

**INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA****I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA****TAFINLAR®****II. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Dabrafenib

**III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN****Forma farmacéutica:**

Cápsula

**Formulación:****Cada cápsula contiene:**

Mesilato de Dabrafenib micronizado equivalente a:	50 mg	ó	75 mg
de Dabrafenib			
Excipiente c.b.p.	1 Cápsula		1 Cápsula

**IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS****Melanoma no resecable o metastásico**

**TAFINLAR®** en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 E ó K.

**TAFINLAR®** en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 E.

**Tratamiento adyuvante del melanoma**

**TAFINLAR®** en combinación con trametinib, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600, después de la resección completa.

**Cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas**

**TAFINLAR®** en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, avanzado (CPCNP) con mutación BRAF V600.

**Cáncer anaplásico de tiroides localmente avanzado o metastásico**

**TAFINLAR®** en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer anaplásico de tiroides (CAT) localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E, sin opciones satisfactorias de tratamiento locorregional.

**V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA****FARMACOCINÉTICA****Grupo farmacoterapéutico, Código ATC**

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

**Absorción**

Dabrafenib se absorbe por vía oral, con una mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima de 2 horas tras la administración de una dosis. La media de la biodisponibilidad absoluta de dabrafenib oral es del 95% (IC 90%: 81%, 110%). La exposición al dabrafenib ( $C_{m\acute{a}x}$  y 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  $C_{m\acute{a}x}$ , el  $ABC_{(0-\tau)}$  y concentración previa a la dosis ( $C_{\tau}$ ) fue de 1478 ng/mL, 4341 ng\*h/mL y 26 ng/mL, respectivamente.

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

**Distribución**

Dabrafenib se une a las proteínas plasmáticas humanas 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 el 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 desmetil-dabrafenib. El carboxi-dabrafenib se excreta en la bilis y la orina. El desmetil-dabrafenib también se puede formar en el intestino y ser reabsorbido. El desmetil-dabrafenib es metabolizado por el CYP3A4 en metabolitos oxidativos. La vida media terminal del hidroxidabrafenib es análoga a la vida media del compuesto original (de 10 horas), mientras que los metabolitos carboxilado y desmetilado presentan vidas medias más largas (21 - 22 horas). Tras la administración de dosis múltiples, la media de los cocientes del ABC del metabolito respecto al del compuesto original fue de 0.9, 11 y 0.7 para el hidroxidabrafenib, carboxi- y desmetil-dabrafenib, respectivamente. Teniendo en cuenta la exposición, la dosis farmacéutica relativa y las propiedades farmacocinéticas, es probable que tanto el hidroxidabrafenib como el desmetil-dabrafenib contribuyan a la actividad clínica de dabrafenib, mientras que es poco probable que la actividad del carboxi-dabrafenib sea significativa.

**Eliminación**

La vida media terminal tras la administración i.v. de una microdosis es de 2.6 horas. La vida media terminal de dabrafenib es de 8 horas debido a una fase terminal prolongada tras la administración oral. La depuración plasmática tras la administración i.v. es de 12 L/h.

Tras la administración oral, la principal ruta de eliminación es la excreción fecal, que permite recuperar el 71% de la dosis radioactiva, mientras que la radioactividad recuperada por excreción urinaria es del 23%.

**Evaluación in vitro del potencial de interacción farmacológica**

*Efecto de dabrafenib sobre otros medicamentos*

En hepatocitos humanos, dabrafenib produjo incrementos dependientes de las concentraciones de ARNm del CYP2B6 y CYP3A4, que llegaron a ser 32 veces los valores de los controles.

Dabrafenib y sus metabolitos (hidroxi-, carboxi- y desmetil-dabrafenib) inhibieron los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3 humano y los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 y 3 humanos y dabrafenib y su metabolito desmetilado resultaron inhibir el transportador de cationes orgánicos (OCT) 2 *in vitro*, el riesgo de una interacción farmacológica es mínimo basándonos en la exposición clínica para OAT1, OAT3 y OCT2. Para OATP1B1 y OATP1B3 se evaluó el riesgo de interacción fármaco-fármaco en un estudio clínico (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.). Dabrafenib y el desmetil-dabrafenib inhibieron de forma moderada BCRP1 humana; no obstante, basándonos en la exposición clínica, el riesgo de interacción farmacológica es mínimo. No se demostró que dabrafenib o alguno de sus tres metabolitos inhibieran la glucoproteína P (P-gp) *in vitro*.

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

Según estudios *in vitro*, CYP2C8 y CYP3A4 son las principales enzimas del CYP que intervienen en el metabolismo oxidativo de dabrafenib mientras que el hidroxi-dabrafenib y el desmetil-dabrafenib son sustratos del CYP3A4. Por consiguiente, los inhibidores de dichas enzimas pueden afectar potencialmente a la farmacocinética de dabrafenib o sus metabolitos (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO) Dabrafenib es un sustrato de la glucoproteína P humana (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP1) *in vitro*. Sin embargo, estos transportadores tienen un impacto mínimo en la biodisponibilidad oral y eliminación de dabrafenib, y el riesgo de interacciones farmacológicas es mínimo.

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

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

#### **Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la edad no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de dabrafenib. Tener una edad superior a 75 años fue un indicador significativo de las concentraciones plasmáticas de carboxi- y desmetil-dabrafenib, con una exposición un 40% superior en sujetos  $\geq 75$  años, en comparación con sujetos  $< 75$  años.

#### **Peso corporal y género**

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

#### **Raza y Etnicidad**

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

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

#### **Insuficiencia renal**

La farmacocinética de dabrafenib se caracterizó mediante un análisis poblacional en 233 pacientes con insuficiencia renal leve (FG 60 - 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) y en 30 con insuficiencia renal moderada (FG 30 - 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) que participaron en estudios clínicos. El efecto de la insuficiencia renal leve o moderada sobre la depuración de dabrafenib oral fue escaso ( $< 6\%$  en ambas categorías) y no fue clínicamente relevante. Además, la insuficiencia renal leve y moderada no tuvo un efecto significativo sobre las

concentraciones plasmáticas de hidroxí-, carboxi- y desmetil-dabrafenib. No hay datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal grave (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

### **Insuficiencia hepática**

La farmacocinética de dabrafenib fue caracterizada mediante un análisis poblacional en 65 pacientes con insuficiencia hepática leve (según la clasificación del National Cancer Institute estadounidense) que participaron en estudios clínicos. La depuración de dabrafenib oral no difirió significativamente entre estos pacientes y los que presentaron una función hepática normal (diferencia del 4%). Además, la insuficiencia hepática leve no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de dabrafenib. No hay datos disponibles para pacientes con disfunción hepática moderada o severa (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

### **FARMACODINAMIA**

#### **Mecanismo de acción**

##### **TAFINLAR® en monoterapia- Melanoma, CPCNP y CAT**

El dabrafenib es un inhibidor selectivo y potente de las cinasas RAF, que compite por el sitio de unión del ATP con valores de CI50 de 0.65, 0.5 y 1.84 nM para las enzimas de BRAFV600E, BRAFV600K y BRAFV600D, respectivamente. Las variantes oncogénicas de aminoácidos en BRAF en valina 600 (V600) conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK y a la estimulación del crecimiento de las células tumorales. Las mutaciones de BRAF se han identificado en tipos de cáncer específicos, como el 50% de los melanomas y 1-3% de CPCNP. La mutación de BRAF observada con mayor frecuencia, la V600E, y la segunda más frecuente, la V600K, constituyen el 95% de las mutaciones de BRAF detectadas en todos los pacientes con cáncer. También pueden darse algunas sustituciones inusuales, como: V600D, V600G y V600R. Asimismo, dabrafenib inhibe las enzimas CRAF y BRAF salvaje (WT), con valores de CI50 de 3.2 y 5.0 nM, respectivamente en ensayos bioquímicos. El dabrafenib inhibe el crecimiento celular en melanomas con la mutación BRAF V600 y crecimiento de línea celular de CPCNP y CAT *in vitro* y en modelos de xenoinjertos de melanoma *in vivo*.

##### **TAFINLAR® en combinación con trametinib- Melanoma, CPCNP y CAT**

Trametinib es un inhibidor alostérico, reversible y altamente selectivo de la actividad cinasa y la activación de las cinasas 1 (MEK1) y 2 (MEK2) reguladas por señales extracelulares y activadas por mitógenos. Las proteínas MEK forman parte de la vía de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK). El dabrafenib y 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 tienen la mutación BRAF V600 y línea celular de CPCNP 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 posterior (Fosforilación de ERK) en líneas celulares de melanoma con la mutación BRAF V600, *in vitro* y en modelos animales.

En pacientes con melanoma y mutación BRAF V600, la administración de dabrafenib inhibió la fosforilación ERK en el tumor, en comparación con la basal.

#### **Electrofisiología cardíaca**

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

**ESTUDIOS CLÍNICOS**
**Melanoma metastásico no resecable**
**TAFINLAR® en monoterapia**

La eficacia y seguridad de dabrafenib en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 ha sido evaluada en 3 estudios (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] y BRF113710 [BREAK-2]) que incluyeron a pacientes con mutaciones BRAF V600E o V600K.

*Pacientes sin tratamiento previo*

La eficacia y seguridad de dabrafenib se evaluaron en un estudio de fase III, abierto y con distribución aleatoria [BREAK-3] que comparó dabrafenib contra dacarbazina (DTIC) en pacientes sin tratamiento previo con melanoma avanzado (no resecable en estadio III) o metastásico (estadio IV) y mutación BRAF V600E. En la selección se incluyó el análisis centralizado de la mutación BRAF V600E mediante un estudio de detección de mutaciones de BRAF realizado en la muestra tumoral más reciente disponible.

En el estudio participaron 250 pacientes distribuidos aleatoriamente en una proporción 3:1 a 150 mg de dabrafenib dos veces al día o a 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 supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con melanoma metastásico no resecable con mutación BRAF V600E. A los pacientes del grupo de DTIC se les permitió cambiar a dabrafenib tras una confirmación la progresión radiológica de la enfermedad evaluada por un comité revisor independiente. Las características iniciales estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. El 60% de los pacientes eran varones y el 99.6%, de raza blanca; la mediana de edad fue de 52 años, siendo el 21% de los pacientes ≥ 65 años; el 98.4% tenía una puntuación de 0 o 1 en el estado funcional de la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); y el 97% presentaba enfermedad metastásica.

El análisis principal se basó en 118 acontecimientos en el momento de la fecha de corte de los datos. Los resultados de la eficacia se resumen en la tabla 1 y la figura 1.

**Tabla 1. Población con intención de ser tratada**

Criterios de valoración/Evaluación	Población por intención de tratar	
	Dabrafenib N = 187	DTIC N = 63
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana, meses (IC 95%)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0.30 (0.18, 0.51)	
Valor <i>p</i>	< 0.0001	
<b>Supervivencia global<sup>a</sup></b>		
% a los 6 meses (IC 95%)	87 (79.2, 91.9)	79 (59.7, 89.5)
Cociente de riesgo (IC 95%)	0.61 (0.25, 1.48)	
<b>Tasa de Respuesta Objetiva<sup>b</sup></b>		
% (IC 95%)	53 (45.5, 60.3)	19 (10.2, 30.9)
<b>Duración de la respuesta</b>		
	N = 99	N = 12
Mediana, meses (IC 95%)	5.6 (4.8, NA)	NA (5.0, NA)

DTIC: dacarbazina; IC: intervalo de confianza; INV: evaluado por el investigador; NA: no alcanzado.

a. Calculado a partir de estimaciones de Kaplan-Meier a los 6 meses. Con una mediana del tiempo de seguimiento de 4.9 meses (intervalo = de 0 a 9.9 meses) y 30 muertes, los datos de la supervivencia global aún no son definitivos y la mediana de la supervivencia global no se ha alcanzado en ninguno de los dos grupos. Los pacientes se resumen por el tratamiento asignado aleatoriamente; los cálculos incluyen los datos

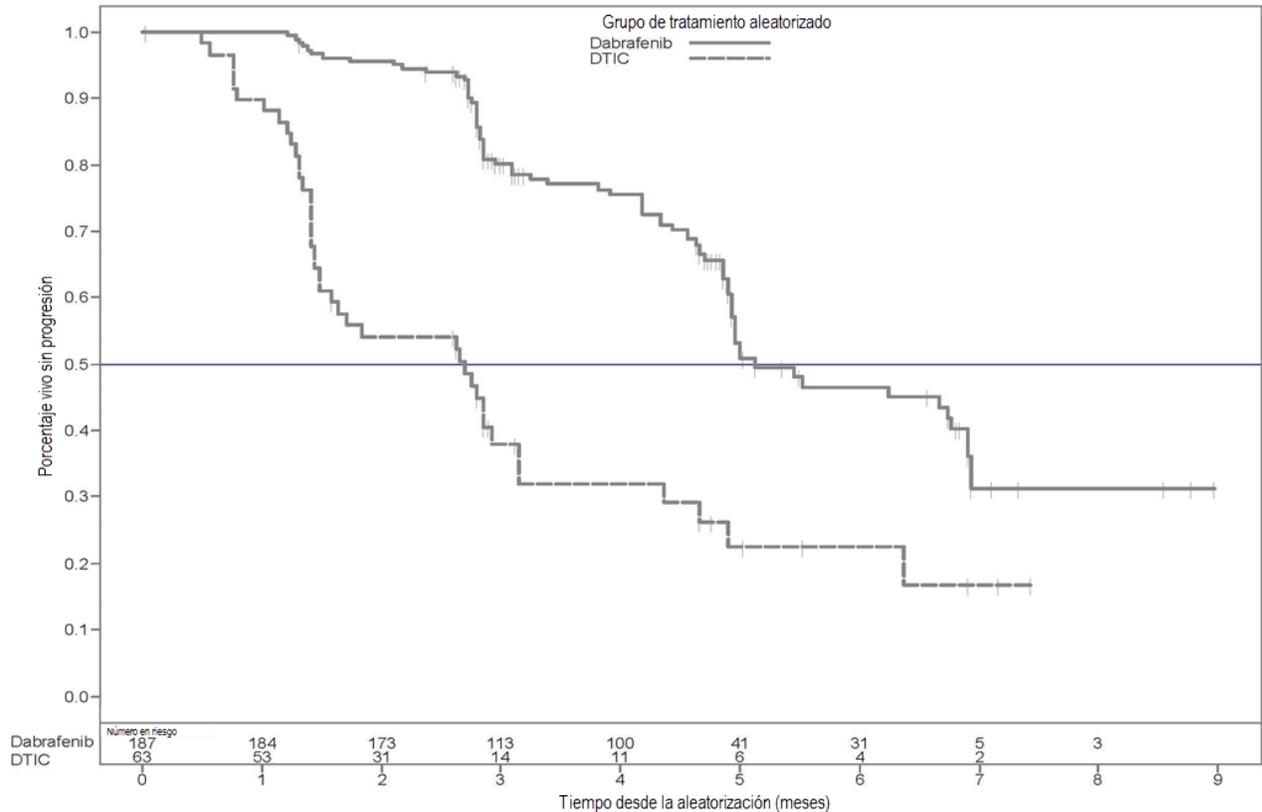
de la fase de cambio al otro grupo de tratamiento en el caso de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de DTIC y, por lo tanto, reflejan cualquier efecto benéfico de dabrafenib como tratamiento de segunda línea.

b. Definido como respuesta completa + respuesta parcial.

c. Respuesta confirmada.

Veintiocho pacientes (44%) asignados aleatoriamente al grupo de DTIC se cambiaron al grupo de dabrafenib tras la verificación del comité revisor independiente de progresión de la enfermedad. La mediana de la duración de tratamiento con dabrafenib tras el cambio al otro grupo de tratamiento fue de 2.8 meses y la tasa de respuesta global (TRG) no confirmada, del 46%.

**Figura 1. BREAK-3 - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (población ITT)**



### ***Pacientes con metástasis cerebrales***

BREAK-MB fue un estudio de fase II, multicéntrico, abierto y con dos cohortes, diseñado para evaluar la respuesta intracraneal al dabrafenib en pacientes con melanoma con mutación de 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 para las metástasis cerebrales) o en la cohorte B (sujetos que habían recibido tratamiento local previo para las metástasis cerebrales).

Los resultados se resumen en la tabla 2.

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

Criterios de valoración/Evaluación	Población de todos los pacientes tratados			
	BRAF V600E (primario)		BRAF V600K	
	Cohorte A N = 74	Cohorte B N = 65	Cohorte A N = 15	Cohorte B N = 18
Tasa de respuesta objetiva intracraneal,% (IC 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)
<b>Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC 95%)</b>				
	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)
<b>Tasa de Respuesta Objetiva, % (IC 95%)<sup>a</sup></b>				
	38% (26.8, 49.9)	31% (19.9, 43.4)	0 (0, 21.8)	28% (9.7, 53.5)
<b>Duración de la respuesta, mediana, meses (IC 95%)</b>				
	N = 28 5.1 (3.7, NA)	N = 20 4.6 (4.6, 6.5)	NP	N = 5 3.1 (2.8, NA)
<b>Supervivencia libre de progresión, mediana, meses (IC 95%)</b>				
	3.7 (3.6, 5.0)	3.8 (3.6, 5.5)	1.9 (0.7, 3.7)	3.6 (1.8, 5.2)
<b>Supervivencia global, mediana, meses (IC 95%)</b>				
Mediana, meses	7.6 (5.9, NA)	7.2 (5.9, NA)	3.7 (1.6, 5.2)	5.0 (3.5, NA)

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

a. Respuesta confirmada.

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

### **Pacientes que no habían recibido tratamiento previo o con fracaso de al menos un tratamiento sistémico previo**

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

La tasa de respuesta confirmada evaluada por el 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), incluida una tasa de respuesta completa del 7%. La mediana de la SLP fue de 6.3 meses (IC 95%: 4.6, 7.7) 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 a la respuesta. La tasa de respuesta confirmada evaluada por el 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). No hubo respuestas completas en la población de pacientes con mutación V600K.

### **TAFINLAR® en combinación con trametinib**

La eficacia y 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 no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600 se evaluó en dos estudios fundamentales de fase III.

### **MEK115306 (COMBI-d)**

MEK115306 (COMBI-d) es un estudio de fase III, con doble enmascaramiento y con distribución aleatoria que comparó la combinación de dabrafenib más trametinib versus dabrafenib más un placebo como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma no reseccable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV) y mutación BRAF V600E/K. El objetivo primario de valoración del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador, con un objetivo secundario de valoración importante: la supervivencia 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 basales estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Los hombres constituían el 53% de los pacientes y la mediana de edad fue de 56 años; la mayoría de los pacientes tenía una puntuación de 0 en el estado funcional de la escala ECOG (72%) y enfermedad en estadio IVM1c (66%). La mayor parte de los pacientes presentaba mutación BRAF V600E (85%); el 15% restante, la mutación BRAF V600K.

La mediana de SG y las tasas estimadas de supervivencia al cabo de 1, 2, 3, 4 y 5 años se presentan en la Tabla 3. Un análisis de SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el dabrafenib en monoterapia. La mediana de SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 7 meses mayor que en el del dabrafenib en monoterapia (25.8 meses frente a 18.7 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 32% para la combinación frente al 27% para el dabrafenib en monoterapia (Tabla 3 y Figura 2). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (véase la Figura 2). La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 40% (IC 95%: 31.2; 48.4) en el grupo de tratamiento combinado frente al 33% (IC 95%: 25.0; 41.0) en el grupo del dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC 95%: 8.4; 26.0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 14% (IC 95%: 6.8; 23.1) en el grupo del dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

**Tabla 1 Resultados de SG para el estudio MEK115306 (COMBI-d)**

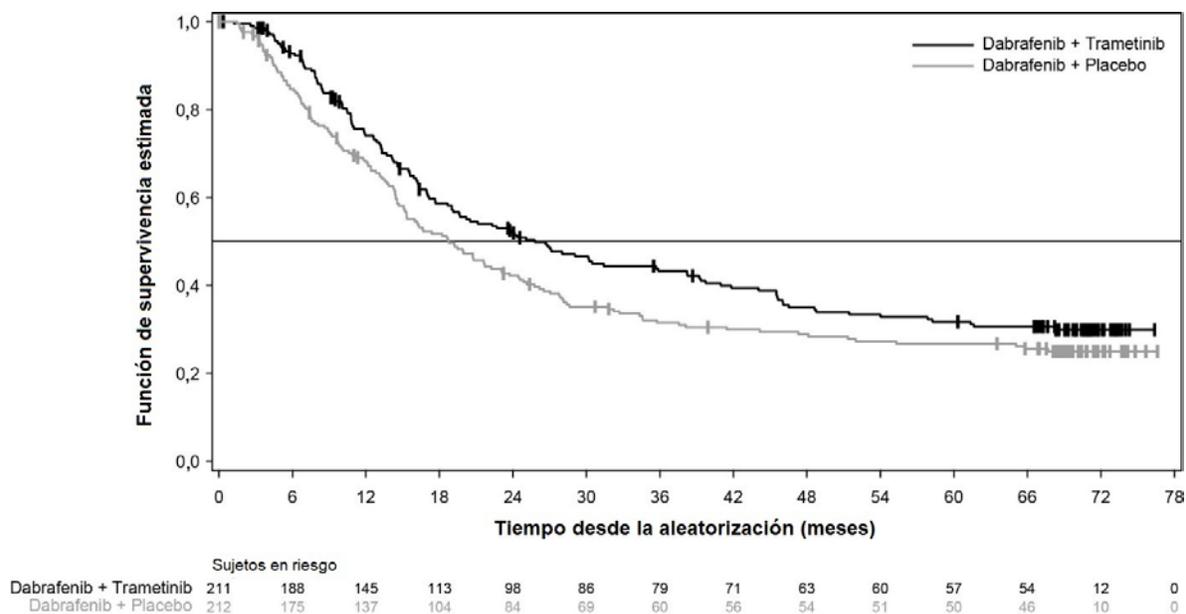
	Análisis de SG*		Análisis de SG al cabo de 3 años*		Análisis de SG al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
Número de pacientes						
Fallecimiento (evento), n (%)	99 (47)	123 (58)	114 (54)	139 (66)	135 (64)	151 (71)
Estimaciones de SG (meses)						
Mediana (IC 95%)	25.1 (19.2; NA)	18.7 (15.2; 23.7)	26.7 (19.0; 38.2)	18.7 (15.2; 23.1)	25.8 (19.2; 38.2)	18.7 (15.2; 23.1)
Hazard Ratio (IC 95%)	0.71 (0.55; 0.92)		0.75 (0.58; 0.96)		0.80 (0.63; 1.01)	
Valor de p	0.011		NP		NP	
SG estimada, % (IC 95%)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)			Dabrafenib + placebo (n = 212)		
Al cabo de 1 año	74 (66.8; 79.0)			68 (60.8; 73.5)		
Al cabo de 2 años	52 (44.7; 58.6)			42 (35.4; 48.9)		
Al cabo de 3 años	43 (36.2; 50.1)			31 (25.1; 37.9)		
Al cabo de 4 años	35 (28.2; 41.8)			29 (22.7; 35.2)		
Al cabo de 5 años	32 (25.1; 38.3)			27 (20.7; 33.0)		

\*Fecha límite para la inclusión de datos del análisis de SG: 12 de enero de 2015; fecha límite para la inclusión de datos del análisis de SG al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha límite para la inclusión de datos del análisis de SG al cabo de 5 años: 10 de diciembre de 2018.

Análisis de SG*		Análisis de SG al cabo de 3 años*		Análisis de SG al cabo de 5 años*	
Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)

NA = no alcanzada, NP = no procede.

Figura 2. COMBI-d - Curvas de la supervivencia global de Kaplan-Meier (población ITT)



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración principal de la SLP a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del dabrafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del dabrafenib en monoterapia (Tabla 4).

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

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis actualizado*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
SLP evaluada por el investigador								
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	153 (73)	168 <sup>f</sup> (79)	160 (76)	166 <sup>f</sup> (78)
Mediana (meses) (IC 95% <sup>a</sup> )	9.3 (7.7; 11.1)	8.8 (5.9; 10.9)	11.0 (8.0; 13.9)	8.8 (5.9; 9.3)	10.2 (8.0; 12.8)	7.6 (5.8; 9.3)	10.2 (8.1; 12.8)	8.8 (5.9; 9.3)

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis actualizado*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafeni b + trametini b (n = 211)	Dabrafeni b + placebo (n = 212)	Dabrafeni b + trametini b (n = 211)	Dabrafeni b + placebo (n = 212)	Dabrafeni b + trametini b (n = 211)	Dabrafeni b + placebo (n = 212)	Dabrafeni b + trametini b (n = 211)	Dabrafeni b + placebo (n = 212)
Razón de riesgos (HR) (IC 95%)	0.75 (0.57; 0.99)		0.67 (0.53; 0.84)		0.71 (0.57; 0.88)		0.73 (0.59; 0.91)	
Probabilidad (p) (prueba del orden logarítmico)	0.035		<0.001		NP		NP	
Tasa de respuesta objetiva <sup>b</sup> (%) IC 95%	67 (59.9; 73.0)	51 (44.5; 58.4)	69 (61.8; 74.8)	53 (46.3; 60.2)	68 (61.5; 74.5)	55 (47.8; 61.5)	69 (62.5; 75.4)	54 (46.8; 60.6)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC <sup>c</sup> + RP <sup>c</sup> ), % IC 95% de la diferencia Valor de p	15 <sup>d</sup>  5.9; 24.5 0.0015		15 <sup>d</sup>  6.0; 24.5 0.0014 <sup>g</sup>		NP		NP	
<b>Duración de la respuesta (meses)</b>								
Mediana (IC 95%)	9.2 <sup>e</sup> (7.4; NA)	10.2 <sup>e</sup> (7.5; NA)	12.9 (9.4; 19.5)	10.6 (9.1; 13.8)	12.0 (9.3; 17.1)	10.6 (8.3; 12.9)	12.9 (9.3; 18.4)	10.2 (8.3; 13.8)

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

a: Intervalo de confianza.

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

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

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

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

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

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

NA = no alcanzado.

NP = no procede.

### MEK116513 (COMBI-v)

El estudio MEK116513 fue un estudio de fase III, sin enmascaramiento, con distribución aleatoria y de dos grupos que evaluó el tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib en comparación con vemurafenib en monoterapia en el melanoma metastásico no resecable con mutación BRAF V600. El objetivo primario de valoración del estudio fue la supervivencia global. Los pacientes fueron estratificados según la concentración

de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a  $\leq$  LSN) y mutación de BRAF (V600E frente a V600K).

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

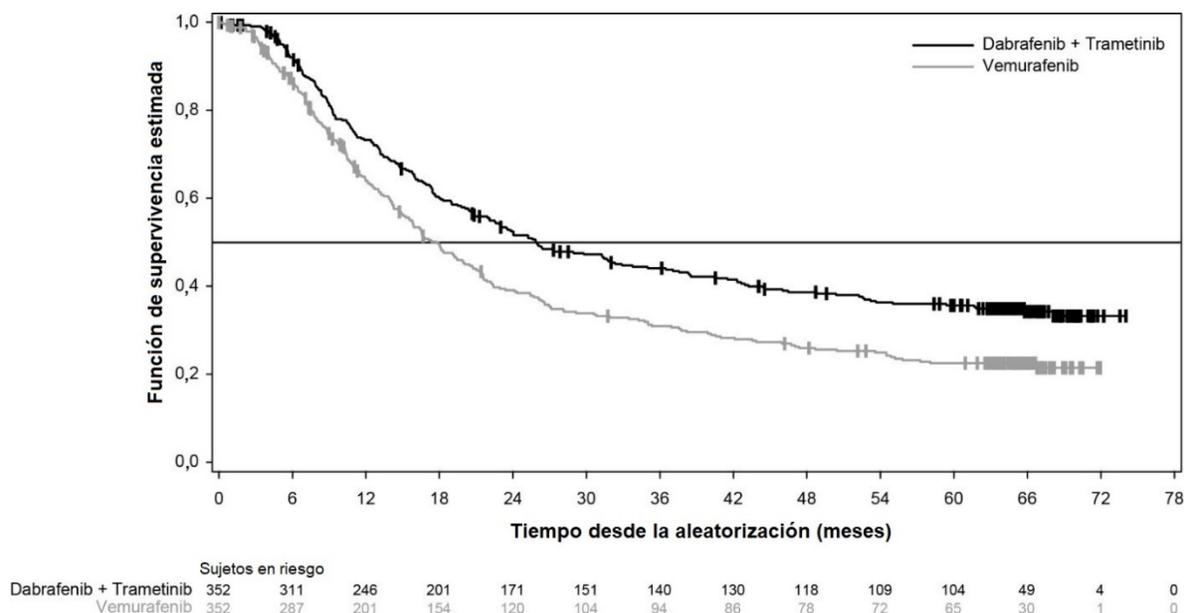
Un análisis de SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el vemurafenib en monoterapia. La mediana de SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 8 meses mayor que en el del vemurafenib en monoterapia (26.0 meses frente a 17.8 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 36% para la combinación frente al 23% para el vemurafenib en monoterapia (Tabla 5 y Figura 3). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (véase la Figura 3). La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 46% (IC 95%: 38.8; 52.0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 28% (IC 95%: 22.5; 34.6) en el grupo del vemurafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC 95%: 9.3; 23.3) en el grupo de tratamiento combinado frente al 10% (IC 95%: 5.1; 17.4) en el grupo del vemurafenib para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

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

	Análisis de SG*		Análisis de SG al cabo de 3 años*		Análisis de SG al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
<b>Número de pacientes</b>						
Fallecimiento (evento), n (%)	100 (28)	122 (35)	190 (54)	224 (64)	216 (61)	246 (70)
<b>Estimaciones de SG (meses)</b>						
Mediana (IC 95%)	NA (18.3; NA)	17.2 (16.4; NA)	26.1 (22.6; 35.1)	17.8 (15.6; 20.7)	26.0 (22.1; 33.8)	17.8 (15.6; 20.7)
Hazard Ratio ajustado (IC 95%)		0.69 (0.53; 0.89)		0.68 (0.56; 0.83)		0.70 (0.58; 0.84)
Valor de p		0.005		NP		NP
<b>SG estimada, % (IC 95%)</b>	<b>Dabrafenib + trametinib (n = 352)</b>		<b>Vemurafenib (n = 352)</b>			
Al cabo de 1 año	72 (67; 77)		65 (59; 70)			
Al cabo de 2 años	53 (47.1; 57.8)		39 (33.8; 44.5)			
Al cabo de 3 años	44 (38.8; 49.4)		31 (25.9; 36.2)			
Al cabo de 4 años	39 (33.4; 44.0)		26 (21.3; 31.0)			
Al cabo de 5 años	36 (30.5; 40.9)		23 (18.1; 27.4)			

NA = no alcanzado, NP = no procede.

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

**Figura 3. COMBI-v - Curvas de la supervivencia global de Kaplan-Meier (población ITT)**


Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración secundario de la SLP a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del vemurafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del vemurafenib en monoterapia (Tabla 6).

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

Criterio de valoración	Análisis principal*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
<b>SLP evaluada por el investigador</b>						
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)	250 (71)	257 (73)	257 (73)	259 (74)
Mediana (meses) (IC 95%)	11.4 (9.9; 14.9)	7.3 (5.8; 7.8)	12.1 (9.7; 14.7)	7.3 (5.7; 7.8)	12.1 (9.7; 14.7)	7.3 (6.0; 8.1)
Razón de riesgo (IC 95%)	0.56 (0.46; 0.69)		0.61 (0.51; 0.73)		0.62 (0.52; 0.74)	
Probabilidad (p)	<0.001		NP		NP	
<b>Tasa de respuesta</b>	64	51	67	53	67	53

<b>objetiva n (%)</b> IC 95%	(59.1; 69.4)	(46.1; 56.8)	(61.9; 71.9)	(47.8; 58.4)	(62.2; 72.2)	(47.2; 57.9)
<b>Diferencia en la tasa de respuesta (RC + RP), %</b> IC 95% de la diferencia	13 (5.7; 20.2)		NP		NP	
Probabilidad (p)	0.0005		NP		NP	
<b>Duración de la respuesta (meses)</b>						
Mediana (IC 95%)	13.8 (11.0; NA)	7.5 (7.3; 9.3)	13.8 (11.3; 17.7)	7.9 (7.4; 9.3)	13.8 (11.3; 18.6)	8.5 (7.4; 9.3)

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

NA: no alcanzado; SLP: supervivencia libre de progresión.

### Estudio BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB). Pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales

La eficacia y la seguridad de la combinación de TAFINLAR® con MEKINIST® en pacientes con melanoma positivo a la mutación BRAF que había metastatizado a cerebro se estudiaron en un estudio de fase II, multicéntrico, sin enmascaramiento y no aleatorizado (estudio COMBI-MB).

Se incluyó a un total de 125 pacientes en cuatro cohortes:

- Cohorte A: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600E y metástasis cerebrales asintomáticas que no habían recibido previamente tratamiento local a cerebro y tenían un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG.
- Cohorte B: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600E y metástasis cerebrales asintomáticas que habían recibido previamente tratamiento local a cerebro y tenían un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG.
- Cohorte C: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600D/K/R y metástasis cerebrales asintomáticas que habían recibido previamente, o no, tratamiento local a cerebro y tenían un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG.
- Cohorte D: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600D/E/K/R y metástasis cerebrales sintomáticas que habían recibido previamente, o no, tratamiento local a cerebro y tenían un estado funcional de 0, 1 o 2 en la escala del ECOG.

El criterio de valoración principal del estudio fue la respuesta intracraneal en la cohorte A, definida como el porcentaje de pacientes que presentaban una respuesta intracraneal confirmada y evaluada por el investigador usando la versión 1.1 de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7. Los criterios de valoración secundarios fueron la duración de la respuesta intracraneal, la TRG, la SLP y la SG.

**Tabla 7. COMBI-MB – Datos de eficacia evaluada por el investigador**

	Población de todos los pacientes tratados			
OBJETIVOS / Evaluación	Cohorte A N = 76	Cohorte B N = 16	Cohorte C N = 16	Cohorte D N = 17
<b>Tasa de respuesta intracraneal, % (IC 95%)</b>				
	59% (47.3; 70.4)	56% (29.9; 80.2)	44% (19.8; 70.1)	59% (32.9; 81.6)
<b>Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC 95%)</b>				
	6.5 (4.9; 8.6)	7.3 (3.6; 12.6)	8.3 (1.3; 15.0)	4.5 (2.8; 5.9)
<b>Tasa de respuesta global, % (IC 95%)</b>				
	59% (47.3; 70.4)	56% (29.9; 80.2)	44% (19.8; 70.1)	65% (38.3; 85.8)
<b>SLP, mediana, meses (IC 95%)</b>				
	5.7 (5.3; 7.3)	7.2 (4.7; 14.6)	3.7 (1.7; 6.5)	5.5 (3.7; 11.6)
<b>Supervivencia global, mediana, meses (IC 95%)</b>				
Mediana, meses	10.8 (8.7; 17.9)	24.3 (7.9; NN)	10.1 (4.6; 17.6)	11.5 (6.8; 22.4)
<i>IC = Intervalo de confianza</i> <i>NN = No notificado</i>				

**Tratamiento adyuvante del melanoma**
**Estudio BRF115532 / CDRB436F2301 (COMBI-AD)**

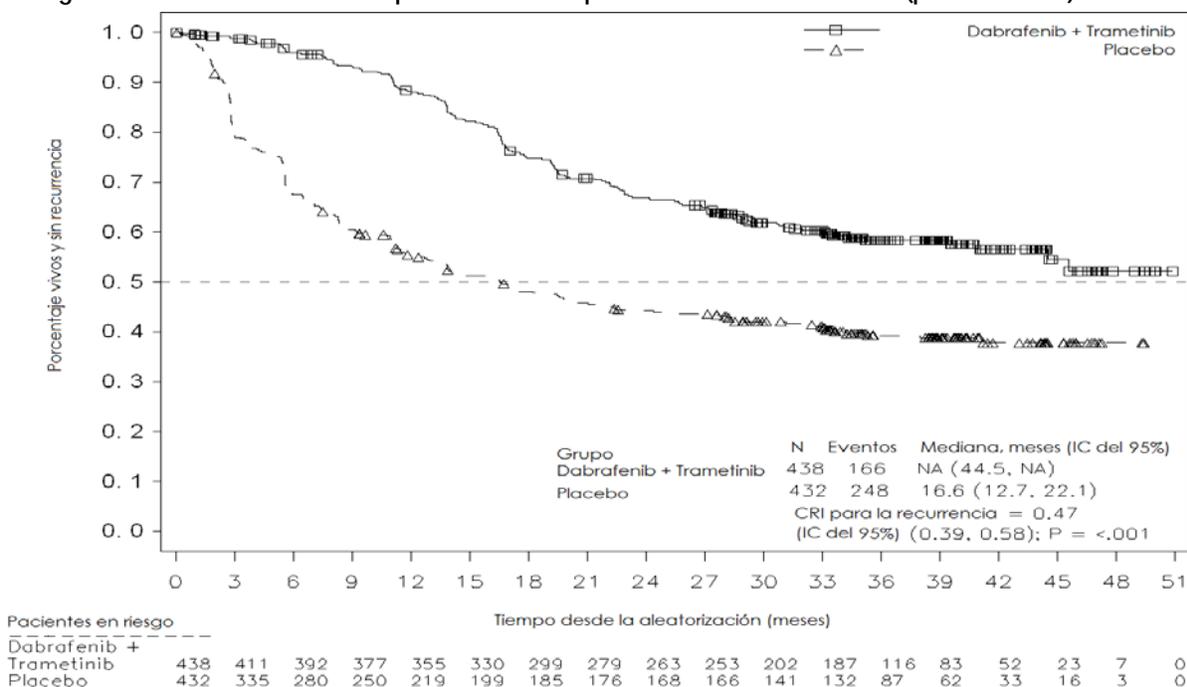
La eficacia y la seguridad de **TAFINLAR®** en combinación con **MEKINIST®** se evaluaron en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600, después de la resección completa del tumor.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir dabrafenib en combinación con trametinib (**TAFINLAR®** 150 mg dos veces al día y Mekinist 2 mg una vez al día) o dos placebos durante un período de 12 meses. La inscripción requirió la resección completa del melanoma con linfadenectomía completa dentro de las 12 semanas previas a la aleatorización. No se permitió ningún tratamiento anticanceroso sistémico previo, incluida la radioterapia. Los pacientes con historial de neoplasias previas, si no tenían enfermedad durante al menos 5 años, fueron elegibles. Los pacientes que presentaban tumores malignos con mutaciones de RAS activadoras confirmadas no eran elegibles. Los pacientes fueron estratificados por el estado de mutación BRAF (V600E o V600K) y el estadio de la enfermedad antes de la cirugía (por sub estadio del estadio III, lo que indica diferentes niveles de afectación ganglionar y el tamaño y la ulceración del tumor primario). El objetivo primario fue la supervivencia libre de recaída (SLR) evaluada por el investigador, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia de la enfermedad o la muerte por cualquier causa. La evaluación radiológica del tumor se realizó cada 3 meses durante los primeros dos años y cada 6 meses a partir de entonces, hasta que se observó la primera recaída. Los objetivos secundarios incluyen la supervivencia global (SG, objetivo secundario clave) y la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD).

Un total de 870 pacientes fueron asignados al azar a los brazos de terapia de combinación (n = 438) y placebo (n = 432). La mayoría de los pacientes eran caucásicos (99%) y varones (55%), con una edad media de 51 años (18% eran ≥65 años). El estudio incluyó pacientes con todas las subestadíos de la enfermedad en estadio III antes de la resección; El 18% de estos pacientes presentaba afectación de los ganglios linfáticos, solo identificable por microscopio y sin ulceración primaria del tumor. La mayoría de los pacientes tenían mutación BRAF V600E (91%). La mediana de duración de seguimiento (tiempo desde la aleatorización hasta el último contacto o la muerte) fue de 2.83 años en el grupo de combinación con dabrafenib y trametinib y 2.75 años en el brazo con placebo.

Los resultados para el análisis primario de SLR se presentan en la Figura 4 y en la Tabla 8. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa para el resultado primario de SLR entre los grupos de tratamiento, con una reducción de riesgo estimada del 53% en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el grupo placebo (HR = 0.47; IC 95%: 0.39; 0.58; p = 1.53 × 10<sup>-14</sup>). Los resultados fueron consistentes entre los subgrupos, incluidos los factores de estratificación para el estadio de la enfermedad y el tipo de mutación BRAF V600. La mediana de SLR fue de 16.6 meses para el brazo de placebo, y aún no se ha alcanzado para el brazo de combinación.

**Figura 4. COMBI-AD: curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de recaída (población ITT)**



**Tabla 8. COMBI-AD: resultados de supervivencia de recaída**

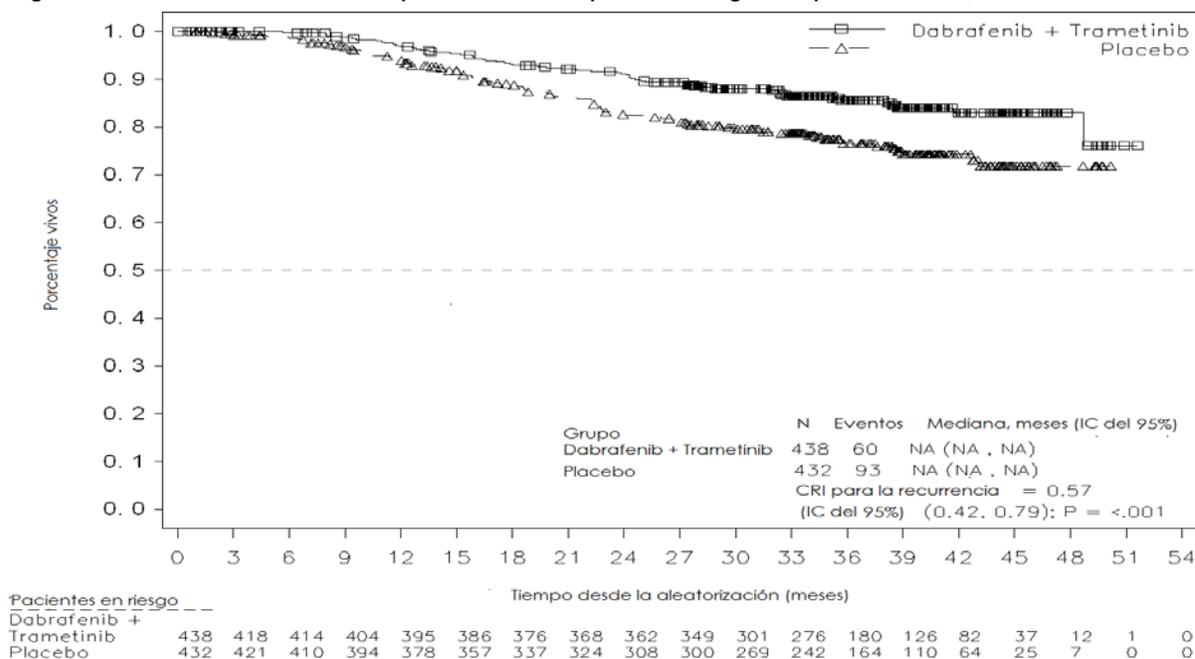
Parámetro SLR	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Número de eventos, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recurrencia	163 (37%)	247 (57%)
Recaída con metástasis distantes	103 (24%)	133 (31%)
Muerte	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (meses)	NE	16.6
(IC 95%)	(44.5, NE)	(12.7, 22.1)
Hazard Ratio <sup>[1]</sup>		0.47
(IC 95%)		(0.39, 0.58)

valor -p <sup>[2]</sup>		1.53×10 <sup>-14</sup>	
Tasa 1 año (IC 95%)	0.88 (0.85, 0.91)		0.56 (0.51, 0.61)
Tasa 2 años (IC 95%)	0.67 (0.63, 0.72)		0.44 (0.40, 0.49)
Tasa 3 años (IC 95%)	0.58 (0.54, 0.64)		0.39 (0.35, 0.44)

[1] El hazard ratio se obtuvo del modelo estratificado de Pike  
 [2] El valor P se obtuvo de la prueba log-rank a dos colas (los factores de estratificación fueron estadio de la enfermedad IIIA vs IIIB vs IIIC – y el tipo de mutación BRAF V600 – V600E vs V600K)

En base a 153 eventos (60 (14%) en el brazo de combinación y 93 (22%) en el grupo placebo) correspondientes a una fracción de información del 26% del objetivo total de 597 eventos de SG, el hazard ratio estimado para SG fue de 0.57 (IC 95%: 0.42, 0.79; p = 0.0006). Estos resultados no cumplieron con el límite especificado previamente con significancia estadística en este primer análisis interino de SG (HR = 0.50; p = 0.000019). Las estimaciones de supervivencia a 1 y 2 años de la aleatorización fueron del 97% y 91% en el grupo aleatorio y 94% y 83% en el grupo de placebo, respectivamente. La curva de Kaplan-Meier para este análisis interino de SG se muestra en la figura 5.

Figura 5. COMBI-AD: curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (población ITT)



### CPCNP avanzado

#### Estudio E2201 (BRF113928)

La eficacia y la seguridad de TAFINLAR® en combinación con M EKINIST® se estudiaron en un estudio abierto de fase II, multicéntrico, no aleatorizado y de tres cohortes que reclutó pacientes con CPCNP con mutación BRAF V600E en estadio IV.

El objetivo primario fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador utilizando los "Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos" (RECIST 1.1 evaluado por el investigador). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la duración de la respuesta (DoR), la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG), la seguridad y la farmacocinética de la población. TRG, DoR y SLP también fueron evaluados por un Comité de Revisión Independiente (CRI) como un análisis de sensibilidad.

Las cohortes se reclutaron secuencialmente:

- Cohorte A: Monoterapia (**TAFINLAR®** 150 mg dos veces al día): 84 pacientes inscritos. 78 pacientes tuvieron tratamiento sistémico previo para su enfermedad metastásica.
- Cohorte B (n = 57): terapia de combinación (**TAFINLAR®** 150 mg dos veces al día y **MEKINIST®** 2 mg una vez al día): 59 pacientes inscritos. 57 pacientes habían recibido anteriormente de una a tres líneas de tratamiento sistémico por su enfermedad metastásica. Dos pacientes no tenían ningún tratamiento sistémico previo y se incluyeron en el análisis para pacientes inscritos en la cohorte C.
- Cohorte C (n = 36): terapia combinada (**TAFINLAR®** 150 mg dos veces al día y **MEKINIST®** 2 mg una vez al día): 34 pacientes inscritos (nota: los dos pacientes de la cohorte B que no tenían ningún tratamiento sistémico previo se incluyeron en el análisis para pacientes inscritos en la cohorte C para un total de 36 pacientes). Todos los pacientes recibieron medicación de estudio como tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica.

Entre el total de 93 pacientes que se inscribieron en la terapia combinada en las cohortes B y C, la mayoría de los pacientes eran caucásicos (n = 79, 85%). Hubo una proporción similar de mujer a hombre (54% vs 46%). La mediana de edad fue de 64 años en pacientes que tenían al menos un tratamiento previo y 68 años en pacientes que no habían recibido tratamiento por su enfermedad avanzada. La mayoría de los pacientes (n = 87, 94%) inscritos en las cohortes tratadas con terapia combinada tenían un estado de desempeño ECOG de 0 o 1. Veintiséis (26) pacientes (28%) nunca habían fumado. Noventa y uno (91) pacientes (97.8%) tenían una histología no escamosa. En la población pretratada, 38 pacientes (67%) tenían una línea de tratamiento sistémico contra el cáncer para la enfermedad metastásica.

Para el criterio de valoración primario, la TRG evaluada por el investigador fue del 61,1% (IC 95%, 43,5, 76,9) en la población de primera línea y del 66,7% (IC 95%, 52,9%, 78,6%) en la población previamente tratada. Estos resultados cumplieron la significación estadística para rechazar la hipótesis nula de que el TRG de **MEKINIST®** en combinación con **TAFINLAR®** para ambas poblaciones de CPCNP fue menor o igual al 30%.

Los resultados TRG evaluados por CRI fueron consistentes con la evaluación del investigador (Tabla 9).

La respuesta fue duradera con una DoR mediana en la población previamente tratada, que alcanzó 9,8 meses (IC 95%, 6,9, 16,0) según la evaluación del investigador. Para la población de primera línea, la mediana de DoR y SLP aún no se pudo estimar (Tabla 9) y el 68% de los pacientes con respuesta confirmada todavía estaban en curso en el seguimiento de la duración de la respuesta.

La eficacia de la combinación con **MEKINIST®** fue superior cuando se comparó indirectamente con la monoterapia de **TAFINLAR®** en la cohorte A.

**Tabla 9. Resultados de eficacia en pacientes con CPCNP BRAF V600E**

Objetivo	Análisis	Combinación	Combinación
		Primera línea	segunda línea plus
		N=36 <sup>1</sup>	N=57 <sup>1</sup>
Respuesta global confirmada n (%) (95% CI)	Por investigador	22 (61.1%) (43.5, 76.9)	38 (66.7%) (52.9, 78.6)
		Por CRI	36 (63.2%) (49.3, 75.6)
	Mediana de DoR, meses (95% CI)	NE <sup>2</sup> (8.3, NE)	9.8 (6.9, 16.0)

	Por CRI	NE	12.6
		(6.9, NE)	(5.8, NE)
Mediana de SLP, meses	Por investigador	NE	10.2
(95% CI)		(7.0, NE)	(6.9, 16.7)
	Por CRI	NE	8.6
		(7.0, NE)	(5.2, 16.8)
Mediana de SG, meses	-	24.6	18.2
(95% CI)		(11.7, NE) <sup>3</sup>	(14.3, NE)

<sup>1</sup> Fecha de corte: 8-Ago-2016

<sup>2</sup> NE: No Evaluable

<sup>3</sup> La tasa de eventos para el cálculo del sistema operativo fue del 28% y, por lo tanto, el valor promedio definido todavía necesita madurar

### Monoterapia con TAFINLAR®:

En el momento del análisis del objetivo primario para la cohorte A, la TRG según la evaluación del investigador se observó en el 32.1% de la segunda línea más todos los pacientes tratados (IC 95%: 21.9, 43.6). La respuesta parcial fue la mejor respuesta entre todos estos pacientes. En un recorte posterior de datos para la DoR madura, la mediana estimada de DoR fue de 9.6 meses (IC 95%: 5.4, 15.2). La SLP media estimada fue de 5.5 meses (IC 95%: 3.4, 7.3). Con 18 meses adicionales de seguimiento del análisis del objetivo primario para la cohorte A para determinar una SG madura, la mediana de SG estimada fue de 12.7 meses (IC 95%: 7.3, 16.3).

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

#### Estudio BRF117019 / CDRB436X2201

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

El estudio tenía análisis provisionales preespecificados que se realizaron aproximadamente cada 12 semanas. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador usando los criterios RECIST de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1, evaluados por el investigador). Los criterios secundarios de valoración fueron la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG) y la seguridad. La TRG, la duración de la respuesta y la SLP fueron también valoradas por un comité de evaluación independiente.

En la cohorte con CAT, los pacientes recibieron 150 mg de **TAFINLAR®** dos veces al día y 2 mg de **MEKINIST®** una vez al día. En el momento del análisis de la eficacia, la cohorte con CAT tenía 26 pacientes inscritos, de los cuales 23 fueron evaluables para la respuesta. Hubo 20 pacientes con CAT con seguimiento durante al menos 6 meses tras la primera evaluación programada después del período inicial o con suspensión permanente del tratamiento antes de eso.

De los 26 pacientes inscritos, 13 (50%) eran de raza blanca y 12 (46%) eran asiáticos. La proporción de varones y mujeres era de 1:1. La mediana de la edad era de 70 años. Todos los pacientes (n = 26; 100%) tenían una puntuación de 0 o 1 en la escala de desempeño ECOG. Catorce pacientes (54%) tenían antecedentes de cáncer de tiroides diferenciado. Los tratamientos anticancerosos previos para el CAT incluyeron cirugía (n = 24; 92%), radioterapia externa (n = 21; 81%) y tratamiento sistémico (n = 14; 54%). La mutación BRAF V600E fue confirmada en pruebas de laboratorio centralizadas en 23 pacientes (88%).

Para el criterio de valoración principal, la TRG evaluada por el investigador fue de 70% (IC 95%: 47.1; 86.8) en la cohorte con CAT. Los resultados de la evaluación de la TRG por el comité de evaluación independiente concordaron con la evaluación del investigador (Tabla 10).

Las respuestas fueron duraderas, con una mediana de duración de 12.1 meses (IC 95%: 3.3; NE) en la cohorte con CAT según la evaluación del investigador, y una mediana de la SLP de 13.8 meses (IC 95%: 4.7 – NE).

Para los sujetos con CAT, la mediana de la SG todavía no se había alcanzado en el momento de la fecha de corte de los datos. La estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia global a los 12 meses para los pacientes con CAT fue de 63,8% (IC 95%: 36.3 – 82.0).

**Tabla 10. Resultados de eficacia en pacientes con CAT con mutación BRAF V600E**

<b>Criterio de valoración</b>	<b>Análisis<sup>1</sup></b>	<b>N = 23<sup>2</sup></b>
Respuesta global confirmada, n (%) (IC 95%)	Por el investigador	16 (70%) (47.1; 86.8)
	Por el comité de evaluación independiente	14 (61%) (38.5; 80.3)
Mediana de duración de la respuesta, meses (IC 95%)	Por el investigador	12,1 (3.3; NE <sup>3</sup> )
	Por el comité de evaluación independiente	12.0 (3.7; NE)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	Por el investigador	13.8 (4.7; NE)
	Por el comité de evaluación independiente	10.8 (4.7; 20.1)
Mediana de la SG, meses (IC 95%)	-	NE (8,0; NE)

<sup>1</sup> Fecha de corte de los datos: 24 de mayo de 2017.

<sup>2</sup> 23 de 26 pacientes de la cohorte de CAT fueron evaluables para la respuesta.

<sup>3</sup> NE: no estimable.

## Otros estudios

### Análisis del manejo de la pirexia

En los pacientes tratados con la combinación de **TAFINLAR®** y **MEKINIST®** se observa pirexia. En los estudios para el registro inicial del tratamiento combinado en la indicación de melanoma irreseccable o metastásico (COMBI-d y COMBI-v; total N = 559) y en la indicación de tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-AD, N = 435) se recomendó interrumpir el tratamiento con **TAFINLAR®** únicamente en caso de pirexia. En dos estudios posteriores en la indicación de melanoma irreseccable o metastásico (grupo comparativo en COMBI-i, N = 264) y de tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-Aplus, N = 552), la interrupción del tratamiento con **TAFINLAR®** y **MEKINIST®** cuando la temperatura del paciente era  $\geq 38$  °C (COMBI-Aplus) o ante el primer síntoma de pirexia (COMBI-i; COMBI-Aplus para la pirexia recurrente), mejoró los resultados relacionados con la pirexia sin afectar la eficacia:

- Melanoma irreseccable o metastásico (COMBI-d/v frente a COMBI-i):
  - la pirexia de grado 3/4 se redujo del 6.6% al 3.4%;
  - la hospitalización por pirexia se redujo del 12.3% al 6.1%;
  - la pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, insuficiencia renal, síncope, escalofríos severos) se redujo del 6.4% al 1.9%;
  - las tasas de interrupción del tratamiento debido a la pirexia fueron comparables, 1.1% frente al 1.9%.

- Tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-AD frente a COMBI-Aplus):
  - la pirexia de grado 3 /4 se redujo del 5.7% al 4.3%;
  - la hospitalización por pirexia se redujo del 11.0% al 5.1%;
  - la pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, insuficiencia renal, síncope, escalofríos severos) se redujo del 6.0% al 2.2%;
  - la interrupción del tratamiento debida a la pirexia se redujo del 6.2% al 2.5%.

## VI. CONTRAINDICACIONES.

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia y menores de 18 años.

## VII. PRECAUCIONES GENERALES.

Cuando se administre **TAFINLAR®** en combinación con **MEKINIST®** ver la información para prescribir amplia de sección Precauciones Generales.

### Fiebre

En estudios clínicos se han notificado casos de fiebre con **TAFINLAR®** en monoterapia y en combinación con trametinib (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). En un estudio clínico de fase III en pacientes con melanoma no resecaable o metastásico, la incidencia e intensidad de la fiebre fue mayor cuando **TAFINLAR®**

se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209], 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211], 2% de grado 3). En un ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma, la incidencia y la gravedad de la fiebre fueron mayores en el grupo de **TAFINLAR®** en combinación con **MEKINIST®** (67% [292/435]; 6% Grado 3/4) en comparación con el grupo placebo. (15% [66/432]; <1% Grado 3). En un estudio de Fase II en pacientes con CPCNP, la incidencia y severidad de la fiebre aumentó ligeramente cuando se usó **TAFINLAR®** en combinación con **MEKINIST®** (55% [51/93], 5% grado 3) en comparación con la monoterapia con **TAFINLAR®** (37% [31 / 84], 2% Grado 3). En un ensayo de fase II en pacientes con cánceres raros, incluido cáncer anaplásico de tiroides, la incidencia y gravedad de la fiebre fue del 35% (35/100), 4% Grado 3 o 4 en todas las cohortes. En pacientes con melanoma no resecaable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con una dosis de 150 mg de **TAFINLAR®** dos veces al día y una dosis de 2 mg 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 tres o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos intensos, 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 intensos de fiebre y tras ellos.

Se han observado episodios de fiebre intensa de origen no infeccioso. En los estudios clínicos, estos episodios respondieron bien a la interrupción del tratamiento, la reducción de la dosis o ambos, así como al tratamiento sintomático.

Una comparación de estudios realizados en 1810 pacientes tratados con terapia combinada demostró una reducción en la incidencia de pirexia de alto grado y de otros eventos adversos relacionados con la pirexia cuando se interrumpió la administración de **MEKINIST®** y **TAFINLAR®**, en comparación cuando se interrumpió Tafinlar. Por lo tanto, se recomienda interrumpir **MEKINIST®** y **TAFINLAR®** si la temperatura del paciente es  $\geq 38$  °C (100.4 °F) y, en caso de recurrencia, también se puede interrumpir el tratamiento al primer síntoma de pirexia ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos y DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

### Neoplasias malignas cutáneas

#### Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE)

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados como queratoacantoma o subtipo mixto de queratoacantoma) en pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia o en combinación con trametinib

(ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). En un estudio de fase III en pacientes con melanoma no resecable o metastásico, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron **TAFINLAR®** en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana del tiempo de aparición por primera vez de aproximadamente 8 semanas. En los pacientes que recibieron **TAFINLAR®** en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo y los acontecimientos 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 dabrafenib y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis. En un estudio de Fase II en pacientes con CPCNP, el 18% (15/84) de los pacientes que recibieron monoterapia con **TAFINLAR®** desarrollaron carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE), con un tiempo promedio de aparición de la primera aparición de aproximadamente 11 semanas. En pacientes que recibieron **TAFINLAR®** en combinación con **MEKINIST®**, solo el 2% (2/93) de los pacientes desarrollaron carcinoma cutáneo de células escamosas. En un ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma, el 1% (6/435) de los pacientes que recibieron **TAFINLAR®** en combinación con Mekinist en comparación con el 1% (5/432) de los pacientes que recibieron placebo desarrollaron CCE. La mediana del tiempo hasta el inicio de la primera aparición de CCE en el brazo de combinación fue de aproximadamente 18 semanas.

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

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

### **Nuevo melanoma primario**

Se han notificado casos de nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con **TAFINLAR®**. En estudios clínicos en melanoma no resecable o metastásico, se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante escisión, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. En el ensayo clínico de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma, se produjeron nuevos melanomas primarios en <1% (1/435) de los pacientes que recibieron la combinación de **TAFINLAR®** y **MEKINIST®** frente al 1% (6/432) de los pacientes que recibieron placebo. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas, tal y como se ha descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

### **Neoplasias malignas no cutáneas**

En experimentos in vitro se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-cinasas en células con BRAF salvaje (WT) 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 **TAFINLAR®**. Se han observado casos de neoplasias malignas asociadas a mutaciones de RAS con el uso de inhibidores de BRAF. En el ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma que comparó la combinación de **TAFINLAR®** y **MEKINIST®** con placebo, se observaron neoplasias secundarias no cutáneas o neoplasias recurrentes en el 1% (5/435) de los pacientes que recibieron terapia activa en comparación con el 1% (3/432) de los pacientes que recibieron placebo. 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 **TAFINLAR®**.

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

### **Pancreatitis**

Se han notificado casos de pancreatitis en menos del 1% de los pacientes con melanoma no resecable o metastásico tratados con **TAFINLAR®** en estudios clínicos, y la pancreatitis aguda se ha informado en el 1% de los pacientes tratados con **TAFINLAR®** en el estudio CPCNP. Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma metastásico y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. En el estudio clínico de tratamiento adyuvante de melanoma, se reportó pancreatitis en el 1% de los pacientes que recibieron **TAFINLAR®** en combinación con **MEKINIST®** y en <1% de los pacientes que recibieron placebo. Se debe investigar cuanto antes la aparición de dolor abdominal idiopático, realizando una determinación de las concentraciones de la amilasa y lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de **TAFINLAR®** tras un episodio de pancreatitis.

### **Uveítis**

El tratamiento con **TAFINLAR®** se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida iritis). Se debe vigilar a los pacientes durante la terapia para detectar signos y síntomas oculares (de tipo cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) durante el tratamiento (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

### **Hemorragias**

En pacientes tratados con trametinib en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas graves (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Entre los 559 pacientes con melanoma no resecable o metastásico tratados con **TAFINLAR®** en combinación con **MEKINIST®** hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). Tres casos fueron del estudio MEK115306 (COMBI-d) y tres casos fueron del estudio MEK116513 (COMBI-V). No se produjeron eventos hemorrágicos fatales en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes deben ser tratados inmediatamente. Dos de 93 pacientes (2%) que recibieron **TAFINLAR®** en combinación con **MEKINIST®** en un ensayo de Fase II en pacientes con CPCNP metastásico tuvieron eventos hemorrágicos intracraneales fatales. Si los pacientes desarrollan síntomas de hemorragia, deben buscar atención médica inmediatamente.

### **Tromboembolia venosa**

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

### **Reacciones adversas cutáneas**

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

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

## **VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**

### **Embarazo**

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

**TAFINLAR®** puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados de dabrafenib en mujeres embarazadas. En estudios sobre la función reproductora en animales (ratas), dabrafenib indujo embriotoxicidad y teratogenia. Tras una exposición prenatal a dabrafenib en concentraciones de 0.5 veces las alcanzadas en el ser humano tras la administración de la máxima dosis

recomendada de 150 mg dos veces al día se observó una mayor incidencia de casos de retraso en el desarrollo esquelético y de peso fetal reducido. Tras una exposición prenatal a dabrafenib en concentraciones 3 veces mayores que las alcanzadas en el ser humano tras la administración de la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día se observaron casos de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo. Si se utiliza **TAFINLAR®** durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada durante la administración de **TAFINLAR®**, se le debe informar de los posibles riesgos para el feto.

### Datos en animales

En un estudio combinado en ratas para investigar los efectos sobre el desarrollo embriofetal, los animales recibieron dabrafenib por vía oral en dosis de hasta 300 mg/kg/día durante el periodo de la organogénesis. Con  $\geq 20$  mg/kg/día, la exposición sistémica materna (ABC) fue de 4.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , lo que corresponde aproximadamente a 0.5 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de retrasos en el desarrollo esquelético y peso fetal reducido. Con una dosis de 300 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (ABC) fue de 22.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , lo que corresponde aproximadamente a 3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la máxima dosis recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo.

### Lactancia

#### Resumen de los riesgos

No existen datos sobre el efecto de **TAFINLAR®** niños amamantados ni sobre el efecto de **TAFINLAR®** en la producción de leche materna. Como numerosos fármacos pasan a la leche materna humana, y ante la posibilidad de reacciones adversas causadas por **TAFINLAR®** en los niños amamantados, debe advertirse a las mujeres lactantes de los riesgos para el niño. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben sopesarse con la necesidad clínica de que la madre reciba **TAFINLAR®** y con los posibles efectos adversos sobre el lactante causados por **TAFINLAR®** o por la enfermedad subyacente de la madre.

### Mujeres y varones con capacidad de procrear

#### Anticoncepción

##### Mujeres

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear de que en estudios en animales se ha demostrado que **TAFINLAR®** es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el tratamiento con **TAFINLAR®** y por lo menos hasta dos semanas posteriores a la finalización de dicho tratamiento. Si **TAFINLAR®** se usa en combinación con Mekinist, se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas usen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por lo menos hasta 16 semanas posteriores a la finalización de dicho tratamiento.

**TAFINLAR®** puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales o de cualquier otro anticonceptivo hormonal sistémico por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo efectivo alternativo, como los métodos de barrera (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

##### Varones

Los pacientes varones (incluidos los pacientes vasectomizados) con parejas sexuales que estén embarazadas, o con probabilidad de estar embarazadas o que puedan quedar embarazadas deben usar preservativos al mantener relaciones sexuales durante el tratamiento con **TAFINLAR®** en monoterapia y por al menos 2 semanas posteriores a la finalización de dicho tratamiento. Si **TAFINLAR®** se usa en combinación con Mekinist, los pacientes varones deben usar preservativos al mantener relaciones sexuales durante el tratamiento y por al menos 16 semanas posterior a la finalización de dicho tratamiento.

**Infertilidad**

No hay datos en seres humanos. En animales, se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). Se debe informar a los pacientes varones del posible riesgo de alteración de la espermatogénesis, que podría ser irreversible.

**IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**
**Resumen del perfil toxicológico**
**Melanoma no resecable o metastásico**
*TAFINLAR® en monoterapia:*

El perfil toxicológico de TAFINLAR® en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia BRF 113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220, y BRF112680 que incluyeron 578 pacientes afectados por melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con dabrafenib durante más de 6 meses. En la población global de análisis de la seguridad de TAFINLAR®, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 15%) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, exantema y vómitos.

*Tratamiento TAFINLAR® combinado con trametinib*

La seguridad del tratamiento con TAFINLAR® en combinación con trametinib se ha evaluado en 2 estudios de fase III con distribución aleatoria en pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF 600, tratados con 150 mg de TAFINLAR® 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 (≥ 20%) del tratamiento con TAFINLAR® combinado con trametinib con son fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, exantema, artralgia, hipertensión, vómitos, edema periférico y tos.

*Resumen tabulado de los eventos adversos observados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma no resecable o metastásico:*

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma no resecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 11 para TAFINLAR® en monoterapia y en la Tabla 12 para TAFINLAR® en combinación con Mekinist®. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos efectos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); infrecuentes (≥ 1/1000, < 1/100); raras (≥ 1/10 000, < 1/1000); muy raras (< 1/10 000).

**Tabla 11. Melanoma no resecable o metastásico - Eventos adversos asociados a TAFINLAR® en monoterapia**

Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N=578	Eventos adversos
<b>Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)</b>	
Muy frecuentes	Papiloma

Frecuentes	Acrocordón (papiloma cutáneo), carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE), incluido 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
Frecuentes	Reacción de fotosensibilidad <sup>1)</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes	Artralgia, mialgia, dolor en extremidades
<b>Trastornos renales</b>	
Infrecuentes	Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda
Infrecuente	Nefritis tubulointersticial
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes	Astenia, escalofríos, fatiga, fiebre
Frecuentes	Síndrome pseudogripal

<sup>1)</sup> También se observaron casos de fotosensibilidad en la experiencia post-comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 y BRF112680 fueron Grado 1 y no se requirió modificación de la dosis.

En la tabla 12 figuran las reacciones adversas que se produjeron cuando trametinib se utilizó en combinación con TAFINLAR® en el estudio de fase III doble ciego y con distribución aleatoria MEK115306 (N = 209), y los datos de seguridad combinados del estudio MEK115306 (N = 209) y del estudio de fase III sin abierto y con distribución aleatoria MEK 116513 (N = 350).

**Tabla 12. Melanoma no reseccable o metastásico: eventos adversos de trametinib en combinación con TAFINLAR®**

Eventos adversos	Clasificación de la frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N= 209	Datos de seguridad combinados 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
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	NR	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	NR	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia <sup>1</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
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	NR	Infrecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Perforación gastrointestinal	NR	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente

Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náusea	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómito	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
Sudoración nocturna	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Fotosensibilidad <sup>2)</sup>	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Creatinin fosfocinasa en sangre elevada	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	NR	Infrecuente
<b>Trastornos renales</b>		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	NR	Infrecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente

Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	Frecuente	Frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
<b>Investigaciones</b>		
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente
$\gamma$ -glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
<sup>1)</sup> La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales. <sup>2)</sup> También se observaron casos de fotosensibilidad en la experiencia post-comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos fueron Grado 1 y no se requirió modificación de la dosis.		

### Pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales

El perfil toxicológico observado en el estudio BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) en pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales es acorde al de la combinación de **TAFINLAR®** con Mekinist en el melanoma no reseccable o metastásico (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

#### Tratamiento adyuvante del melanoma

**TAFINLAR®** en combinación con Mekinist.

La seguridad de **TAFINLAR®** en combinación con Mekinist se evaluó en un estudio Fase III, aleatorizado, doble ciego de **TAFINLAR®** en combinación con Mekinist versus dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma con mutación positiva BRAF V600 después de la resección quirúrgica (ver Estudios clínicos).

En los grupos de **TAFINLAR®** 150 mg dos veces al día y Mekinist 2 mg una vez al día, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron pirexia, fatiga, náuseas, dolor de cabeza, erupción cutánea, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgias y mialgias.

La tabla 13 enumera las reacciones adversas al medicamento en el estudio BRF115532 (COMBI-AD) con una incidencia  $\geq 10\%$  para todas las reacciones adversas de grado o con una incidencia  $\geq 2\%$  para reacciones adversas a medicamentos de Grado 3 y Grado 4 o eventos adversos que son médicamente significativos en el brazo de **TAFINLAR®** en combinación con Mekinist.

Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran por clase de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de órgano del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones adversas más frecuentes primero. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al fármaco se basa en la siguiente convención (CIOMS III): Muy Frecuentes ( $\geq 1 / 10$ ); Frecuentes ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1 / 10$ ); Infrecuentes ( $\geq 1 / 1,000$  a  $< 1 / 100$ ); Raras ( $\geq 1 / 10,000$  a  $< 1 / 1,000$ ); Muy Raras ( $< 1 / 10,000$ ).

**Tabla 13. Tratamiento adyuvante de melanoma - Reacciones adversas a medicamentos para TAFINLAR® en combinación con Mekinist versus placebo**

Eventos adversos	<b>TAFINLAR®</b> en combinación con Mekinist N=435 %	Placebo N=432 %	Frecuencia de categoría (brazo de combinación,

	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	todos los grados)
<b>Infecciones e infestaciones</b>					
Nasofaringitis <sup>1)</sup>	12	<1	12	NR	Muy Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>					
Neutropenia <sup>2)</sup>	10	5	<1	NR	Muy Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>					
Disminución del apetito	11	<1	6	NR	Muy Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Cefalea <sup>3)</sup>	39	1	24	NR	Muy Frecuente
Mareo <sup>4)</sup>	11	<1	10	NR	Muy Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>					
Uveitis	1	<1	<1	NR	Frecuente
Coriorretinopatía <sup>5)</sup>	1	<1	<1	NR	Frecuente
Desprendimiento de retina <sup>6)</sup>	1	<1	<1	NR	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>					
Hemorragia <sup>7)</sup>	15	<1	4	<1	Muy Frecuente
Hipertensión <sup>8)</sup>	11	6	8	2	Muy Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					
Tos <sup>9)</sup>	17	NR	8	NR	Muy Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Nausea	40	<1	20	NR	Muy Frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy Frecuente
Vómito	28	<1	10	NR	Muy Frecuente
Dolor abdominal <sup>10)</sup>	16	<1	11	<1	Muy Frecuente
Constipación	12	NR	6	NR	Muy Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
Erupciones <sup>11)</sup>	37	<1	16	<1	Muy Frecuente
Piel seca <sup>12)</sup>	14	NR	9	NR	Muy Frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NR	Muy Frecuente
Eritema <sup>13)</sup>	12	NR	3	NR	Muy Frecuente
Prurito <sup>14)</sup>	11	<1	10	NR	Muy Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					
Artralgia	28	<1	14	NR	Muy Frecuente
Mialgia <sup>15)</sup>	20	<1	14	NR	Muy Frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NR	Muy Frecuente
Espasmos musculares <sup>16)</sup>	11	NR	4	NR	Muy Frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NR	NR	Infrecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					
Falla renal	<1	NR	NR	NR	Infrecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>					
Fiebre <sup>17)</sup>	63	5	11	<1	Muy Frecuente

Fatiga <sup>18)</sup>	59	5	37	<1	Muy Frecuente
Resfriado	37	1	4	NR	Muy Frecuente
Edema periférico <sup>19)</sup>	16	<1	6	NR	Muy Frecuente
Enfermedad similar a la influenza	15	<1	7	NR	Muy Frecuente
<b>Investigaciones</b>					
Alanina aminotransferasa elevada <sup>20)</sup>	17	4	2	<1	Muy Frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada <sup>21)</sup>	16	4	2	<1	Muy Frecuente
Fosfatasa alcalina incrementada	7	<1	<1	<1	Muy Frecuente
Fracción de eyección disminuida	5	NR	2	<1	Muy Frecuente

- 1) La nasofaringitis también incluye faringitis.
- 2) La neutropenia también incluye neutropenia febril y disminuyeron los casos de recuento de neutrófilos que cumplían los criterios de neutropenia.
- 3) El dolor de cabeza también incluye dolor de cabeza por tensión.
- 4) Los mareos también incluyen vértigo.
- 5) La coriorretinopatía también incluye el trastorno coriorretiniano.
- 6) El desprendimiento de retina también incluye el desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina macular y el desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina.
- 7) La hemorragia incluye una lista completa de cientos de términos de eventos que capturan eventos hemorrágicos.
- 8) La hipertensión también incluye una crisis hipertensiva.
- 9) La tos también incluye tos productiva.
- 10) El dolor abdominal también incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior y más bajo.
- 11) El sarpullido también incluye sarpullido máculo-papular, erupción macular, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción papular, erupción cutánea pruriginosa, erupción nodular, erupción vesicular y erupción pustular.
- 12) La piel seca también incluye xerosis y xeroderma.
- 13) El eritema también incluye eritema generalizado.
- 14) El prurito también incluye pruritus generalizado y prurito genital.
- 15) La mialgia también incluye dolor musculoesquelético y dolor en el pecho musculoesquelético.
- 16) Los espasmos musculares también incluyen rigidez musculoesquelética.
- 17) La pirexia también incluye hiperpirexia.
- 18) La fatiga también incluye astenia y malestar general.
- 19) Edema periférico también incluye inflamación periférica.
- 20) La alanina aminotransferasa aumenta también incluye aumento de la enzima hepática, aumento de la prueba de función hepática, prueba de función hepática anormal e hipertransaminasemia.
- 21) El aumento de aspartato aminotransferasa también incluye el aumento de la enzima hepática, aumento de la prueba de la función hepática, anormalidad en la prueba de función hepática e hipertransaminasemia.
- NR: no informado

**Cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas**
**TAFINLAR® en monoterapia:**

La seguridad de la monoterapia con **TAFINLAR®** se evaluó en un estudio de Fase II, multicéntrico, multi cohorte, no aleatorizado y de etiqueta abierta de pacientes con CPCNP metastásico positivo a la mutación BRAF V600E (vea FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

En el brazo de monoterapia de **TAFINLAR®** 150 mg dos veces al día (N = 84) (Cohorte A), las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) fueron pirexia, astenia, fatiga, hiperqueratosis, tos, papiloma cutáneo, piel seca, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia, náuseas y disnea.

**TAFINLAR® en combinación con Mekinist®:**

La seguridad de **TAFINLAR®** en combinación con Mekinist® se evaluó en un estudio de Fase II, multicéntrico, multi-cohorte, no aleatorizado y de etiqueta abierta de pacientes con CPCNP metastásico positivo a la mutación BRAF V600E (vea FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

En los brazos de **TAFINLAR®** 150 mg por vía oral dos veces al día y Mekinist® 2 mg por vía oral una vez al día (Cohortes B y C), los eventos adversos más comunes ( $\geq 20\%$ ) informados para la terapia combinada de **TAFINLAR®** y Mekinist® fueron pirexia, náuseas, vómitos, edema periférico, diarrea, disminución del apetito, astenia, piel seca, escalofríos, tos, fatiga, erupción cutánea y disnea.

La Tabla 14 enumera las reacciones adversas al medicamento para **TAFINLAR®** en combinación con Mekinist® que ocurren a una incidencia de  $\geq 10\%$  para todas las reacciones adversas de grado o con una incidencia  $\geq 2\%$  para reacciones adversas de medicamentos de Grado 3 y Grado 4 o eventos que son médicamente significativos en las cohortes B y C del estudio BR113928.

Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según la clase de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas a los medicamentos se clasifican por frecuencia, primero con las reacciones adversas más frecuentes. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al fármaco se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1 / 10$ ); frecuente ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1 / 10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1 / 1,000$  a  $< 1 / 100$ ); raro ( $\geq 1 / 10,000$  a  $< 1 / 1,000$ ); muy raro ( $< 1 / 10,000$ ).

**Tabla 14. CPCNP avanzado: Reacciones adversas a medicamentos para TAFINLAR® en combinación con Mekinist**

Eventos adversos	TAFINLAR® en combinación con Mekinist		
	Todos los grados n = 93 %	Grados 3/4 n = 93 %	Frecuencia de categoría
<b>Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)</b>			
Carcinoma de células escamosas cutáneas	3	2	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia <sup>1)</sup>	15	8	Muy frecuente
Leucopenia	6	2	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>			
Hiponatremia	14	9	Muy frecuente
Deshidratación	8	3	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Desprendimiento de retina / epitelio pigmentario de la retina	2	NR	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Dolor de cabeza	16	NR	Muy frecuente
Mareo	14	NR	Muy frecuente
<b>Trastornos cardiacos</b>			
Fracción de eyección disminuida	9	4	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			

Eventos adversos	TAFINLAR® en combinación con Mekinist		
	Todos los grados n = 93 %	Grados 3/4 n = 93 %	Frecuencia de categoría
Hemorragia <sup>2)</sup>	26	3	Muy frecuente
Hipotensión	15	2	Muy frecuente
Hipertensión	8	6	Frecuente
Embolismo pulmonar	4	2	Frecuente
<b>Desórdenes gastrointestinales</b>			
Nausea	46	NR	Muy frecuente
Vómito	37	3	Muy frecuente
Diarrea	33	2	Muy frecuente
Disminución del apetito	28	NR	Muy frecuente
Estreñimiento	16	NR	Muy frecuente
Pancreatitis aguda	1	NR	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.</b>			
Eritema	10	NR	Muy frecuente
Piel seca	32	1	Muy frecuente
Erupción <sup>3)</sup>	31	3	Muy frecuente
Prurito <sup>4)</sup>	15	2	Muy frecuente
Hiperqueratosis <sup>5)</sup>	13	1	Muy frecuente
<b>Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Espasmos musculares	10	NR	Muy frecuente
Artralgia	16	NR	Muy frecuente
Mialgia	13	NR	Muy frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Insuficiencia renal	3	1	Frecuente
Nefritis tubulointersticial	2	2	Frecuente
<b>Trastornos generales y trastornos del sitio de administración</b>			
Fiebre	55	5	Muy frecuente
Astenia <sup>6)</sup>	47	6	Muy frecuente
Oedema <sup>7)</sup>	35	NR	Muy frecuente
Resfriado	24	1	Muy frecuente
<b>Investigaciones</b>			
Aumentó la fosfatasa alcalina sanguínea	12	NR	Muy frecuente
Aumenta la aspartato aminotransferasa	11	2	Muy frecuente
Aumento de la alanina aminotransferasa	10	4	Muy frecuente
<sup>1)</sup> La neutropenia incluye neutropenia y el recuento de neutrófilos disminuyó. El recuento de neutrófilos disminuyó calificado como un evento de neutropenia. <sup>2)</sup> La hemorragia incluye casos de hemoptisis, hematoma, epistaxis, púrpura, hematuria, hemorragia subaracnoidea, hemorragia gástrica, hemorragia vesical, contusión, hematoquecia, hemorragia en el lugar de inyección, meleena, hemorragia pulmonar y retroperitoneal. <sup>3)</sup> La erupción incluye erupción, erupción generalizada, erupción papular, erupción macular, erupción maculo-papular y erupción pustulosa. <sup>4)</sup> El prurito incluye prurito, prurito generalizado y prurito ocular. <sup>5)</sup> La hiperqueratosis incluye hiperqueratosis, queratosis actínica, queratosis seborreica y queratosis pilar. <sup>6)</sup> Astenia también incluye fatiga y malestar. <sup>7)</sup> El edema incluye edema generalizado y edema periférico.			

Eventos adversos	TAFINLAR® en combinación con Mekinist		
	Todos los grados n = 93 %	Grados 3/4 n = 93 %	Frecuencia de categoría
NR: no informado			

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

#### *TAFINLAR® en combinación con Mekinist*

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con TAFINLAR® y Mekinist se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase II con nueve cohortes, no aleatorizado y sin enmascaramiento en pacientes con cánceres infrecuentes con la mutación BRAF V600E, incluido CAT localmente avanzado o metastásico (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA: ESTUDIOS CLÍNICOS).

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

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

En la Tabla 15 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de TAFINLAR® y Mekinist descritas con una incidencia  $\geq 10\%$ , en el caso de las reacciones adversas de todos los grados, o con una incidencia  $\geq 2\%$ , en el caso de las reacciones de grado 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF117019.

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

Tabla 15. Cáncer anaplásico de tiroides- Reacciones adversas asociadas a la combinación de TAFINLAR® y Mekinist

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia <sup>1)</sup>	15	6	Muy frecuente
Anemia	14	2	Muy frecuente
Leucopenia <sup>2)</sup>	13	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hiperglucemia	12	3	Muy frecuente
Apetito disminuido	11	NN	Muy frecuente
Hipofosfatemia	6	3	Frecuente
Hiponatremia	3	3	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	20	2	Muy frecuente
Mareo <sup>3)</sup>	13	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	1	NN	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hemorragia <sup>4)</sup>	16	NN	Muy frecuente
Hipertensión	4	2	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Tos <sup>5)</sup>	21	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Náuseas	31	1	Muy frecuente
Vómitos	22	1	Muy frecuente
Diarrea	17	1	Muy frecuente
Estreñimiento	15	NN	Muy frecuente
Boca seca	11	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Erupción <sup>6)</sup>	31	4	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Mialgia <sup>7)</sup>	11	1	Muy frecuente
Artralgia	11	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	1	1	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Fatiga <sup>8)</sup>	45	5	Muy frecuente
Pirexia	35	4	Muy frecuente
Escalofríos	25	1	Muy frecuente
Edema <sup>9)</sup>	17	NN	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Alanina-aminotransferasa elevada	13	3	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	12	2	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	11	3	Muy frecuente
Disminución de la fracción de eyección	3	1	Frecuente
<sup>1)</sup> «Neutropenia» incluye «neutropenia», «recuento disminuido de neutrófilos» y «neutropenia febril». «Recuento disminuido de neutrófilos» se considera como un evento relacionado con la neutropenia. <sup>2)</sup> «Leucopenia» incluye «leucopenia», «recuento disminuido de leucocitos» y «linfopenia». <sup>3)</sup> «Mareo» incluye «mareo», «vértigo» y «vértigo posicional». <sup>4)</sup> «Hemorragia» incluye «hematuria», «púrpura», «epistaxis», «contusión del ojo», «hemorragia gingival», «hemoptosis», «melena», «petequias», «tiempo prolongado de protrombina», «hemorragia rectal», «hemorragia retiniana» y «hemorragia vaginal». <sup>5)</sup> «Tos» incluye «tos» y «tos productiva». <sup>6)</sup> «Erupción» incluye «erupción», «erupción maculopapular», «erupción generalizada» y «erupción papular». <sup>7)</sup> «Mialgia» incluye «mialgia» y «dolor musculoesquelético». <sup>8)</sup> «Fatiga» incluye «fatiga», «astenia» y «malestar general». <sup>9)</sup> «Edema» incluye «edema» y «edema periférico». NN: no notificado.			

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

Las reacciones adversas siguientes se han notificado durante el uso posterior a la comercialización de **TAFINLAR®** en combinación con Mekinist, incluidas las notificaciones espontáneas de casos. Dado que estas reacciones adversas recibidas desde la comercialización del producto se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia. Cuando correspondió, las frecuencias de estas reacciones adversas se calcularon a partir de los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones. Las reacciones adversas se han enumerado según las clases de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 16 Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones**

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Sarcoidosis	Infrecuente
<b>Trastornos vasculares</b>	
Tromboembolia venosa <sup>1</sup>	Frecuente
<sup>1)</sup> «Tromboembolia venosa» incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia y trombosis venosa.	

## X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO.

### Efectos de otros medicamentos sobre dabrafenib

En estudios in vitro, se ha demostrado que dabrafenib es metabolizado principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C8 y el CYP3A4 (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). Los datos farmacocinéticos mostraron un incremento en la  $C_{máx}$  (33%) y la ABC (71%) de dabrafenib tras dosis múltiples cuando el medicamento se administró conjuntamente con ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4); asimismo, la ABC del hidroxi-dabrafenib y el desmetil-dabrafenib aumentó un 82% y un 68% respectivamente. Se observó una disminución (del 16%) en la ABC del carboxi-dabrafenib. La administración simultánea de dabrafenib y gemfibrozilo (inhibidor de CYP2C8) provocó un incremento (del 47%) de la ABC de dabrafenib tras dosis múltiples, sin cambios significativos en la concentración de los metabolitos. Los datos farmacocinéticos mostraron una disminución en la dosis repetida de  $C_{máx}$  de dabrafenib (27%) y ABC (34%) al administrar conjuntamente rifampicina (inductor de CYP3A4 / CYP2C8). No se observó ningún cambio relevante en el ABC para el hidroxi-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 **TAFINLAR®**. 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, hiebra de San Juan) del CYP2C8 o CYP3A4 de forma concomitante con **TAFINLAR®**.

### Medicamentos que afectan al pH gástrico

La administración concomitante de dosis repetidas de dabrafenib 150 mg dos veces al día y un agente elevador del pH, rabeprazol 40 mg una vez al día, dio como resultado un aumento del 3% en el ABC de dabrafenib y una disminución del 12% en la  $C_{máx}$  de dabrafenib. Estos cambios en el ABC y la  $C_{máx}$  de dabrafenib no se consideran clínicamente significativos. No se espera que los medicamentos que alteren 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.

### Efecto de TAFINLAR® sobre otros medicamentos

Dabrafenib induce el metabolismo mediado por el CYP3A4 y el CYP2C9 y quizá otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). Dabrafenib también puede inducir transportadores (p. ej., la glucoproteína P [P-gp]). En un estudio clínico en 16 pacientes que recibieron una dosis única de

midazolam (un sustrato de CYP3A4), la  $C_{\max}$  y la ABC disminuyeron un 47% y un 65%, respectivamente, con la administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de **TAFINLAR®** dos veces al día. En otro estudio en 14 pacientes, la administración de dosis múltiples de **TAFINLAR®** disminuyó la ABC de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) y R-warfarina (sustrato de CYP3A4/CYP1A2) tras la administración de una única dosis en un 37% y un 33%, respectivamente, con un pequeño incremento de la  $C_{\max}$  (18% y 19%, respectivamente). La administración de **TAFINLAR®** de forma concomitante con medicamentos que se ven afectados por la inducción de CYP3A4 o CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales, la warfarina o la dexametasona, puede provocar reducciones de la concentración y pérdida de la eficacia (ver RESTRICCIONES DE USO EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA). Si la administración concomitante de estos medicamentos es necesaria, se debe vigilar a los pacientes para detectar una pérdida de la eficacia o considerar la sustitución de estos medicamentos. Dabrafenib inhibe OATP1B1 y OATP1B3 (ver V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.). Tras la coadministración de una dosis única de rosuvastatina (sustrato OATP1B1 y OATP1B3) con dosis repetida de **TAFINLAR®** 150 mg dos veces al día en 16 pacientes, el ABC se modificó mínimamente (7% de aumento) y la  $C_{\max}$  aumentó en 156%. Se recomienda la monitorización de reacciones adversas si **TAFINLAR®** se coadministra con fármacos que son sustratos OATP1B1 o OATP1B3 con un índice terapéutico estrecho con respecto a las concentraciones pico máximas.

### Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

#### Combinación con trametinib

La administración concomitante de dosis múltiples de dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día provocó un aumento del 16% en la  $C_{\max}$  de dabrafenib y del 23% en su ABC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad de trametinib, correspondiente a una disminución del 12% de la ABC, cuando **TAFINLAR®** se administra en combinación con Mekinist®. Estos cambios en la  $C_{\max}$  y la ABC de dabrafenib y trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consúltense en la Información para Prescribir amplia de trametinib la información relacionada a las interacciones farmacológicas asociadas a trametinib en monoterapia.

## XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

El empeoramiento de las anomalías de laboratorio hiperglucemia o hipofosfatemia a grado 3, fue reportado en 6% de los pacientes tratados con dabrafenib en la población integrada de seguridad.

## XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

### Estudios de seguridad farmacológica 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 ( $\geq 2$  veces 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 la exposición clínica en humanos basada en el ABC) y se asoció a respiración superficial y fatigosa.

Se han observado efectos hematológicos reversibles en perros y ratas a los que se administró **TAFINLAR®**. 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 la exposición clínica, respectivamente).

**TAFINLAR®** 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

la exposición clínica basada en la C<sub>máx</sub>). Aunque **TAFINLAR®** fue fototóxico en estudios preclínicos, el riesgo de fototoxicidad para los pacientes que reciben dabrafenib es bajo, según los datos de toxicología clínicos.

### **Carcinogénesis y mutagénesis**

No se han realizado estudios de carcinogénesis con **TAFINLAR®**. Los estudios in vitro realizados en bacterias y cultivos de células de mamíferos y el estudio in vivo en micronúcleos de roedores demostraron que **TAFINLAR®** no era mutagénico ni clastogénico.

### **Toxicidad para la función reproductora**

#### *Desarrollo embrionfetal y fertilidad*

En estudios combinados de fertilidad en hembras, de desarrollo embrionario temprano y de desarrollo embrionfetal 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 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC), pero no hubo efectos sobre el ciclo menstrual, el apareamiento ni la fertilidad. Con dosis de 300 mg/kg/día se observó toxicidad para el desarrollo, incluida embrioletalidad y comunicación interventricular, y con dosis  $\geq 20$  mg/kg/día ( $\geq 0.5$  veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC), se observó retraso del desarrollo óseo y reducción del peso fetal (ver RESTRICCIONES DE USO EN EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA).

No se han realizado estudios de fertilidad en machos con **TAFINLAR®**. Sin embargo, en estudios con dosis múltiples se observó degeneración/depleción testicular en ratas y perros ( $\geq 0.2$  veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC). Las alteraciones testiculares en ratas y perros siguieron presentes tras un período de recuperación de 4 semanas.

### **Estudios en crías de animales**

En estudios de toxicidad en crías de rata, se observaron (con dosis  $\geq 0.2$  veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el ABC) efectos sobre el crecimiento (menor longitud de los huesos largos), nefrotoxicidad (depósitos tubulares, aumento de la incidencia de quistes corticales y basofilia tubular e incrementos reversibles de la concentración de urea y de creatinina) y toxicidad testicular (degeneración y dilatación tubular).

### **Tratamiento combinado con dosis variables**

#### *TAFINLAR® en combinación con trametinib*

La toxicidad en perros que recibieron **TAFINLAR®** y trametinib en combinación durante 4 semanas fue parecida a la observada en estudios similares en monoterapia. Consúltese la Información para prescribir de trametinib.

## **XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con **TAFINLAR®** debe ser iniciado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

### **Régimen de dosis**

#### **Población objetivo general**

##### **Adultos**

La eficacia y seguridad de dabrafenib no se ha establecido en pacientes con melanoma con BRAF normal (sin mutación o wild-type) o CPCNP BRAF wild-type (VER ESTUDIOS CLÍNICOS). **TAFINLAR®** no se debe utilizar en pacientes con melanoma con BRAF normal o CPCNP BRAF wild-type.

Es necesario confirmar la presencia de la mutación BRAF V600 mediante una prueba aprobado/validado a fin de seleccionar a los pacientes aptos para el tratamiento con **TAFINLAR®**, en monoterapia o en combinación con trametinib (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

Cuando se utilice **TAFINLAR®** en combinación con trametinib, es necesario consultar la Información para prescribir amplia de Trametinib, sección Dosis y Vía de Administración.

La dosis recomendada de **TAFINLAR®** en monoterapia o en combinación con trametinib es de 150 mg por vía oral dos veces al día (lo que corresponde a una dosis diaria total de 300 mg). Dabrafenib se debe tomar al menos una hora antes o dos horas de después de una comida (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA), dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre dos dosis. Dabrafenib se debe tomar aproximadamente a la misma hora todos los días.

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

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

### Ajustes de la dosis

#### TAFINLAR® en monoterapia y en combinación con trametinib

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

No se recomienda modificar la dosis ni interrumpir la administración en caso de reacciones adversas del carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE) o un nuevo melanoma primario (VER PRECAUCIONES GENERALES).

Para consultar las recomendaciones sobre el manejo de la pirexia, ver el siguiente apartado.

Las reducciones recomendadas de la dosis se presentan en la tabla 17. No se recomienda modificar la dosis de modo que la dosis resultante sea inferior a 50 mg dos veces al día.

**Tabla 17. Reducciones recomendadas de la dosis de dabrafenib**

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

El esquema de modificación de la dosis recomendado se proporciona en la Tabla 18. 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 **TAFINLAR®** no debe superar los 150 mg dos veces al día.

**Tabla 18. Esquema de modificación de la dosis de dabrafenib**

Grado (CTC-AE)*	Modificaciones de la dosis
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 en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

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

**Manejo de pirexia (fiebre):** Se debe interrumpir el tratamiento (con **TAFINLAR®** cuando se utiliza en monoterapia y con **TAFINLAR®** y **MEKINIST®** cuando ambos se usan en combinación) si la temperatura del paciente es  $\geq 38$  °C. (100.4°F). En caso de recurrencia, el tratamiento también puede interrumpirse al primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como el ibuprofeno o acetaminofen/paracetamol. Se debe examinar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (ver sección PRECAUCIONES GENERALES). Se debe reiniciar el tratamiento con **TAFINLAR®**, o con **TAFINLAR®**, y **MEKINIST®**, cuando se utilicen en combinación, si el paciente no presenta síntomas durante al menos 24 horas, ya sea (1) con el mismo nivel de dosis o (2) con un nivel de dosis reducido, si la pirexia es recurrente o iba acompañada de otros síntomas severos, como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos sean insuficientes.

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

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

**Manejo de la uveítis-**No es necesario modificar la dosis en tanto que un tratamiento local eficaz pueda controlar la inflamación ocular. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local, se debe interrumpir la administración de **TAFINLAR®** 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 **TAFINLAR®**.

### **Poblaciones especiales**

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la insuficiencia renal leve y moderada no tenía un efecto significativo en la depuración de dabrafenib oral ni en la concentración de sus metabolitos (VER FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia renal grave y no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis. **TAFINLAR®** se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

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

#### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **TAFINLAR®** en pacientes pediátricos. **TAFINLAR®** no se recomienda en este grupo de edad.

#### **Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

**VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral

#### **XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL.**

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

No existe un tratamiento específico para tratar la sobredosis de **TAFINLAR®**. Los pacientes que sufran reacciones adversas deben recibir el tratamiento sintomático apropiado. Si se sospecha una sobredosis, se debe interrumpir la administración de **TAFINLAR®** 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.

#### **XV. PRESENTACIONES.**

Caja de cartón con 28 o 120 cápsulas en frasco con 50 mg e instructivo anexo.

Caja de cartón con 28 o 120 cápsulas en frasco con 75 mg e instructivo anexo.

Caja de cartón con 2 cajas de 30 comprimidos de Mekinist con 0.5 mg y 2 cajas de 28 cápsulas con 50 mg de Tafinlar.

Caja de cartón con 2 cajas de 30 comprimidos de Mekinist con 0.5 mg y 2 cajas de 28 cápsulas con 75 mg de Tafinlar.

#### **XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO.**

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco.

Protéjase de la humedad y de la luz.

#### **XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN.**

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

Contiene un desecante no ingerible, consérvese dentro del frasco.

Reporte las sospechas de reacciones adversas al correo: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx)

Este medicamento solo deberá ser prescrito por médicos especialistas en oncología.

**XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

Titular del Registro Sanitario:

**NOVARTIS PHARMA AG.**

Lichtstrasse 35, 4056

Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

**NOVARTIS FARMACÉUTICA S.A. DE C.V.**

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120, Coyoacán,  
Ciudad de México, México.

®Marca Registrada

T.N: 2021-PSB/GLC-1211-s

CDS: 03-Jun-2021

NPI: Sep.2021