



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

*"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"*

**DISPOSICIÓN N° 4883**

**BUENOS AIRES,**

**15 MAYO 2017**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002042-17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

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

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

**DISPOSICIÓN N° 4883**

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada TAFINLAR / DABRAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, DABRAFENIB MESILATO MICRONIZADO (equivalente a 50 mg de Dabrafenib) 59,25 mg - DABRAFENIB MESILATO MICRONIZADO (equivalente a 75 mg de Dabrafenib) 88,88 mg, aprobada por Certificado N° 57.452 y Disposición N° 3796/14, propiedad de la



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

**DISPOSICIÓN N° 4883**

firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 77 a 101, 111 a 135 y 145 a 169, para los prospectos y de fojas 102 a 110, 136 a 144 y 170 a 178, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3796/14 los prospectos autorizados por las fojas 77 a 101 y la información para el paciente autorizada por las fojas 102 a 110, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

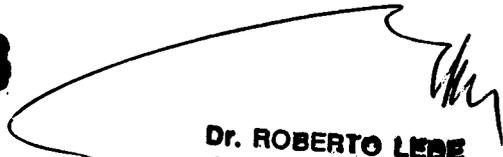
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.452 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002042-17-3

DISPOSICIÓN N° **4883**

Jfs

  
**Dr. ROBERTO LEBE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4883** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.452 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TAFINLAR / DABRAFENIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, DABRAFENIB MESILATO MICRONIZADO (equivalente a 50 mg de Dabrafenib) 59,25 mg - DABRAFENIB MESILATO MICRONIZADO (equivalente a 75 mg de Dabrafenib) 88,88 mg.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 0052/17 (Rótulos, prospectos e información para el paciente).-	Prospectos de fs. 77 a 101, 111 a 135 y 145 a 169, corresponde desglosar de fs.77 a 101. Información para el paciente de fs. 102 a

Handwritten initials and marks: "G", "Moa", and a checkmark.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

		110, 136 a 144 y 170 a 178, corresponde desglosar de fs. 102 a 110.-
--	--	--

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.452 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **15 MAYO 2017** de.....

Expediente N° 1-0047-0000-002042-17-3

DISPOSICIÓN N° **4883**

Jfs

**Dr. ROBERTO LEBE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

15 MAYO 2017



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

4883

### TAFINLAR® DABRAFENIB

Cápsulas duras  
Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

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

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles. Si experimenta efectos secundarios, consulte al médico, incluso si se trata de efectos secundarios que no aparecen en este prospecto.

#### Fórmula

Cada cápsula dura de Tafinlar® 50 mg contiene:  
Dabrafenib mesilato micronizado (equivalente a 50 mg de Dabrafenib).....59,25 mg  
Excipientes: celulosa microcristalina 118,5 mg; estearato de magnesio 1,8 mg; dióxido de silicio coloidal 0,45 mg; cápsula de hipromelosa tamaño 2 Naranja Suecia<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®
  - ✓ Forma de utilizar 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*, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores selectivos de BRAF.

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

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

NSA



4883

**¿Para qué se utiliza Tafinlar®?**

Tafinlar® solo o en combinación con *trametinib*, es un medicamento que se utiliza para tratar a personas con melanoma (un tipo de cáncer de piel) que se ha extendido a otras partes del cuerpo o no se puede extirpar mediante cirugía.

Tafinlar® solo se puede utilizar para el tratamiento de melanomas con una alteración (mutación) en el gen *BRAF*, por lo que el médico debe tomarle en primer lugar muestras de tejido tumoral para determinar si Tafinlar® es adecuado para usted.

**¿Como funciona Tafinlar®?**

Los melanomas tienen un cambio en particular (mutación) en un gen llamado *BRAF*. Esta mutación en el gen puede haber causado que el cáncer se desarrolle. Este medicamento tiene como objetivo la proteína que se genera por dicho cambio (mutación) en el gen, y provoca que disminuya o interrumpa el desarrollo del cáncer.

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

✓ **Antes de tomar Tafinlar®**

**Tenga especial cuidado con Tafinlar®**

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

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

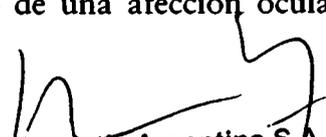
**Antes de tomar Tafinlar® el médico necesita saber si:**

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

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

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

- Si tiene fiebre alta. Esto puede ocurrir con más frecuencia cuando se toma Tafinlar® junto con *trametinib*.
- Si tiene fiebre alta, dolores de cabeza, mareo o debilidad; tos con sangre o con coágulos; tiene vómitos con sangre o que parecen «posos de café»; sangra por la nariz, o expulsa heces rojas o heces negras que parecen alquitrán. Pueden ser signos de hemorragia grave.
- 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.
- Si observa que han aparecido nuevos melanomas.
- Si siente mucho dolor en la parte alta del abdomen. Puede ser signo de una inflamación del páncreas.
- Si tiene el ojo rojo y doloroso. Puede ser signo de una afección ocular llamada «uveítis».

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Niños y adolescentes (menores de 18 años)**

La seguridad y eficacia de Tafinlar no ha sido establecida en niños y adolescentes (menores de 18 años).

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

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

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

- medicamentos anticonceptivos hormonales, como la píldora, inyecciones o parches;
- warfarina, un anticoagulante;
- medicamentos para tratar infecciones por hongos, como el ketoconazol;
- algunos antibióticos, como claritromicina o rifampicina;
- algunos antiinflamatorios, como dexametasona;
- medicamentos para reducir las grasa (lípidos) presentes en el torrente sanguíneo, como gemfibrozilo;
- medicamentos para reducir el ácido del estómago, como inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores 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;
- la nefazodona, un antidepresivo;
- la hierba de San Juan, una planta medicinal.

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

4883



### **Toma de Tafinlar® con los alimentos y bebidas**

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

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

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

### **Embarazo y lactancia**

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

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

Tafinlar puede causar daños al feto. Se recomienda utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta cuatro semanas después de haber dejado de tomar Tafinlar. Consulte a su médico acerca de los métodos anticonceptivos eficaces.

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

### **Si es un hombre en tratamiento con Tafinlar®**

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

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

### **✓ Forma de utilizar Tafinlar®**

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

No tome más Tafinlar® del recomendado por el médico

### **¿Cuánto tomar Tafinlar®?**

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

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

### **¿Cuándo tomar Tafinlar®?**

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

### **¿Cómo tomarlo?**

#### **- Toma de Tafinlar® solo**

Tráguese las cápsulas de Tafinlar® enteras, con agua, una después de la otra. Tome Tafinlar® dos veces al día, con el estómago vacío (al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer), es decir:

MCD

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

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

**- Tafinlar® en combinación con trametinib**

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

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

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

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

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

**Por cuánto tiempo hay que tomar Tafinlar®**

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

**Si toma más Tafinlar® del que debe**

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, sátesela y tome la siguiente a su hora habitual. Luego, continúe tomando las cápsulas a sus horas habituales. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

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

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

4 0 8 3



✓ Posibles efectos adversos

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

**Algunos efectos secundarios pueden ser graves**

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

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

**Otros efectos secundarios posibles**

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

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

- Engrosamiento de las capas externas de la piel
- Efectos cutáneos como exantema (erupción cutánea), crecimientos parecidos a verrugas o enrojecimiento e hinchazón de las palmas y los dedos de las manos y las plantas de los pies
- Dolor de cabeza
- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Disminución del apetito
- Escalofríos
- Sensación de debilidad
- Falta de energía
- Fiebre
- Dolor de las articulaciones, los músculos o en las manos o los pies
- Tos
- Debilitamiento o pérdida inusual de cabello.

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

- Estreñimiento
- Cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en las articulaciones o los músculos (Síndrome pseudogripal)
- Niveles bajos de fósforo en sangre
- Sed, baja producción de orina, orina oscura, piel enrojecida y seca, irritabilidad (Niveles altos de azúcar (glucosa) en sangre)

- Efectos cutáneos como piel áspera con descamación en parches, engrosamiento color marrón o amarillento, acrocordones, piel seca o enrojecimiento
- Picor
- Dolor de garganta y secreción nasal excesiva (rinofaringitis).

***Posibles efectos secundarios de Tafinlar® en combinación con trametinib***

**Algunos efectos secundarios pueden ser graves**

Si presenta algún efecto secundario grave, deje de tomar este medicamento y dígaselo al médico de inmediato.

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

- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a infecciones (signos de neutropenia o leucopenia).
- Dificultad para respirar, dolor en el pecho, desvanecimiento (desmayo), latidos rápidos del corazón, coloración azulada de la piel (signos de embolia pulmonar).
- Dolores de cabeza, mareo o debilidad; tos con sangre o coágulos; vómitos que contienen sangre o parecen «granos de café»; sangrado por la nariz; heces rojas o negras (signos de hemorragia).
- 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).
- Disminución de la visión (signo de disfunción visual).
- Visión borrosa (signo de coriorretinopatía).
- Sensación de destellos luminosos, disminución de la visión (signos de desprendimiento de la retina).
- 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 (signos de insuficiencia cardíaca).
- Latidos cardíacos lentos (signo de bradicardia).
- Tos, dificultad o dolor al respirar, pitos (sibilancias), dolor en el pecho al respirar, fiebre (signos de neumonitis).
- Destrucción anormal de tejido muscular que causa dolor, fiebre y una coloración marrón rojiza de la orina (signos de rabiomiólisis).
- Náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de estómago, necesidad de orinar con frecuencia, sed, debilidad muscular y pequeñas contracciones musculares involuntarias también llamadas «fasciculaciones» (signos de hipercalcemia).

**Otros efectos secundarios posibles**

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

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

- Infección del tracto urinario
- Exantema, piel seca, picor, problemas parecidos al acné
- Dolor de cabeza, mareo, (signos de tensión arterial alta).
- Dolor de estómago
- Hinchazón de las manos o los pies

4883



- Pérdida de peso

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 (metabolismo de los huesos), alanina aminotransferasa (ALAT) o aspartato aminotransferasa (ASAT) (funcionamiento del hígado).

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

- Inflamación de la piel causada por una infección (celulitis).
- Inflamación de los folículos pilosos que causa picazón (foliculitis).
- Trastornos en las uñas, como alteraciones del lecho, dolor, infección e inflamación de las cutículas (paroniquia).
- Erupción cutánea con ampollas llenas de pus (exantema pustuloso).
- Cansancio, fatiga, palidez (anemia).
- Cansancio, confusión, pequeñas contracciones musculares involuntarias también llamadas «fasciculaciones», convulsiones (hiponatremia).
- Visión borrosa, problemas de visión
- Cansancio, molestias en el pecho, sensación de vahído, dolor, palpitaciones (disminución de la fracción de eyección).
- Mareo, sensación de vahído (hipotensión).
- Falta de aliento, dificultad para respirar (disnea).
- Úlceras bucales con inflamación de las encías (estomatitis).
- Boca seca
- Piel engrosada con escamas y costras (queratosis actínica).
- Sudores nocturnos
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis).
- Fisuras de la piel.
- Abultamientos sensibles o dolorosos bajo la superficie de la piel (paniculitis).
- Espasmos musculares
- Resultado anormal en el análisis de sangre (concentraciones altas de creatina cinasa en la sangre).
- Hinchazón de cara
- Dolor, úlceras en la boca, enrojecimiento e hinchazón de las vías respiratorias o del esófago (inflamación de las mucosas).
- Aumento de peso.

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:
  - Fosfatasa alcalina sanguínea (metabolismo de los huesos),  $\gamma$ -glutamyl-transferasa (GGT) (funcionamiento del hígado).

Efectos secundarios infrecuentes: *(Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- Hinchazón de los párpados e hinchazón alrededor de los ojos (edema periorbitario).

100

4883



- Hinchazón dolorosa y de consistencia firme de los miembros superiores o inferiores o de otra parte del cuerpo (linfedema).
- Tos, dificultad para respirar, dolor al respirar (neumopatía intersticial).

✓ ¿Cómo conservar Tafinlar®?

Conservar a menos de 30 °C.

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

✓ Presentaciones

Tafinlar® 50 mg: Envases conteniendo 28 cápsulas duras.

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

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

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

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

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

**Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111**  
[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

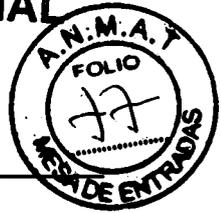
Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 20-Dic-2016

Tracking number: N/A

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



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO**  
Novartis

**TAFINLAR®**  
**DABRAFENIB**

Cápsulas duras  
Venta bajo receta archivada

Industria Inglesa

**FÓRMULA**

Cada cápsula dura de Tafinlar® 50 mg contiene:

Dabrafenib mesilato micronizado (equivalente a 50 mg de Dabrafenib).....59,25 mg  
Excipientes: celulosa microcristalina 118,5 mg; estearato de magnesio 1,8 mg; dióxido de silicio coloidal 0,45 mg; cápsula de hipromelosa tamaño 2 Naranja Suecia<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: Agentes antineoplásicos, inhibidor de la proteína tirosina quinasa, código ATC: L01XE23

**INDICACIONES**

Dabrafenib está indicado para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES - Modo de acción").

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

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**Modo de acción (MA)**

**Monoterapia**

El dabrafenib es un inhibidor selectivo y potente de las cinasas RAF, que compite por el sitio de unión del ATP con valores de  $CI_{50}$  de 0,65, 0,5 y 1,84 nM para las enzimas BRAF<sup>V600E</sup>, BRAF<sup>V600K</sup> y BRAF<sup>V600D</sup>, respectivamente. Las mutaciones oncogénicas en BRAF conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK y a la estimulación del crecimiento de las células tumorales. Las mutaciones de BRAF se han identificado con una frecuencia elevada en tipos de cáncer específicos, como el 50% de los melanomas. La mutación de BRAF observada con mayor frecuencia, la V600E, y la segunda más frecuente, la V600K, constituyen el 95% de las mutaciones de BRAF

162A

4883



detectadas en todos los pacientes con cáncer. También pueden darse algunas sustituciones inusuales, como: V600D, V600G y V600R.

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

### **Combinación con trametinib**

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

### **Farmacodinamia**

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

### **Electrofisiología cardíaca**

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

### **Farmacocinética**

#### **Absorción**

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

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

MOM

4883



### *Distribución*

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

### *Biotransformación / Metabolismo*

El metabolismo de dabrafenib está mediado principalmente por CYP2C8 y CYP3A4, para formar hidroxidabrafenib, que a su vez es oxidado por el CYP3A4 para formar carboxidabrafenib. El carboxidabrafenib puede ser descarboxilado mediante un proceso no enzimático para formar desmetildabrafenib. El carboxidabrafenib se excreta en la bilis y la orina. El desmetildabrafenib también se puede formar en el intestino y ser reabsorbido. El desmetildabrafenib es metabolizado por el CYP3A4 en metabolitos oxidativos. La semivida terminal del hidroxidabrafenib es análoga a la semivida del compuesto (de 10 horas), mientras que los metabolitos carboxilado y desmetilado presentan semividas más largas (21 - 22 horas). Tras la administración de dosis múltiples, la media de los cocientes del ABC del metabolito respecto al compuesto original fue 0,9, 1,1 y 0,7 para el hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib y desmetildabrafenib, respectivamente. Teniendo en cuenta la exposición, la dosis farmacéutica y las propiedades farmacocinéticas, es probable que tanto el hidroxidabrafenib como desmetildabrafenib contribuyan a la actividad clínica del dabrafenib, mientras que es poco probable que la actividad de carboxidabrafenib sea significativa.

### *Eliminación*

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

### **Poblaciones especiales**

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

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

#### *Población geriátrica (≥ 65 años)*

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

#### *Peso corporal y sexo*

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

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

4883



### *Raza / Origen étnico*

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

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

### *Insuficiencia renal*

La farmacocinética del dabrafenib se caracterizó mediante un análisis poblacional en 233 pacientes con insuficiencia renal leve (FG 60 a 89 mL/min/1,73 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 del dabrafenib oral fue escaso (< 6% en ambas categorías) y no fue clínicamente relevante. Además, la insuficiencia renal leve y moderada no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de hidrox-, carboxi- y desmetil-dabrafenib. No hay datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal severa.

### *Insuficiencia hepática*

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

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

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

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

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

Aunque el dabrafenib y sus metabolitos (hidrox-, carboxi- y desmetil-dabrafenib) son inhibidores del polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP) 1B1, OATP1B3, transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 y OAT3, y dabrafenib y su metabolito desmetil se ha encontrado ser inhibidores de transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) *in vitro*, el riesgo de una interacción farmacológica es mínimo basándonos en la exposición clínica. El dabrafenib y el desmetil-dabrafenib inhibieron de forma moderada la proteína humana de resistencia al cáncer de mama (BCRP); no obstante, basándonos en la exposición clínica, el riesgo de interacción farmacológica es mínimo.

No se demostró que el dabrafenib o alguno de sus tres metabolitos inhibieran la glucoproteína P (P-gp) in vitro.

### Estudios clínicos

#### *El dabrafenib 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 el dabrafenib con la dacarbazina (DTIC) en pacientes no tratados previamente con melanoma avanzado (irreseccable estadio III) o metastásico (estadio IV) con mutación BRAF V600E. Durante la selección de pacientes se efectuó un análisis centralizado de la mutación V600E de BRAF usando un ensayo de detección de mutaciones BRAF realizado en la muestra tumoral más reciente disponible.

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

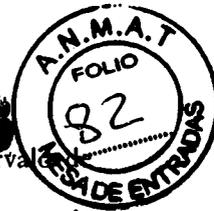
El análisis principal se basó en 118 eventos ocurridos hasta el momento de la fecha límite para la inclusión de los datos. Los datos de eficacia se resumen en la tabla 1 y la figura 1.

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

Criterios de valoración/Evaluación	Población por intención de tratar	
	Dabrafenib n = 187	DTIC n = 63
<b>Sobrevida libre de progresión (según la evaluación del investigador)</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) 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>		
Mediana, meses (IC del 95%)	n = 99 5,6 (4,8, NA)	n = 12 NA (5,0, NA)

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

4003

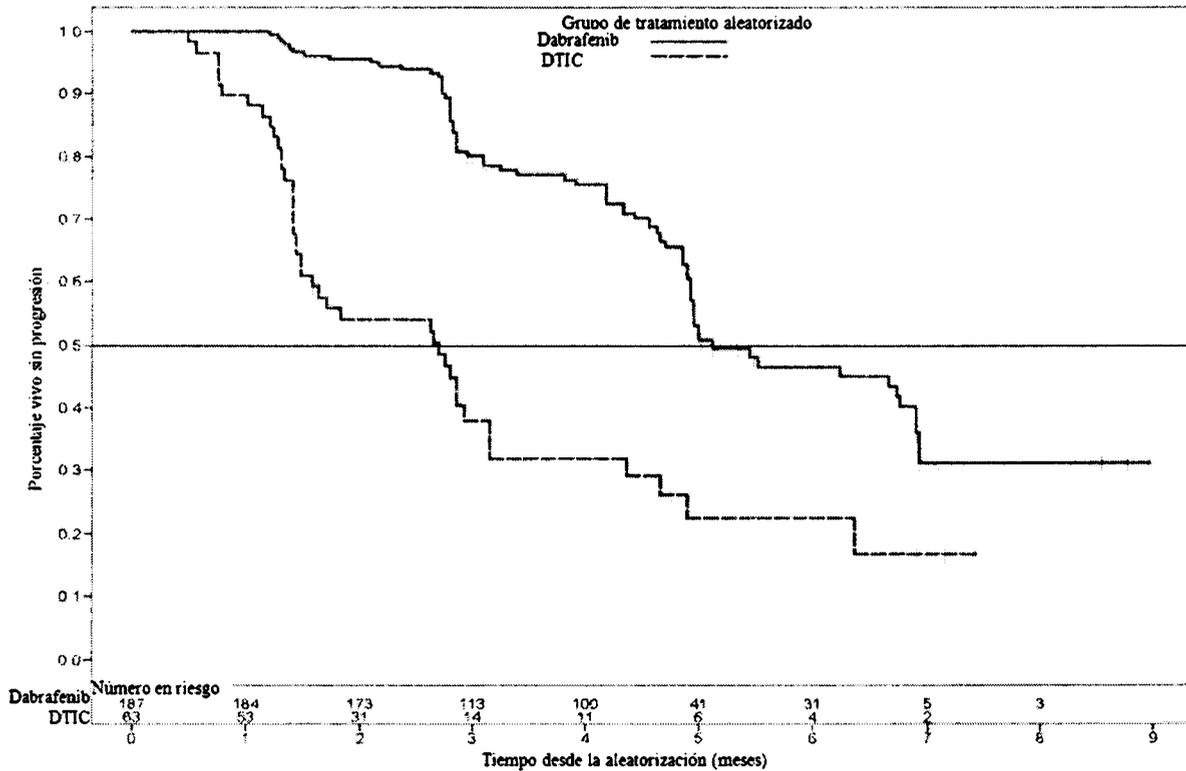


Abreviaturas: DTIC: dacarbazina; HR: cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio); IC: intervalo de confianza; INV: evaluado por el investigador; NA: no alcanzado.

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



Pacientes con metástasis cerebrales

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

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

M.099

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

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

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

- Respuesta confirmada.
- 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).

**Tafinlar® en combinación con trametinib:**

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

MBA

MEK115306 (COMBI-d)

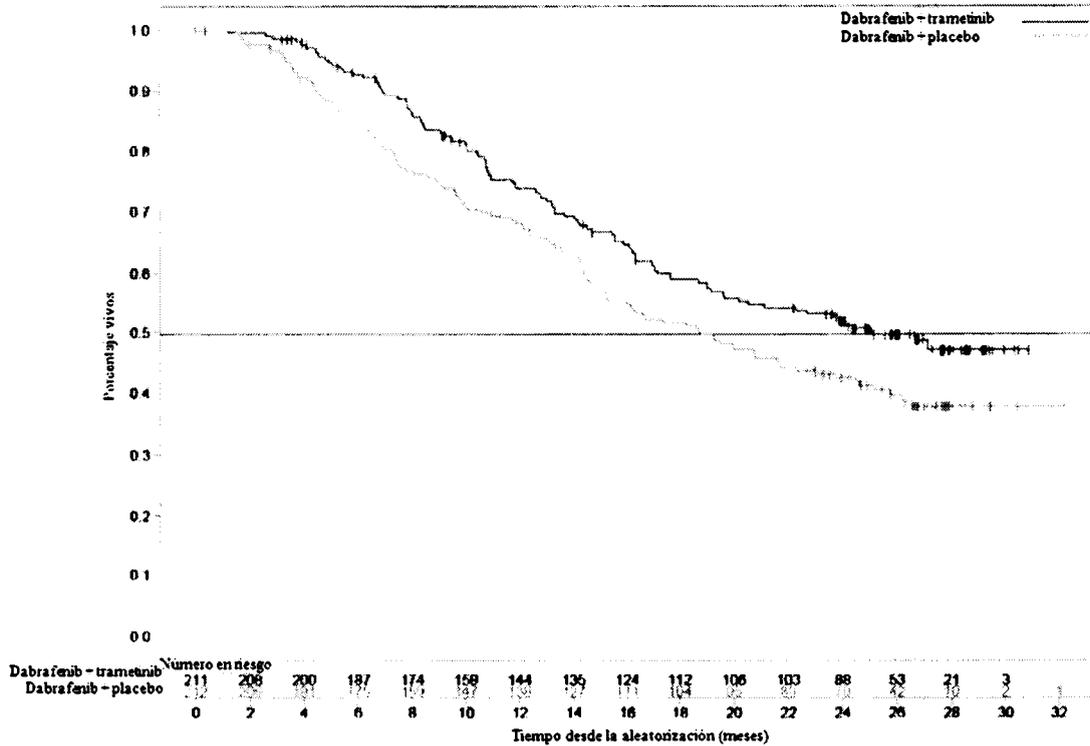
MEK115306 (COMBI-d) fue un estudio de fase III, con doble enmascaramiento y aleatorizado en el que se comparó la combinación del dabrafenib más el trametinib con dabrafenib más un placebo como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma irreseccable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV)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

Un total de 423 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en una proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (150 mg de dabrafenib dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día) (n = 211) o al grupo de dabrafenib en monoterapia (150 mg dos veces al día) (n = 212). Las características iniciales eran parejas entre los dos grupos de tratamiento. Los hombres constituían el 53% de los pacientes y la mediana de edad fue de 56 años; la mayoría de los pacientes tenía una puntuación de 0 en el estado funcional de la escala ECOG (72%) y enfermedad en estadio IVM1c (66%). La mayor parte de los pacientes presentaba mutación BRAF V600E (85%); el 15% restante, la mutación BRAF V600K.

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

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

MOR



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

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

Criterios de valoración	Análisis primario*		Análisis final*	
	Dabrafenib + trametinib n = 211	Dabrafenib n = 212	Dabrafenib + trametinib n = 211	Dabrafenib n = 212
<b>SLP según la evaluación del investigador</b>				
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
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)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)	
Probabilidad (p) (prueba del orden logarítmico)	0,035		< 0,001	
Tasa de respuesta global <sup>b</sup> (%) IC del 95%	n = 210 67 (59,9, 73,0)	n = 210 51 (44,5, 58,4)	n = 210 69 (61,8, 74,8)	n = 210 53 (46,3, 60,2)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC <sup>c</sup> + RP <sup>c</sup> ), % IC del 95% para la diferencia Probabilidad (p)	15 <sup>d</sup> 5,9, 24,5 0,0014		15 <sup>d</sup> 6,0, 24,5 0,0014	
<b>Duración de la respuesta (meses)</b>				
Mediana (IC del 95%)	9,2 <sup>e</sup> (7,4, NA)	10,2 <sup>e</sup> (7,5, NA)	12,9 (9,4, 19,8)	10,6 (9,1, 13,8)

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

a- Intervalo de confianza

b- Tasa de respuesta global = respuesta completa + respuesta parcial

c- RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial

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

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

NA = no alcanzado

MEK116513 (COMBI-v)

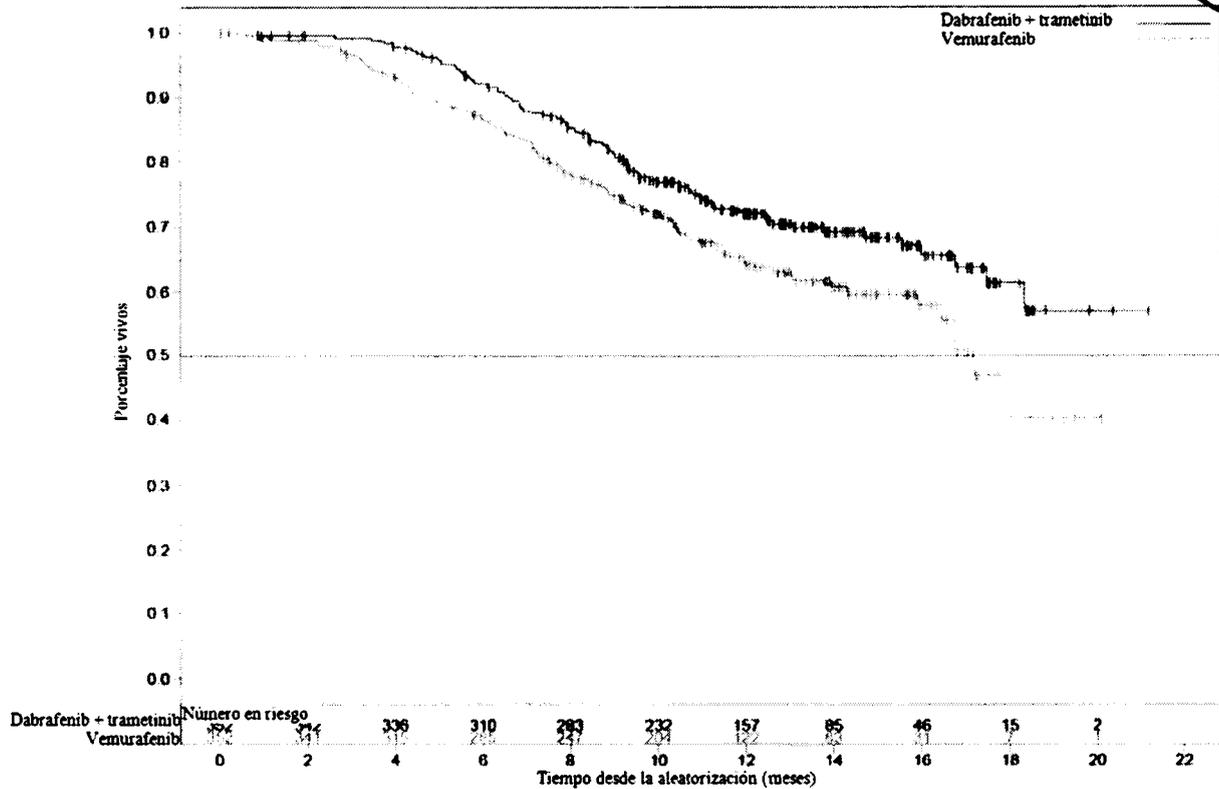
El estudio MEK116513 fue un estudio de fase III, sin enmascaramiento, aleatorizado y de 2 grupos en el que se evaluó el tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib en comparación con vemurafenib en monoterapia contra el melanoma metastásico con mutación BRAF V600. El criterio principal de valoración del estudio fue la sobrevida global. Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH;  $>$  límite superior de la normalidad [LSN] frente a  $\leq$  LSN) y mutación de BRAF (V600E frente a V600K).

Un total de 704 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en una proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (150 mg de dabrafenib dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día) o al grupo de vemurafenib en monoterapia (960 mg dos veces al día). La mayoría de los pacientes era de raza blanca ( $> 96\%$ ) y varones (55%), con una mediana de edad de 55 años (24% con edad  $\geq 65$  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.

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

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



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

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

Criterio de valoración	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
<b>SLP según la evaluación del investigador</b>		
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)
Mediana, meses (IC del 95%)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,56 (0,46, 0,69)	
Probabilidad (p)	< 0,001	
Tasa de respuesta global n (%) IC del 95%	226 (64) (59,1, 69,4)	180 (51) (46,1, 56,8)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC + RP), % IC del 95% para la diferencia	13 (5,7, 20,2)	
Probabilidad (p)	0,0005	
<b>Duración de la respuesta (meses)</b>		
Mediana (IC del 95%)	13,8 (11,0, NA)	7,5 (7,3, 9,3)

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

4883



## Datos de toxicidad preclínica

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

En perros, se observaron efectos cardiovasculares, como degeneración/necrosis de las arterias coronarias y hemorragia, hipertrofia/hemorragia de la válvula auriculoventricular y proliferación fibrovascular auricular ( $\geq$  el doble de la exposición clínica basada en el ABC). En ratones, se observó inflamación arterial/perivascular focal en diversos tejidos; en ratas, un incremento de la incidencia de degeneración arterial hepática y degeneración 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 ABC) y se asoció a respiración superficial y entre cortada.

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

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

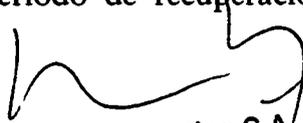
### *Carcinogenia o mutagenia*

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

### *Toxicidad para la función reproductora*

#### *Fertilidad y desarrollo embrio-fetal*

En estudios combinados de fecundidad en hembras, de desarrollo embrionario temprano y de desarrollo embriofetal en ratas, se observó una reducción del número de cuerpos lúteos en el ovario en las hembras preñadas con dosis de 300 mg/kg/día (aproximadamente el triple de la exposición clínica en humanos basada en el ABC), pero no hubo efectos sobre el ciclo menstrual, el apareamiento ni la fecundidad. Con dosis de 300 mg/kg/día se observó toxicidad para el desarrollo, incluida embrioletalidad, defectos del tabique ventricular y variación de la forma del timo, y con dosis  $\geq 20$  mg/kg/día ( $\geq 0,5$  veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC), retraso del desarrollo óseo y reducción del peso fetal (ver PRECAUCIONES - Fertilidad, embarazo y lactancia). No se han realizado estudios de fecundidad en machos con el dabrafenib. Sin embargo, en estudios con dosis múltiples se observó degeneración o reducción testicular en ratas y perros ( $\geq 0,2$  veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC). Las alteraciones testiculares en ratas y perros siguieron presentes tras un período de recuperación de 4 semanas.

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

302

4883



### *Estudios con animales jóvenes*

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

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

#### *El dabrafenib en combinación con trametinib*

La toxicidad en perros que recibieron dabrafenib y trametinib en combinación durante 4 semanas fue parecida a la observada en estudios similares en monoterapia. Consúltese la ficha técnica del trametinib.

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

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

#### **Régimen de dosis**

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

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

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

#### **Posología**

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

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

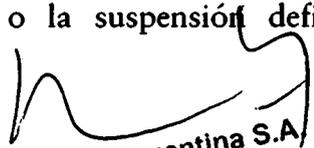
Cuando el dabrafenib y el trametinib se administran en combinación, se debe tomar la dosis diaria de trametinib a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

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

#### **Ajuste de dosis**

#### *En monoterapia y en combinación con trametinib*

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

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

MCA

4883



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

Se debe interrumpir el tratamiento si la temperatura del paciente es  $\geq 38,5$  °C. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Las reducciones de dosis recomendadas y las recomendaciones de modificación de dosis recomendadas, se presentan en las tablas 5 y 6, respectivamente. No se recomienda modificar la dosis de modo que la dosis resultante sea inferior a 50 mg dos veces al día.

**Tabla 5: Reducciones recomendadas de la dosis de dabrafenib**

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

**Tabla 6: Esquema de modificaciones de dosis de dabrafenib**

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

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

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

Cuando las reacciones adversas de un paciente se estén tratando de manera eficaz, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para la reducción de la dosis. La dosis de dabrafenib no debe superar los 150 mg dos veces al día. Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando el dabrafenib se utiliza en combinación con trametinib, se debe reducir la dosis de ambos o interrumpir temporalmente o suspender definitivamente ambos tratamientos de forma simultánea, excepto en los casos que se indican a continuación.

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

- Pirexia
- Uveítis

**Manejo de la fiebre:** Cuando se utiliza el dabrafenib en monoterapia o en combinación con trametinib, se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib si la temperatura del paciente es  $\geq 38,5$  °C; el trametinib se debe seguir administrando a la misma dosis. Debe

1022

iniciarse tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o paracetamol. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

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

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

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

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

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

## Poblaciones especiales

### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

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

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

### *Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)*

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



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



4883

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

## ADVERTENCIAS

Consulte ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES en el prospecto de trametinib.

### Pirexia

En los estudios clínicos se han notificado episodios de fiebre con dabrafenib en monoterapia y en combinación con trametinib (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En un ensayo clínico de fase III, la incidencia y la severidad de la fiebre fue mayor cuando el dabrafenib se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209], 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211], 2% de grado 3). En pacientes que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los casos de fiebre se dieron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos.

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

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

### Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE)

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

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

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

### Nuevo melanoma primario

Se han notificado casos de nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con dabrafenib. En ensayos clínicos, se identificaron en los primeros 5 meses de tratamiento y se trataron mediante escisión, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento.

MCP

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas, tal y como se describió anteriormente para el CCE cutáneo.

### **Neoplasia maligna no cutánea secundaria o recurrente**

En experimentos *in vitro* se ha demostrado la activación paradójica de la transducción de señales mediada por MAP-quinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS, cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en pacientes tratados con dabrafenib. Se han observado casos de neoplasias malignas asociadas a mutaciones RAS con el uso de inhibidores de BRAF. Se debe vigilar a los pacientes según proceda clínicamente. Antes de continuar el tratamiento con dabrafenib en pacientes con una neoplasia maligna no cutánea que presente una mutación de RAS se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se administra en combinación con dabrafenib.

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

### **Pancreatitis**

Se han notificado casos de pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con dabrafenib en ensayos clínicos. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. Se debe investigar cuanto antes la aparición de dolor abdominal idiopático, realizando una determinación de las concentraciones de la amilasa y lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de dabrafenib tras un episodio de pancreatitis.

### **Uveítis**

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

**Para dabrafenib en combinación con trametinib:** Ver las "Advertencias" y "Precauciones" en el prospecto de trametinib.

### **Hemorragias**

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

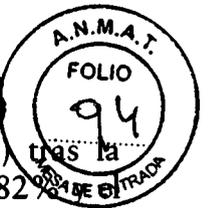
## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones**

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

En estudios *in vitro*, se ha demostrado que el dabrafenib es metabolizado principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C8 y el CYP3A4. Los datos farmacocinéticos mostraron

4883



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

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

La administración concomitante de dosis repetidas de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y un agente elevador de pH, 40 mg de rabeprazol una vez al día, dio como resultado un aumento del 3% en el ABC de dabrafenib y una disminución del 12% en la  $C_{max}$  de dabrafenib. Estos cambios en el ABC y  $C_{max}$  de dabrafenib no se consideran clínicamente significativos. No se espera que los medicamentos que alteran el pH del tracto gastrointestinal superior (GI) (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, antiácidos) reduzcan la biodisponibilidad de dabrafenib.

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

El dabrafenib induce el metabolismo mediado por el CYP3A4 y el CYP2C9 y quizá otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). Dabrafenib puede inducir también a transportadores (p. ej. la glucoproteína P [P-gp]). En un estudio clínico en 12 pacientes tratados con una sola dosis de midazolam, un sustrato de CYP3A4, la  $C_{max}$  y el ABC se redujeron en un 61% y 74%, respectivamente, con la coadministración de dosis repetidas de Tafinlar® 150 mg dos veces al día. En un ensayo separado en 14 pacientes, las dosis repetidas de Tafinlar® disminuyó el ABC de una dosis única de S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) y de R-warfarina (un sustrato de CYP3A4 / CYP1A2) en un 37% y 33%, respectivamente, con un pequeño aumento en la  $C_{max}$  (18 y 19% respectivamente). La administración de dabrafenib de forma concomitante con medicamentos que se ven afectados por la inducción de CYP3A4 o CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales, la warfarina o la dexametasona, puede provocar reducciones de la concentración y pérdida de la eficacia (ver "Embarazo y lactancia"). Si la administración concomitante de estos medicamentos es necesaria, se debe vigilar a los pacientes para detectar una pérdida de la eficacia o considerar la sustitución de estos medicamentos.

4883



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

### *Combinación con trametinib*

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

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

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### *Potencial reproductivo en hombres y mujeres*

#### *Anticoncepción*

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

#### *Infertilidad*

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

#### *Embarazo*

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

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

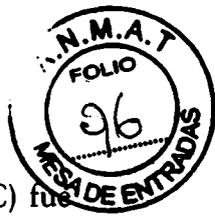
Se le debe advertir a la mujer embarazada sobre los posibles riesgos para el feto.

#### *Datos en animales*

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

MBA

4883



corporal fetal. A una dosis de 300 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (ABC) fue de 22,6 microgramos\*h/ml correspondiente a aproximadamente tres veces la exposición humana a la dosis más alta recomendada de 150 mg dos veces. La toxicidad en el desarrollo consistió en letalidad embrionaria, defectos ventriculares septales, y variación en la forma del timo.

### **Lactancia**

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Datos de ensayos clínicos**

#### ***Tratamiento con dabrafenib en monoterapia***

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

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

#### ***Tratamiento con dabrafenib combinado con trametinib***

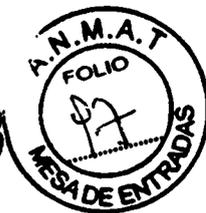
La seguridad del tratamiento con dabrafenib en combinación con trametinib se ha evaluado en 2 estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación de BRAF, tratados con 150 mg de dabrafenib administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib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

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

Los eventos adversos de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico se enumeran por órganos y sistemas de MedDRA en la Tabla 7 y la Tabla 8 para Tafinlar® en monoterapia y Tafinlar® en combinación con trametinib, respectivamente. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con los efectos adversos más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada evento adverso se basa en la convención siguiente (CIOMS III): *muy frecuentes* ( $\geq 1 / 10$ ); *frecuentes* ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1/10$ ); *infrecuentes* ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1/100$ ); *raras* ( $\geq 1 / 10.000$  a  $< 1 / 1.000$ ); *muy raras* ( $< 1 / 10.000$ ).

408

4883



**Tabla 7: Reacciones adversas con dabrafenib en monoterapia**

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

En la tabla 8 figuran las reacciones adversas que se produjeron cuando el trametinib se utilizó en combinación con dabrafenib en el estudio MEK115306 de fase III con enmascaramiento doble y aleatorizado ( $n = 209$ ), y procedentes de los datos de seguridad

MCA

conjuntos del estudio MEK115306 ( $n = 209$ ) y del estudio MEK 116513 de fase III sin enmascaramiento y aleatorizado ( $n = 350$ ).

Tabla 8: Reacciones adversas del trametinib en combinación con dabrafenib

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) $n = 209$	Datos conjuntos de MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) $n = 559$
<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	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
<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	Infrecuente	Infrecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	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

4883



Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	NN	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	NN	Infrecuente
Bradycardia	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia	Muy frecuente	Muy frecuente
<i>La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado complicaciones severas, definidas como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano crítico, y hemorragias intracraneales mortales.</i>		
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Infrecuente	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	NN	Infrecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
<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

MOA

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

NN = No notificado

### Información para profesionales médicos

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

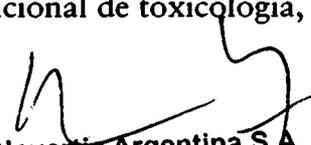
### SOBREDOSIFICACIÓN

#### Signos y síntomas

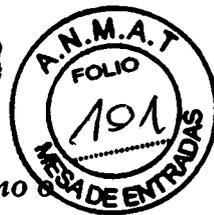
Hasta ahora se tienen escasos antecedentes de sobredosis de dabrafenib. La dosis máxima de dabrafenib administrada durante los ensayos clínicos fue de 600 mg (300 mg dos veces al día).

#### Tratamiento

No existe un tratamiento específico para tratar la sobredosis de dabrafenib. Los pacientes que sufran reacciones adversas deben recibir el tratamiento sintomático apropiado. Si se sospecha una sobredosis, se debe interrumpir la administración de dabrafenib e iniciar un tratamiento sintomático. El manejo posterior debe realizarse según esté clínicamente indicado o conforme a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si existen.

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

4883



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

### PRESENTACIÓN

Tafinlar® 50 mg: Envases conteniendo 28 cápsulas duras.  
Tafinlar® 75 mg: Envases conteniendo 28 y 120 cápsulas duras.

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

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

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

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

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

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

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 20-Dic-2016  
Tracking number: N/A

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

MOR