

INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA**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. CONTRAINDICACIONES.

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

VI. 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 Tafenlar. Por lo tanto, se recomienda interrumpir **MEKINIST®** y **TAFINLAR®** si la temperatura del paciente es ≥ 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 resecaable 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®**.

VII. 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 embrionario, los animales recibieron dabrafenib por vía oral en dosis de hasta 300 mg/kg/día durante el periodo de la organogénesis. Con ≥ 20 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (ABC) fue de 4.1 $\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$, 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 µg*h/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.

VIII. 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 ($\geq 15\%$) 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 ($\geq 20\%$) 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 1 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 ($\geq 1/10$); 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 1. Melanoma no resecable o metastásico - Eventos adversos asociados a TAFINLAR® en monoterapia

Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N=578	Eventos adversos
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)	
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
Trastornos del sistema inmunológico	
Infrecuentes	Hipersensibilidad
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Nasofaringitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito
Frecuentes	Hipofosfatemia Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	
Infrecuentes	Uveítis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea
Frecuentes	Estreñimiento
Infrecuentes	Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Efectos cutáneos (exantema, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
Frecuentes	Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, piel seca, eritema, prurito)
Infrecuente	Paniculitis
Frecuentes	Reacción de fotosensibilidad ¹⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Artralgia, mialgia, dolor en extremidades
Trastornos renales	
Infrecuentes	Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda
Infrecuente	Nefritis tubulointersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Astenia, escalofríos, fatiga, fiebre
Frecuentes	Síndrome pseudogripal
¹⁾ 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 2 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 2. 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
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Exantema pustular	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE), incluido el CCE de la piel, el CCE in situ (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma cutáneo	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente

Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Deficiencia visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	NR	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	NR	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	NR	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		

Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Exantema	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
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 ²⁾	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
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
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	NR	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Fiebre	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	Frecuente	Frecuente
Síndrome pseudogripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Investigaciones		
Alanina aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente

Aspartato aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente
γ -glutamyltransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
¹⁾ La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales. ²⁾ 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 resecable 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 3 enumera las reacciones adversas al medicamento en el estudio BRF115532 (COMBI-AD) con una incidencia $\geq 10\%$ para todas las reacciones adversas de grado 3 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 3. Tratamiento adyuvante de melanoma - Reacciones adversas a medicamentos para TAFINLAR® en combinación con Mekinist versus placebo

Eventos adversos	TAFINLAR® en combinación con Mekinist N=435 %		Placebo N=432 %		Frecuencia de categoría (brazo de combinación, todos los grados)
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NR	Muy Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NR	Muy Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Disminución del apetito	11	<1	6	NR	Muy Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					

Cefalea ³⁾	39	1	24	NR	Muy Frecuente
Mareo ⁴⁾	11	<1	10	NR	Muy Frecuente
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NR	Frecuente
Coriorretinopatía ⁵⁾	1	<1	<1	NR	Frecuente
Desprendimiento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NR	Frecuente
Trastornos vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muy Frecuente
Hipertensión ⁸⁾	11	6	8	2	Muy Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos ⁹⁾	17	NR	8	NR	Muy Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Nausea	40	<1	20	NR	Muy Frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy Frecuente
Vómito	28	<1	10	NR	Muy Frecuente
Dolor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muy Frecuente
Constipación	12	NR	6	NR	Muy Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupciones ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muy Frecuente
Piel seca ¹²⁾	14	NR	9	NR	Muy Frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NR	Muy Frecuente
Eritema ¹³⁾	12	NR	3	NR	Muy Frecuente
Prurito ¹⁴⁾	11	<1	10	NR	Muy Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NR	Muy Frecuente
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NR	Muy Frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NR	Muy Frecuente
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NR	4	NR	Muy Frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NR	NR	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Falla renal	<1	NR	NR	NR	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fiebre ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muy Frecuente
Fatiga ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy Frecuente
Resfriado	37	1	4	NR	Muy Frecuente
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NR	Muy Frecuente
Enfermedad similar a la influenza	15	<1	7	NR	Muy Frecuente
Investigaciones					
Alanina aminotransferasa elevada ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muy Frecuente
Aspartato aminotransferasa elevada ²¹⁾	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, anomalía 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 4 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 3 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 BRF113928.

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 4. 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
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluidos quistes y pólipos)			
Carcinoma de células escamosas cutáneas	3	2	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia ¹⁾	15	8	Muy frecuente
Leucopenia	6	2	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hiponatremia	14	9	Muy frecuente
Deshidratación	8	3	Frecuente
Trastornos oculares			
Desprendimiento de retina / epitelio pigmentario de la retina	2	NR	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	16	NR	Muy frecuente
Mareo	14	NR	Muy frecuente
Trastornos cardiacos			
Fracción de eyección disminuida	9	4	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia ²⁾	26	3	Muy frecuente
Hipotensión	15	2	Muy frecuente
Hipertensión	8	6	Frecuente
Embolismo pulmonar	4	2	Frecuente
Desórdenes gastrointestinales			
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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.			
Eritema	10	NR	Muy frecuente
Piel seca	32	1	Muy frecuente
Erupción ³⁾	31	3	Muy frecuente
Prurito ⁴⁾	15	2	Muy frecuente
Hiperqueratosis ⁵⁾	13	1	Muy frecuente
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	10	NR	Muy frecuente
Artralgia	16	NR	Muy frecuente
Mialgia	13	NR	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Insuficiencia renal	3	1	Frecuente

Eventos adversos	TAFINLAR® en combinación con Mekinist		
	Todos los grados n = 93 %	Grados 3/4 n = 93 %	Frecuencia de categoría
Nefritis tubulointersticial	2	2	Frecuente
Trastornos generales y trastornos del sitio de administración			
Fiebre	55	5	Muy frecuente
Astenia ⁶⁾	47	6	Muy frecuente
Oedema ⁷⁾	35	NR	Muy frecuente
Resfriado	24	1	Muy frecuente
Investigaciones			
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
¹⁾ La neutropenia incluye neutropenia y el recuento de neutrófilos disminuyó. El recuento de neutrófilos disminuyó calificado como un evento de neutropenia. ²⁾ 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. ³⁾ La erupción incluye erupción, erupción generalizada, erupción papular, erupción macular, erupción maculo-papular y erupción pustulosa. ⁴⁾ El prurito incluye prurito, prurito generalizado y prurito ocular. ⁵⁾ La hiperqueratosis incluye hiperqueratosis, queratosis actínica, queratosis seborreica y queratosis pilar. ⁶⁾ Astenia también incluye fatiga y malestar. ⁷⁾ El edema incluye edema generalizado y edema periférico. 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 5 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 5. 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
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia ¹⁾	15	6	Muy frecuente
Anemia	14	2	Muy frecuente
Leucopenia ²⁾	13	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiperglucemia	12	3	Muy frecuente
Apetito disminuido	11	NN	Muy frecuente
Hipofosfatemia	6	3	Frecuente
Hiponatremia	3	3	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	20	2	Muy frecuente
Mareo ³⁾	13	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia ⁴⁾	16	NN	Muy frecuente
Hipertensión	4	2	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ⁵⁾	21	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
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
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ⁶⁾	31	4	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia ⁷⁾	11	1	Muy frecuente
Artralgia	11	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	1	1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ⁸⁾	45	5	Muy frecuente
Pirexia	35	4	Muy frecuente
Escalofríos	25	1	Muy frecuente
Edema ⁹⁾	17	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias			
Alanina-aminotransferasa elevada	13	3	Muy frecuente

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con Mekinist N = 100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
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
¹⁾ «Neutropenia» incluye «neutropenia», «recuento disminuido de neutrófilos» y «neutropenia febril». «Recuento disminuido de neutrófilos» se considera como un evento relacionado con la neutropenia. ²⁾ «Leucopenia» incluye «leucopenia», «recuento disminuido de leucocitos» y «linfopenia». ³⁾ «Mareo» incluye «mareo», «vértigo» y «vértigo posicional». ⁴⁾ «Hemorragia» incluye «hematuria», «púrpura», «epistaxis», «contusión del ojo», «hemorragia gingival», «hemoptosis», «melena», «petequias», «tiempo prolongado de protrombina», «hemorragia rectal», «hemorragia retiniana» y «hemorragia vaginal». ⁵⁾ «Tos» incluye «tos» y «tos productiva». ⁶⁾ «Erupción» incluye «erupción», «erupción maculopapular», «erupción generalizada» y «erupción papular». ⁷⁾ «Mialgia» incluye «mialgia» y «dolor musculoesquelético». ⁸⁾ «Fatiga» incluye «fatiga», «astenia» y «malestar general». ⁹⁾ «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 6 Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones

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

IX. 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_{\max} (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_{\max} 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_{\max} de dabrafenib. Estos cambios en el ABC y la C_{\max} 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 H₂, 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.

X. 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 (≥ 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) (≥ 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 (≥ 0.6 veces la exposición clínica). En algunos perros se observó inflamación broncoalveolar con dosis ≥ 20 mg/kg/día (≥ 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 (≥ 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 ≥ 100 mg/kg (> 44 veces la exposición clínica basada en la C_{max}). 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 embrionario y fertilidad

En estudios combinados de fertilidad en hembras, de desarrollo embrionario temprano y de desarrollo embrionario 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 ≥ 20 mg/kg/día (≥ 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 (≥ 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 ≥ 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.

XI. 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 7. No se recomienda modificar la dosis de modo que la dosis resultante sea inferior a 50 mg dos veces al día.

Tabla 7. 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 8. 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 8. 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 ≥ 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

XII. 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.

XIII. 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.

XIV. 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

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

XV. 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