tratar la epilepsia, como fenitoína, y carbamazepina;
- nefazodona, un antidepresivo;
- medicamentos utilizados para tratar niveles altos de colesterol, como rosuvastatina
- la hierba de San Juan, una planta medicinal.

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

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

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

***Embarazo y lactancia***

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

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

***Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y pacientes varones***

Tafinlar® puede causar daños al feto. Si usted es una mujer que puede quedar embarazada debe utilizar, un método anticonceptivo eficaz mientras esté tomando Tafinlar® y durante al menos 2 semanas después de haber dejado de tomar Tafinlar®. Consulte a su médico acerca de los métodos anticonceptivos eficaces. Si está tomando Tafinlar® en combinación con Mekinist®, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante al menos 16 semanas después de dejar de tomar la combinación.

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

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

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

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

**¿Cómo tomar Tafinlar®?**

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

No tome más Tafinlar® del recomendado por el médico.

### ***¿Cuánto tomar Tafinlar®?***

En adultos, la dosis habitual diaria de Tafinlar® es 150 mg ( dos cápsulas de 75 mg), dos veces al día.

En niños de 6 años o mayores, la dosis diaria recomendada de Tafinlar® se basa en el peso corporal y la determinará el médico.

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

No tome más Tafinlar® del que su médico recomiende.

### ***¿Cuándo tomar Tafinlar®?***

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

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

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

### ***¿Cómo tomarlo?***

#### **Toma de Tafinlar® solo:**

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

#### **Tafinlar® en combinación con *Trametinib*:**

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.

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

### ***¿Por cuánto tiempo hay que tomar Tafinlar®?***

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

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

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

### ***Si usted toma más Tafinlar® de lo debido***

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

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

***Si olvidó tomar Tafinlar®***

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

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

***No deje de tomar Tafinlar® sin avisar***

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

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

**Posibles efectos adversos**

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

***Posibles efectos secundarios cuando Tafinlar® se toma solo***

*Algunos efectos secundarios pueden ser graves*

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

*Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 cada 10 personas*

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

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

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

### *Otros efectos secundarios posibles cuando Tafinlar® se toma solo*

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

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

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

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

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

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

- Bultos sensibles o dolorosos bajo la piel (paniculitis)

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

*Algunos efectos secundarios pueden ser graves*

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

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

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

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

*Eventos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 cada 10 personas*

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

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

- Fatiga, sensación de plenitud o distensión abdominal, palpitaciones, disminución del apetito, náuseas, reducción de la capacidad de hacer ejercicio, falta de aliento, hinchazón (signos de disfunción del ventrículo izquierdo).

- Falta de aliento, dificultad para respirar estando acostado, hinchazón de los pies o las piernas como signos de que el músculo cardíaco no está bombeando como debería (signos de insuficiencia cardíaca).
- Tos, dificultad o dolor al respirar, pitos (sibilancias), dolor en el pecho al respirar, fiebre (signos de neumonitis).
- Inflamación del riñón (nefritis).
- Dolor de estómago severo, escalofríos, fiebre, náuseas y vómitos como signos de un agujero que se forma en todo el estómago, el intestino grueso o el intestino delgado (signos de perforación gastrointestinal).
- Calambres con diarrea con o sin sangre en las heces, dolor abdominal como signos de una inflamación del revestimiento interno del colon (colitis).
- Latidos irregulares (bloqueo auriculoventricular o bloqueo de rama).

*Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles*

- Múltiples síntomas como fiebre, ganglios inflamados, hematomas o erupción cutánea, que ocurren al mismo tiempo (linfocitosis hemofagocítica o HLH).
- Múltiples síntomas que ocurren al mismo tiempo, como latidos cardíacos irregulares, disminución de la producción de orina, confusión, náuseas y vómitos intensos, dificultad para respirar, calambres o espasmos musculares (síndrome de lisis tumoral o SLT)

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

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

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

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

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



- Sequedad en la boca
- Cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en las articulaciones o músculos (síndrome pseudogripal)
- Sed excesiva, aumento de la producción de orina, orina oscura, aumento del apetito con pérdida de peso, piel seca y enrojecida, irritabilidad, como signos de un alto nivel de azúcar (glucosa) en la sangre (signos de hiperglucemia)

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

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

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

- Inflamación de la piel causada por una infección (celulitis).
- Inflamación de los folículos pilosos que causa picazón (foliculitis).
- Trastornos en las uñas, como alteraciones del lecho, dolor, infección e inflamación de las cutículas (paroniquia).
- Erupción cutánea con ampollas llenas de pus (exantema pustuloso).
- Cansancio, fatiga, palidez (anemia).
- Visión borrosa, problemas de visión (visión borrosa)
- Cansancio, molestias en el pecho, sensación de vahído, dolor, palpitaciones (disminución de la fracción de eyección).
- Hinchazón dolorosa de brazos, piernas y otras partes del cuerpo (linfedema)
- Falta de aliento, dificultad para respirar (disnea).
- Úlceras bucales con inflamación de las encías (estomatitis).
- Sudores nocturnos
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis).
- Fisuras de la piel.
- Abultamientos sensibles o dolorosos bajo la superficie de la piel (paniculitis).
- Resultado anormal en el análisis de sangre como signos de fallas en la salud muscular (concentraciones altas de creatina kinasa en la sangre).
- Hinchazón de cara (edema facial)
- Dolor, úlceras en la boca, enrojecimiento e hinchazón de las vías respiratorias o del esófago (inflamación de las mucosas).
- Problema con los nervios que puede producir dolor, pérdida de sensibilidad u hormigueo en manos y pies o debilidad muscular (neuropatía periférica).

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:
  - $\gamma$ -glutamyl-transferasa (GGT) (funcionamiento del hígado).

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

- Hinchazón de los párpados e hinchazón alrededor de los ojos (edema periorbitario).
- Tos, dificultad para respirar, dolor al respirar (enfermedad pulmonar intersticial).
- Enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a la piel, los pulmones y los ojos (sarcoidosis).

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

### **Posibles efectos secundarios en niños cuando Tafinlar® se toma junto con Mekinist®**

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

- Aumento de peso.

### **¿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: Siegfried Barbera S.L. - Barcelona, España.  
Acondicionado en: Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Eslovenia.

### **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](http://www.novartis.com.ar)

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**



 ANMAT: 13 Nov 2023  
Tracking number: 2023-PSB/GLC-1382-s  
TRAVERSA Guillermo  
CUIL 20232352311

- 12 -



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-04910543 INF PTE

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.22 08:28:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.01.22 08:28:29 -03:00