

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tafinlar 50 mg cápsulas duras

Tafinlar 75 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tafinlar 50 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene dabrafenib mesilato equivalente a 50 mg de dabrafenib.

Tafinlar 75 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene dabrafenib mesilato equivalente a 75 mg de dabrafenib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Tafinlar 50 mg cápsulas duras

Cápsulas opacas de color rojo oscuro, de aproximadamente 18 mm de longitud, impresas con 'GS TEW' y '50 mg'.

Tafinlar 75 mg cápsulas duras

Cápsulas opacas de color rosa oscuro, de aproximadamente 19 mm de longitud, impresas con 'GS LHF' y '75 mg'.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Melanoma

Dabrafenib en monoterapia o en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Tratamiento adyuvante de melanoma

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma con mutación BRAF V600 en Estadio III, tras una resección completa.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación BRAF V600.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con dabrafenib debe iniciarse y ser supervisado por un médico especializado en el uso de medicamentos anticancerígenos.

Antes de comenzar el tratamiento con dabrafenib, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor, confirmado por un test validado.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de dabrafenib en pacientes con melanoma BRAF no mutado o con CPNM BRAF no mutado. Dabrafenib, por lo tanto, no se debe utilizar en pacientes con melanoma BRAF no mutado ni con CPNM BRAF no mutado (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Posología

La dosis recomendada de dabrafenib, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib, es de 150 mg (dos cápsulas de 75 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 300 mg). La dosis recomendada de trametinib, cuando se utiliza en combinación con dabrafenib, es de 2 mg una vez al día.

Duración del tratamiento

El tratamiento debe de continuar hasta que el paciente no obtenga beneficio clínico del tratamiento o cuando desarrolle una toxicidad intolerable (ver Tabla 2). Para el tratamiento adyuvante de melanoma, los pacientes deben ser tratados durante un periodo de 12 meses a no ser que se produzca una recurrencia de la enfermedad o toxicidad intolerable.

Dosis olvidadas

Si olvida tomar una dosis de dabrafenib, no debe volver a tomar el medicamento si quedan menos de 6 horas hasta la próxima toma programada.

Si olvida tomar una dosis de trametinib, cuando se utiliza en combinación con dabrafenib, debe tomar la dosis olvidada de trametinib sólo en caso de que falten más de 12 horas hasta la siguiente dosis.

Modificaciones de dosis

Se dispone de dos tipos de cápsulas con concentraciones de dabrafenib de 50 mg y 75 mg para poder ajustar de manera efectiva las modificaciones de dosis necesarias.

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción del tratamiento, la reducción de dosis o la suspensión del tratamiento (ver las Tablas 1 y 2).

No se recomienda realizar modificaciones o interrupciones del tratamiento por reacciones adversas de Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas (CCE) o nuevo melanoma primario (ver sección 4.4).

No es necesario modificar la dosis en caso de uveítis, siempre y cuando los tratamientos eficaces locales puedan controlar la inflamación ocular. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local suspender dabrafenib hasta la resolución de la inflamación ocular y luego reinicie con dabrafenib reducido en un nivel de dosis (ver sección 4.4).

Las reducciones de dosis recomendadas y las recomendaciones de modificación de dosis recomendadas se presentan en las Tablas 1 y 2 respectivamente.

Tabla 1 Reducciones de dosis recomendadas

Nivel de dosis	Dosis de Dabrafenib Utilizado en monoterapia o en combinación con trametinib	Dosis de Trametinib* Únicamente cuando se utiliza en combinación con dabrafenib
Dosis de inicio	150 mg dos veces al día	2 mg una vez al día
1ª reducción de dosis	100 mg dos veces al día	1,5 mg una vez al día
2ª reducción de dosis	75 mg dos veces al día	1 mg una vez al día
3ª reducción de dosis	50 mg dos veces al día	1 mg una vez al día
No se recomienda realizar modificaciones de dosis por debajo de 50 mg de dabrafenib dos veces al día, cuando se utiliza como monoterapia o en combinación con trametinib. No se recomienda realizar modificaciones de dosis por debajo de 1 mg de trametinib una vez al día, cuando se utiliza en combinación con dabrafenib.		

*Para instrucciones de administración para el tratamiento con trametinib en monoterapia, consultar la sección “Posología y forma de administración” de la Ficha Técnica de trametinib.

Tabla 2 Esquema de modificaciones de dosis según el grado de acontecimiento adverso (AA) (excepto pirexia)

Grado (CTC-AA)*	Modificaciones de dosis recomendadas Utilizado en monoterapia o en combinación con trametinib
Grado 1 o Grado 2 (Tolerable)	Continuar el tratamiento y monitorizar a los pacientes en función de la clínica.
Grado 2 (Intolerable) o Grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de Grado 0 a 1 y reducir la dosis un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender o interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de Grado 0 a 1 y reducir un nivel la dosis cuando se reinicie el tratamiento.

* Grado de intensidad de acontecimientos adversos clínicos según los Criterios Terminológicos Comunes de Acontecimientos Adversos (CTC-AE) v4.0.

Cuando una reacción adversa individual se maneja de manera efectiva, se puede considerar realizar un re-escalado de dosis, siguiendo las mismas pautas posológicas empleadas para las reducciones de dosis. La pauta posológica de dabrafenib no debe exceder de 150 mg dos veces al día.

Pirexia

Si la temperatura del paciente es ≥ 38 °C se debe interrumpir el tratamiento (dabrafenib cuando se utiliza en monoterapia, y ambos, dabrafenib y trametinib cuando se utilizan en combinación). En caso de reaparición, el tratamiento también se puede interrumpir ante el primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o acetaminofén/paracetamol. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos no sean suficiente. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y, si es necesario, tratarlos de acuerdo con la práctica local (ver sección 4.4). Se debe reiniciar el tratamiento con dabrafenib, o con dabrafenib y trametinib cuando se utilizan en combinación, cuando el paciente no presente síntomas durante al menos 24 horas, ya sea 1) al mismo nivel de dosis, o 2) reduciendo un nivel de dosis, si la pirexia es recurrente y/o acompañada de otros síntomas graves como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal.

Si apareciera toxicidad relacionada con el tratamiento cuando se utiliza en combinación con trametinib se debe suspender o interrumpir o reducir la dosis de los dos tratamientos simultáneamente. Solo en los casos de uveítis, de cáncer no cutáneo con mutación RAS positiva (de forma principal relacionado con dabrafenib), de reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), de oclusión de las venas retinianas (OCV), de desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / Neumonitis (principalmente relacionado con trametinib), podría ser necesario que solo se modificara la dosis de uno de los dos tratamientos.

Excepciones de modificación de dosis (cuando se reduce la dosis de uno de los dos tratamientos)

Uveítis

Si el tratamiento local puede controlar la inflamación ocular, no es necesario hacer ningún ajuste de dosis para la uveítis. En el caso que no respondiera al tratamiento local ocular, se debe suspender dabrafenib hasta que se resuelva la inflamación ocular y se debe reiniciar con dabrafenib reducido en un nivel de dosis. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib (ver sección 4.4).

Cáncer no-cutáneo con mutación-RAS-positiva

En pacientes con un cáncer no cutáneo con mutación RAS positiva sopesar los beneficios y riesgos antes de continuar con el tratamiento con dabrafenib. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib.

Reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)/Disfunción del ventrículo izquierdo

Si dabrafenib se utiliza en combinación con trametinib y apareciera una reducción absoluta de >10% de la FEVI en comparación con la situación basal y que está por debajo del límite inferior normal establecido, por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib (ver sección 4.2) para ver las instrucciones de modificación de dosis de trametinib. No es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

Oclusión de las venas retinianas (OCV) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)

Si durante el tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib los pacientes notifican nuevas alteraciones en la visión, como una disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión, por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib (ver sección 4.2) para ver las instrucciones de modificación de dosis de trametinib. En los casos confirmados de OCV o DEPR no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / Neumonitis

Los pacientes en tratamiento con dabrafenib en combinación con trametinib con sospechas de padecer EPI o neumonitis, incluyendo pacientes que presenten síntomas pulmonares nuevos o progresivos y signos de tos, disnea, hipoxia, derrame pleural o infiltrados, por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib (ver sección 4.2) para ver las instrucciones de modificación de dosis de trametinib. En los casos de EPI o neumonía no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia renal grave y no se ha podido determinar la posible necesidad de ajustar la dosis (ver sección 5.2). Dabrafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave cuando se administre como monoterapia o en combinación con trametinib.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia hepática de moderada a grave y no se ha podido determinar la posible necesidad de ajustar la dosis (ver sección 5.2). 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. Dabrafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave cuando se administre como monoterapia o en combinación con trametinib.

Poblaciones especiales

Pacientes no caucásicos

Se han obtenido datos limitados de seguridad y eficacia de dabrafenib en pacientes no caucásicos. El análisis de farmacocinética poblacional no mostró diferencias significativas en la farmacocinética de dabrafenib entre pacientes de raza asiática y caucásica. No es necesario ajustar la dosis de dabrafenib en pacientes asiáticos.

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de la dosis inicial en pacientes >65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dabrafenib en niños y adolescentes (<18 años de edad). No se dispone de datos clínicos. En los estudios de dabrafenib en animales jóvenes aparecieron efectos adversos, los cuales no fueron observados en animales adultos (ver sección 5.3).

Forma de administración

Tafinlar se administra por vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua. No se deben masticar o abrir y no se deben mezclar con alimentos o líquidos, debido a la inestabilidad química de dabrafenib.

Se recomienda que la dosis de dabrafenib se tome a la misma hora cada día, dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre dosis. Cuando se toma dabrafenib en combinación con trametinib, la dosis diaria de trametinib se debe tomar a la vez que la dosis matutina o la dosis vespertina de dabrafenib.

Dabrafenib se debe tomar al menos una hora antes o 2 horas después de las comidas.

Si el paciente vomita después de tomar dabrafenib, no debe volver a tomar la dosis, y debe esperar a la siguiente toma.

Por favor, consulte la Ficha Técnica de trametinib para información sobre la forma de administración cuando se toma en combinación con dabrafenib.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se da dabrafenib en combinación con trametinib, se debe consultar la Ficha Técnica de trametinib antes de comenzar el tratamiento. Por favor, consultar la Ficha Técnica de trametinib para información adicional sobre las advertencias y precauciones asociados al tratamiento con trametinib.

Test mutación BRAF V600

No se ha establecido la eficacia y seguridad de dabrafenib en pacientes con melanoma BRAF no mutado o con CPNM BRAF no mutado y por lo tanto, dabrafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma BRAF no mutado ni con CPNM BRAF no mutado (ver secciones 4.2 y 5.1).

Dabrafenib en combinación con trametinib, en pacientes con melanoma que han progresado con un inhibidor BRAF

Existen pocos datos de pacientes en combinación de dabrafenib con trametinib que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Estos datos muestran que la eficacia de la combinación es menor en estos pacientes (ver sección 5.1). Por tanto se deben considerar otras opciones terapéuticas antes de tratar con la combinación a esta población tratada previamente con un inhibidor de BRAF. No se ha establecido la secuencia de tratamientos tras la progresión con un tratamiento inhibidor de BRAF.

Nuevos cánceres

Pueden aparecer nuevos cánceres, cutáneos y no cutáneos, cuando dabrafenib se utiliza en combinación con trametinib.

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE)

Se han notificado casos de CCE (incluido queratoacantoma) en pacientes tratados con dabrafenib solo o en combinación con trametinib (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos fase III MEK115306 y MEK116513 en pacientes con melanoma no resecable o metastásico, CCE apareció en el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron dabrafenib en monoterapia y en el 18% (63/349) de los pacientes que recibieron vemurafenib en monoterapia, de forma respectiva. En la población de seguridad integrada por pacientes con melanoma y CPNM avanzado, CCE apareció en el 2% (19/1076) de los pacientes que recibieron dabrafenib en combinación con trametinib. La mediana de tiempo de diagnóstico del primer CCE en el estudio MEK115306 fue de 223 días (de 56 a 510 días) en el grupo de tratamiento combinado y de 60 días (de 9 a 653 días) en el grupo de dabrafenib en monoterapia. En el estudio BR115532 (COMBI-AD) fase III en tratamiento adyuvante de melanoma, el 1% de los pacientes que recibió dabrafenib en combinación con trametinib (6/435) desarrolló CCE en comparación con el 1% de los pacientes que recibieron placebo (5/432). En el estudio en tratamiento adyuvante la mediana de tiempo hasta el inicio del primer caso de CCE fue de aproximadamente 18 semanas en el grupo de la combinación y de 33 semanas en el grupo placebo.

Antes de empezar el tratamiento con dabrafenib, se recomienda realizar exámenes cutáneos para detectar CCE. Durante todo el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento las revisiones se realizarán mensualmente. Se debe monitorizar a los pacientes durante un periodo de 6 meses tras la suspensión del tratamiento con dabrafenib o hasta la iniciación de otra terapia antineoplásica.

Los casos de CCE se deben tratar mediante extirpación dermatológica o, si se toma en combinación, dabrafenib y trametinib, el tratamiento con dabrafenib se debe continuar sin ajustes de dosis. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente a su médico si desarrollan nuevas lesiones.

Nuevo melanoma primario

En los ensayos clínicos se han notificado casos de nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con dabrafenib. En ensayos clínicos en melanoma no resecable o metastásico, estos casos fueron identificados durante los primeros 5 meses de tratamiento con dabrafenib en monoterapia. Los nuevos casos de melanoma primario se pueden tratar mediante extirpación sin la necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento. Se deben monitorizar las lesiones cutáneas tal y como se ha descrito anteriormente para casos de CCE.

Neoplasias malignas no cutáneas

Los experimentos *in vitro* han demostrado señales de activación paradójica de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP-kinasa) en células BRAF nativas con mutaciones RAS, cuando fueron expuestas a inhibidores BRAF. Esto puede provocar un aumento del riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas relacionadas con la exposición a dabrafenib (ver sección 4.8) cuando existen mutaciones en RAS. Se han notificado neoplasias malignas asociadas a mutaciones RAS en los ensayos clínicos, en pacientes tratados con otro inhibidor de BRAF (leucemia mielomonocítica crónica y carcinoma no cutáneo de células escamosas en cabeza y cuello), así como en pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia (adenocarcinoma pancreático, adenocarcinoma del conducto biliar), y con dabrafenib en combinación con trametinib, un inhibidor de MEK (cáncer colorectal, cáncer de páncreas).

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes se deben someter a exploraciones de cabeza y cuello, con inspección visual de la mucosa oral y palpación de los nódulos linfáticos, así como realizar un escaner por tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen. Durante el tratamiento, se debe monitorizar a los pacientes según se indique clínicamente, incluyendo exploraciones de cabeza y cuello cada 3 meses y TC de tórax y abdomen cada 6 meses. Se recomienda realizar exploraciones anales y pélvicas antes y al final del tratamiento o cuando se considere clínicamente necesario. Se debe realizar un recuento completo de células sanguíneas y de química sanguínea cuando esté indicado clínicamente.

Antes de administrar dabrafenib a pacientes con un cáncer previo o simultáneo, asociado a mutaciones RAS, se deben considerar los beneficios y los riesgos. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib.

Tras la suspensión del tratamiento con dabrafenib, se debe continuar la monitorización de neoplasias no cutáneas secundarias/recurrentes durante 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico. Cualquier resultado anómalo debe ser tratado de acuerdo a la práctica clínica.

Hemorragias

Se han dado casos de hemorragias, incluidas hemorragias graves y mortales, en pacientes en tratamiento con dabrafenib en combinación con trametinib (ver sección 4.8). Para más información, por favor consultar la Ficha Técnica de trametinib (ver sección 4.4).

Alteraciones visuales

En los ensayos clínicos se han notificado reacciones oftalmológicas, incluyendo uveítis, irioclitis e iritis en pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia y en combinación con trametinib. Se debe monitorizar a los pacientes de manera rutinaria durante el tratamiento, para detectar signos y síntomas oculares (del tipo, cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular).

No es necesario modificar la dosis, siempre y cuando los tratamientos eficaces locales puedan controlar la inflamación ocular. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local se debe suspender dabrafenib hasta la resolución de la inflamación ocular y luego reiniciar con dabrafenib reducido en un nivel de dosis. Tras el diagnóstico de uveítis, no es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib.

Con dabrafenib en combinación con trametinib puede aparecer DEPR y OCV. Por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib (ver sección 4.4). Tras el diagnóstico de OCV o DEPR, no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

Pirexia

En los ensayos clínicos con dabrafenib en monoterapia y en combinación con trametinib se han notificado episodios de fiebre (ver sección 4.8). El 1 % de los pacientes de los ensayos clínicos con dabrafenib en monoterapia, presentaron eventos febriles graves no infecciosos, definidos como fiebre acompañada de escalofríos graves, deshidratación, hipotensión y/o insuficiencia renal aguda de origen pre-renal en sujetos con una función renal normal (ver sección 4.8). El inicio de estos eventos febriles graves no infecciosos se produjo principalmente durante el primer mes de tratamiento. Los pacientes con eventos febriles graves no infecciosos respondieron bien a las reducciones y/o interrupciones de dosis y a los cuidados complementarios.

La incidencia y gravedad de la pirexia aumenta con el tratamiento combinado. En el estudio MEK115306 en pacientes con melanoma no resecable o metastásico, se notificó pirexia en un 57% (119/209) de los pacientes del grupo de la combinación, un 7% fueron de Grado 3 en comparación con el grupo de dabrafenib en monoterapia, con un 33% (69/211) de los pacientes que notificaron pirexia, siendo el 2% de Grado 3. En el estudio fase II BRF113928 en pacientes con CPNM avanzado, la incidencia y gravedad de la pirexia aumentó ligeramente cuando dabrafenib se utilizaba en combinación con trametinib (48%, 3% Grado 3) comparado con dabrafenib en monoterapia (39%, 2% Grado 3). En el estudio fase III BRF115532 en tratamiento adyuvante de melanoma, la incidencia y gravedad de la pirexia fueron superiores en el grupo que recibió dabrafenib en combinación con trametinib (67%; 6% Grado 3/4) en comparación con el grupo placebo (15%; <1% Grado 3).

En pacientes con melanoma no resecable o metastásico que recibieron dabrafenib en combinación con trametinib y que desarrollaron pirexia, aproximadamente la mitad de las primeras apariciones de pirexia sucedieron en el primer mes de tratamiento y aproximadamente una tercera parte de los pacientes tuvieron 3 o más episodios.

Se debe interrumpir el tratamiento (dabrafenib cuando se utiliza en monoterapia, y ambos, dabrafenib y trametinib cuando se utilizan en combinación) si la temperatura del paciente es $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (ver sección 5.1). En caso de reaparición, el tratamiento también se puede interrumpir ante el primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o acetaminofén/paracetamol. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos no sean suficiente. Los pacientes deben ser evaluados para detectar signos y síntomas de infección. El tratamiento se puede reiniciar una vez que desaparezca la fiebre. Si la fiebre está asociada con otros signos o síntomas graves, de acuerdo a la clínica del paciente se debe reiniciar el tratamiento a una dosis reducida una vez que la fiebre haya remitido (ver sección 4.2).

Reducción de la FEVI/Disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha notificado que dabrafenib en combinación con trametinib disminuye la FEVI (ver sección 4.8). Para información adicional, por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib (ver sección 4.4). No es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

Fallo renal

Se han identificado casos de fallo renal en <1% de los pacientes tratados con dabrafenib solo y en $\leq 1\%$ de los pacientes tratados con dabrafenib en combinación. Los casos observados estuvieron asociados generalmente a pirexia y deshidratación, y respondieron bien a interrupciones de dosis y con medidas generales complementarias. Se ha notificado nefritis granulomatosa (ver sección 4.8). Se deben monitorizar periódicamente los niveles de creatinina sérica en los pacientes que estén en tratamiento. Si se producen aumentos de los niveles de creatinina, podría ser necesario interrumpir el tratamiento con dabrafenib cuando sea clínicamente apropiado. No se ha estudiado el uso de dabrafenib en pacientes con insuficiencia renal (definida por niveles de creatinina $>1,5 \times \text{LSN}$), por lo tanto, se debe utilizar con precaución en este grupo de pacientes (ver sección 5.2).

Acontecimientos hepáticos

En ensayos clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib, se han notificado acontecimientos adversos hepáticos (ver sección 4.8). Se recomienda realizar una monitorización de la función hepática cada cuatro semanas durante 6 meses tras iniciar el tratamiento con dabrafenib en combinación con trametinib. A partir de entonces, se ha de monitorizar de acuerdo a la práctica clínica. Por favor, consulte la Ficha Técnica de trametinib para información adicional.

Hipertensión

Se han notificado elevaciones de la presión arterial asociadas al uso de dabrafenib en combinación con trametinib, en pacientes con y sin hipertensión preexistente (ver sección 4.8). Por favor, consulte la Ficha Técnica de trametinib para información adicional.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) /Neumonitis

En los estudios clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib se han notificado casos de neumonitis o EPI. Por favor, consulte la Ficha Técnica de trametinib para información adicional. Si dabrafenib se utilizara en combinación con trametinib, podría continuar con el tratamiento con dabrafenib a la misma dosis.

Erupción

Se han observado erupciones aproximadamente en un 24% de los pacientes en los ensayos clínicos cuando se utiliza dabrafenib en combinación con trametinib (ver sección 4.8). La mayoría de estos casos fueron de Grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones de tratamiento ni reducciones de dosis. Por favor, consulte la sección 4.4 de la Ficha Técnica de trametinib para información adicional.

Rabdomiolisis

Se ha observado rabdomiolisis en pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib (ver sección 4.8). Por favor, consulte la sección 4.4 de la Ficha Técnica de trametinib para información adicional.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis en <1% de los pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia y en combinación con trametinib en ensayos clínicos en melanoma no reseccable o metastásico y en alrededor del 4% de los pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib en el ensayo clínico en CPNM. Uno de los eventos ocurrió en el primer día de tratamiento con dabrafenib de un paciente con melanoma metastásico y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. En el ensayo de tratamiento adyuvante de melanoma, la pancreatitis se notificó en <1% (1/435) de los pacientes que recibieron dabrafenib en combinación con trametinib y en ningún paciente de los que recibieron placebo. Se debe investigar cuanto antes la aparición de dolor abdominal inexplicable y realizar un análisis de amilasa y lipasa en suero. Se debe monitorizar detenidamente a los pacientes que reinicien el tratamiento con dabrafenib tras un episodio de pancreatitis.

Trombosis venosa profunda / embolismo pulmonar

Cuando dabrafenib se utiliza en monoterapia o en combinación con trametinib, puede aparecer embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda. Si el paciente desarrolla síntomas de embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda tales como respiración entrecortada, dolor en el pecho, hinchazón de brazos o piernas, debe buscar atención médica urgente. Interrumpir trametinib y dabrafenib de manera permanente por riesgo de muerte por embolismo pulmonar.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) durante el tratamiento en combinación de dabrafenib y trametinib, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden ser mortales. Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas y se deben monitorizar cuidadosamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran RACGs se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib y trametinib.

Trastornos gastrointestinales

En pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib (ver sección 4.8) se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, incluyendo desenlace mortal. Para más información, por favor consultar la Ficha Técnica de trametinib (ver sección 4.4).

Sarcoidosis

Se han notificado casos de sarcoidosis en pacientes tratados con dabrafenib combinado con trametinib, donde se ven afectados principalmente la piel, los pulmones, los ojos y los nódulos linfáticos. En la mayoría de los casos, se mantuvo el tratamiento con dabrafenib y trametinib. En caso de que se diagnostique sarcoidosis, se debe evaluar cuál es el tratamiento adecuado. Es importante no interpretar erróneamente la sarcoidosis como una progresión de la enfermedad.

Linfocitosis hemofagocítica

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado linfocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes tratados con dabrafenib en combinación con trametinib. Se debe tener precaución al administrar dabrafenib en combinación con trametinib. Si se confirma la LHH, se debe interrumpir la administración de dabrafenib y trametinib y se debe iniciar el tratamiento para la LHH.

Efectos de otros medicamentos sobre dabrafenib

Dabrafenib es un sustrato de CYP2C8 y CYP3A4. Siempre que sea posible, se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes de estas enzimas, ya que estos agentes pueden disminuir la eficacia de dabrafenib (ver sección 4.5).

Efectos de dabrafenib sobre otros medicamentos

Dabrafenib es un inductor del metabolismo enzimático que puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos que se utilizan de forma habitual (ver ejemplos en la sección 4.5). Es importante realizar una revisión de la utilización de medicamentos que usa el paciente cuando se inicia el tratamiento con dabrafenib. Se debe evitar el uso concomitante de dabrafenib con medicamentos que son sustratos sensibles a ciertas enzimas metabolizadoras o transportadoras (ver sección 4.5), si no puede realizarse una monitorización de la eficacia y de los ajustes de la dosis.

La administración concomitante de dabrafenib con warfarina provoca una disminución de la exposición a warfarina. Se debe tener precaución y se recomienda un mayor control del INR (International Normalised Ratio) cuando se utilice dabrafenib de forma concomitante con warfarina y cuando se suspenda el tratamiento de dabrafenib (ver sección 4.5).

La administración concomitante de dabrafenib con digoxina puede provocar una disminución de la exposición a digoxina. Se debe tener precaución y se recomienda una mayor monitorización cuando digoxina (un transportador de sustrato) se use simultáneamente con dabrafenib y cuando se suspenda el tratamiento de dabrafenib (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre dabrafenib

Dabrafenib es un sustrato de las enzimas metabólicas CYP2C8 y CYP3A4, mientras que los metabolitos activos, hidróxi-dabrafenib y desmetil-dabrafenib son sustratos de CYP3A4. Los medicamentos que actúan como inhibidores o inductores potentes de CYP2C8 o CYP3A4, tienden a aumentar o disminuir las concentraciones de dabrafenib, respectivamente. Por ello, y si es posible, durante el tratamiento con dabrafenib se debe considerar la administración de agentes alternativos. Se debe tener precaución cuando se administren inhibidores potentes (por ejemplo, ketoconazol, gemfibrozilo, nefazodona, claritromicina, ritonavir, saquinavir, telitromicina, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir) con dabrafenib. Se debe evitar la coadministración de dabrafenib con inductores potentes de CYP2C8 o CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) con dabrafenib.

La administración de 400 mg de ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4) una vez al día, con 75 mg de dabrafenib dos veces al día, produjo un incremento en el AUC de dabrafenib del 71%, y un incremento en la C_{max} de dabrafenib del 33%, en relación con la administración de 75 mg de dabrafenib dos veces al día en monoterapia. La administración concomitante produjo un incremento del AUC de hidróxi-dabrafenib y desmetil-dabrafenib (incrementos del 82% y del 68%, respectivamente). Se observó una disminución en el AUC de carboxi-dabrafenib de un 16%.

La administración de 600 mg de gemfibrozilo (un inhibidor de CYP2C8), dos veces al día, con 75 mg de dabrafenib dos veces al día, produjo un incremento en el AUC de dabrafenib del 47%, pero no alteró la C_{max} de dabrafenib, en relación con la administración de 75 mg de dabrafenib dos veces al día en monoterapia. Gemfibrozilo no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la exposición sistémica de los metabolitos de dabrafenib ($\leq 13\%$).

La administración de 600 mg rifampicina (un inductor de CYP3A4/CYP2C8) una vez al día con 150 mg de dabrafenib dos veces al día produjo una disminución en la C_{max} (27%) y en el AUC (34%) de la dosis repetida de dabrafenib. No se observó ningún cambio relevante en el AUC para hidróxi-dabrafenib. Se produjo un incremento en el AUC del 73% para carboxi-dabrafenib y una disminución en el AUC del 30% para desmetil-dabrafenib.

La administración concomitante de dosis repetidas de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y 40 mg de rabeprazol, agente que eleva el pH, una vez al día, produjo un aumento del AUC del 3% y una disminución del 12% de la C_{max} de dabrafenib. Estas modificaciones en el AUC y en la C_{max} no se consideran clínicamente significativas. No se espera que los medicamentos que alteran el pH de tracto gastrointestinal superior (p.ej. inhibidores de la bomba de protones, antagonistas del receptor H_2 , antiácidos) reduzcan la biodisponibilidad de dabrafenib.

Efectos de dabrafenib sobre otros medicamentos

Dabrafenib es un inductor enzimático que incrementa la síntesis de enzimas que metabolizan medicamentos entre las que se incluyen CYP3A4, CYP2Cs y CYP2B6. También puede incrementar la síntesis de transportadores. Este efecto provoca una reducción de los niveles plasmáticos de medicamentos metabolizados por estas enzimas, y puede afectar a algunos medicamentos transportados. La reducción de las concentraciones plasmáticas puede provocar una pérdida o una reducción del efecto clínico de estos medicamentos. Existe también el riesgo de un aumento en la formación de metabolitos activos de estos medicamentos. Entre las enzimas que pueden ser inducidas se incluyen CYP3A presente en el hígado e intestino, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y UGTs (enzimas glucurónido conjugadas). El transportador de proteína Pgp puede también ser inducido al igual que otros transportadores, por ejemplo MRP-2. En base a los resultados de un estudio clínico con rosuvastatina, no es probable la inducción de OATP1B1/1B3 y BCRP.

In vitro, dabrafenib produce incrementos en CYP2B6 y CYP3A4 de manera dosis dependiente. En un estudio de interacción de fármacos, la C_{max} y el AUC de midazolam administrado por vía oral (un sustrato de CYP3A4) disminuyó un 47% y un 65% respectivamente, al administrarlo junto con dosis repetidas de dabrafenib.

La administración de 150 mg de dabrafenib dos veces al día con warfarina, produjo una disminución en el AUC de S-warfarina y R-warfarina de un 37% y un 33% respectivamente, en comparación con la administración de warfarina en monoterapia. La C_{max} de S-warfarina y R-warfarina, se incrementó un 18% y un 19%, respectivamente.

Es de esperar que existan interacciones con muchos medicamentos que se eliminen a través del metabolismo o por transporte activo. Estos medicamentos se deben evitar o se deben utilizar con precaución, si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y si los ajustes de dosis no se pueden realizar con facilidad en función de la eficacia o las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de daño hepático tras la administración de paracetamol es mayor en pacientes tratados de forma concomitante con inductores enzimáticos.

Es de esperar que el número de medicamentos afectados sea grande, aunque la magnitud de la interacción puede variar. Entre el grupo de medicamentos que pueden verse afectados se incluyen los siguientes, pero no están limitados sólo a estos:

- Analgésicos (p. ej. fentanilo, metadona)
- Antibióticos (p. ej. claritromicina, doxiciclina)
- Medicamentos anticancerígenos (p. ej. cabazitaxel)
- Anticoagulantes (p. ej. acenocumarol, warfarina, ver sección 4.4)
- Antiepilépticos (p. ej. carbamazepina, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej. haloperidol)
- Bloqueantes de canales de calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo)
- Glucosidos cardiacos (p. ej. digoxina, ver sección 4.4)
- Corticosteroides (p. ej. dexametasona, metilprednisolona)
- Antivirales para el VIH (p. ej. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir)
- Anticonceptivos hormonales (ver sección 4.6)
- Hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunosupresores (p. ej. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus)
- Estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina)

Es probable que el inicio de la inducción ocurra después de 3 días de tratamiento repetido con dabrafenib. Cuando se suspende el tratamiento con dabrafenib la inducción es contrarrestada de forma gradual, pudiendo incrementarse las concentraciones susceptibles de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, UDP glucuronosil transferasa (UGT) y los transportadores de sustratos (p.ej. Pgp o MRP-2); por ello, los pacientes deben ser monitorizados en caso de toxicidad y la dosis de estos medicamentos debe ser ajustada.

In vitro, dabrafenib es un inhibidor del mecanismo de CYP3A4. Por lo tanto, durante los primeros días de tratamiento se pueden observar inhibición transitoria de CYP3A4.

Efectos de dabrafenib sobre los sistemas transportadores de sustancias

Dabrafenib es un inhibidor *in vitro* del polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP) 1B1 (OATP 1B1) OATP 1B3 y BCRP. Después de la administración de una dosis única de rosuvastatina (sustrato de OATP1B1, OATP1B3 y BCRP) con una dosis repetida de dabrafenib 150 mg dos veces al día en 16 pacientes, la C_{max} de rosuvastatina aumentó 2,6 veces mientras que el AUC varió mínimamente (aumento del 7%). No es probable que el aumento de la C_{max} de rosuvastatina tenga relevancia clínica.

Combinación con trametinib

La administración concomitante a dosis repetidas de 2 mg de trametinib una vez al día y de 150 mg dos veces al día no dio lugar a cambios clínicamente significativos en la C_{max} y AUC de trametinib o de dabrafenib, con incrementos del 16 y 23% en la C_{max} y AUC respectivamente de dabrafenib. Utilizando un análisis farmacocinético poblacional se observó una pequeña disminución en la biodisponibilidad de trametinib, correspondiente a una disminución del AUC del 12%, cuando trametinib se administraba en combinación con dabrafenib, un inductor CYP3A4.

Cuando dabrafenib se utiliza en combinación con trametinib consulte las interacciones del medicamento que se encuentran en las secciones 4.4 y 4.5 de la ficha técnica de dabrafenib y trametinib.

Efectos de los alimentos sobre dabrafenib

Los pacientes deben de tomar dabrafenib en monoterapia o en combinación con trametinib al menos una hora antes o dos horas después de las comidas debido al efecto de los alimentos sobre la absorción de dabrafenib (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil /Anticoncepción en mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante las 2 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento de dabrafenib y 16 semanas tras la última dosis de trametinib, cuando se ha dado en combinación con dabrafenib. Dabrafenib puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales o sistémicos, por lo que se debe utilizar otro método anticonceptivo alternativo eficaz (ver sección 4.5).

Embarazo

No hay datos relativos al uso de dabrafenib en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad en la reproducción y toxicidades en el desarrollo embriofetal, incluyendo efectos teratogénicos (ver sección 5.3). No se debe administrar dabrafenib a mujeres embarazadas a no ser que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto. Si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con dabrafenib, se le debe informar del posible riesgo para el feto. Por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib (sección 4.6) cuando se utilice en combinación con dabrafenib.

Lactancia

Se desconoce si dabrafenib se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, no se puede descartar la existencia de riesgo para los lactantes. Se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o suspender el tratamiento con dabrafenib, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos en seres humanos de dabrafenib en monoterapia o en combinación con trametinib. En animales, se ha observado que dabrafenib puede afectar a la fertilidad de machos y hembras como un efecto adverso sobre los órganos reproductores masculinos y femeninos. Se debe informar a los pacientes varones que toman dabrafenib en monoterapia o en combinación con trametinib del posible riesgo de deterioro de la espermatogénesis, que puede ser irreversible. Por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib (ver sección 4.6) cuando se usa en combinación con trametinib.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de dabrafenib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. A la hora de considerar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran juicio, habilidades motoras o cognitivas, se deben tener en cuenta tanto el estado clínico del paciente como el perfil de reacciones adversas de dabrafenib. Los pacientes deberán ser conscientes de la posibilidad de padecer fatiga o problemas oculares que afectan a estas actividades.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de dabrafenib en monoterapia se basa en la población de seguridad integrada por cinco ensayos clínicos, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 y BRF112680 que incluyeron 578 pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 tratado con dabrafenib 150 mg dos veces al día. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 15\%$) notificadas con dabrafenib fueron, hiperqueratosis, cefalea, pirexia, artralgia, fatiga, náusea, papiloma, alopecia, erupción cutánea y vómitos.

La seguridad de dabrafenib en combinación con trametinib se ha evaluado en la población de seguridad integrada de 1076 pacientes con melanoma BRAF V600 mutado no resecable o metastásico, con melanoma BRAF V600 mutado en Estadio III después de resección completa (tratamiento adyuvante) y con CPNM avanzado, tratados con dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día. De estos pacientes, 559 recibieron tratamiento combinado para melanoma con mutación BRAF V600 en los 2 ensayos clínicos fase III aleatorizados MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v), 435 recibieron tratamiento combinado para el tratamiento adyuvante de melanoma con mutación BRAF V600 en Estadio III después de resección completa en el estudio fase III aleatorizado BRF115532 (COMBI-AD) y 82 recibieron tratamiento en combinación para CPNM con mutación BRAF V600 en el estudio fase II no aleatorizado, multi-cohorte BRF113928 (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) de dabrafenib en combinación con trametinib fueron: pirexia, fatiga, náuseas, escalofríos, cefalea, diarrea, vómitos, artralgia y erupción.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al dabrafenib, obtenidas a partir de los estudios clínicos y de la vigilancia posterior a la comercialización, se tabulan a continuación para dabrafenib en monoterapia (Tabla 3) y dabrafenib en combinación con trametinib (Tabla 4). Las reacciones adversas se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA, ordenadas por frecuencias y de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3 Reacciones adversas con dabrafenib en monoterapia

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Muy frecuentes	Papiloma
	Frecuentes	Carcinoma cutáneo de células escamosas
		Queratosis seborreica
		Acrocordón
Poco frecuentes	Carcinoma de células basales	
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Hipofosfatemia Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Uveítis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náusea
		Vómitos
		Diarrea
	Frecuentes	Estreñimiento
Poco frecuentes	Pancreatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Hiperqueratosis
		Alopecia
		Erupción cutánea
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
	Frecuentes	Piel seca
		Prurito
		Queratosis actínica
		Lesión en la piel
		Eritema
	Poco frecuentes	Fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Paniculitis
		Artralgia
		Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Dolor en las extremidades
		Fallo renal, fallo renal agudo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Nefritis
		Pirexia
		Fatiga
		Escalofríos
	Frecuentes	Astenia
		Enfermedad parecida a la gripe

Tabla 4 Reacciones adversas con dabrafenib en combinación con trametinib

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
		Celulitis
		Foliculitis
		Paroniquia
		Erupción pustular
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuentes	Carcinoma de células escamosas ^a
		Papiloma ^b
		Queratosis seborreica
	Poco frecuentes	Nuevo melanoma primario ^c
	Acrocordón (marcas en la piel)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Neutropenia
		Anemia
		Trombocitopenia
		Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad ^d
		Sarcoidosis
	Raros	Linfocitosis hemofagocítica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Deshidratación
		Hiponatremia
		Hipofosfatemia
		Hiper glucemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
		Mareo
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
		Alteraciones visuales
		Uveítis
	Poco frecuentes	Coriorretinopatía
		Desprendimiento de retina
	Edema periorbital	
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disminución de la fracción de eyección
	Poco frecuentes	Bradicardia
	Frecuencia no conocida	Miocarditis
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
		Hemorragia ^e
	Frecuentes	Hipotensión
		Linfedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea
	Poco frecuentes	Neumonitis

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^f
		Estreñimiento
		Diarrea
		Nausea
		Vómitos
	Frecuentes	Sequedad de boca
		Estomatitis
	Poco frecuentes	Pancreatitis
		Colitis
	Raros	Perforación gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Piel seca
		Prurito
		Erupción
		Eritema ^g
	Frecuentes	Dermatitis acneiforme
		Queratosis actínica
		Sudores nocturnos
		Hiperqueratosis
		Alopecia
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
		Lesiones de piel
		Hiperhidrosis
		Paniculitis
		Fisuras de la piel
	Fotosensibilidad	
	Frecuencia no conocida	Síndrome Stevens-Johnson
		Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos
		Dermatitis exfoliativa generalizada
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes
Mialgia		
Dolor en las extremidades		
Espasmos musculares ^h		
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Fallo renal
		Nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
		Escalofríos
		Astenia
		Edema periférico
		Pirexia
		Síntomas gripales
	Frecuentes	Inflamación de la mucosa
		Edema facial

Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada
		Aspartato aminotransferasa elevada
	Frecuentes	Fosfatasa alcalina en sangre elevada
		Gamma glutamiltransferasa elevada
		Creatina fosfoquinasa en sangre elevada

^a Carcinoma de células escamosas cutáneas (cu CCE): CCE CCE de la piel, CCE *in situ* (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma

^b Papiloma, papiloma de piel

^c Melanoma maligno, melanoma maligno metastásico y melanoma de extensión superficial en Estadio III

^d Incluye hipersensibilidad a fármaco

^e Sangrado de varios sitios, incluido hemorragia intracraneal y sangrado grave y mortal

^f Dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior

^g Eritema, eritema generalizado

^h Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Carcinoma cutáneo de células escamosas(CCE)

En el 10% de los pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia en el estudio MEK115306 aparecieron casos de carcinoma cutáneo de células escamosas (incluyendo aquellos clasificados como queratoacantomas o subtipos mixtos de queratoacantomas) y de forma aproximada el 70% de las reacciones se produjeron entre las 12 primeras semanas de tratamiento con una mediana del tiempo de aparición de 8 semanas. En la población de seguridad integrada de dabrafenib combinado con trametinib, el 2% de los pacientes desarrollaron CCE y los eventos se produjeron más tarde que con dabrafenib en monoterapia, con un tiempo de aparición medio de 18-31 semanas. Todos los pacientes que recibieron dabrafenib en monoterapia o en tratamiento combinado con trametinib que desarrollaron CCE continuaron el tratamiento sin modificaciones de la pauta posológica.

Nuevo melanoma primario

En los ensayos clínicos con dabrafenib en monoterapia y en combinación con trametinib se han notificado casos de nuevos melanomas primarios en los estudios en melanoma. Estos casos fueron tratados mediante extirpación y no fueron necesarias modificaciones del tratamiento (ver sección 4.4). No se notificó ningún caso nuevo de melanoma primario en el estudio (BRF113928) fase II en CPNM.

Neoplasia maligna no cutánea

La activación de la señalización de MAP-kinasa en células BRAF nativas que fueron expuestas a inhibidores BRAF, incluyendo aquellas con mutaciones RAS, puede conducir a un aumento de riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas (ver sección 4.4). Se notificaron neoplasias malignas no cutáneas en 1% (6/586) de los pacientes de la población de seguridad integrada de dabrafenib en monoterapia y <1% (8/1076) de los pacientes en la población de seguridad integrada de dabrafenib en combinación con trametinib. Se han visto casos de neoplasias malignas en pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia y en combinación con trametinib, provocados por mutaciones RAS. Se debe monitorizar a los pacientes en función de la clínica.

Hemorragias

Se han dado casos de hemorragias, incluidas hemorragias graves y mortales, en pacientes en tratamiento con dabrafenib en combinación con trametinib. Por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib.

Reducción de la FEVI/Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han notificado casos de disminución de la FEVI en el 6% (65/1076) de los pacientes en la población de seguridad integrada tratados con dabrafenib en combinación con trametinib. En la mayoría de los casos fue sintomática y reversible. Los pacientes con FEVI por debajo del límite inferior normal no fueron incluidos en los ensayos clínicos con dabrafenib. Dabrafenib en combinación con trametinib se debe usar con precaución en pacientes con afecciones que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo. Consultar la ficha técnica de trametinib.

Pirexia

En los ensayos clínicos con dabrafenib en monoterapia y en combinación con trametinib se ha notificado fiebre; sin embargo, la incidencia y gravedad de la pirexia aumenta con el tratamiento combinado (ver sección 4.4). En pacientes que recibieron dabrafenib en combinación con trametinib y desarrollaron pirexia, aproximadamente, la mitad de las primeras apariciones de pirexia sucedieron en el primer mes de tratamiento y aproximadamente una tercera parte de los pacientes tuvieron 3 o más episodios. El 1% de los pacientes con dabrafenib en monoterapia de la población de seguridad, presentaron eventos febriles graves no infecciosos, definidos como fiebre acompañada de escalofríos graves, deshidratación, hipotensión y/o insuficiencia renal aguda de origen pre-renal en sujetos con una función renal normal (ver sección 4.8). El inicio de estos eventos febriles graves no infecciosos se produjo principalmente durante el primer mes de tratamiento. Los pacientes con eventos febriles graves no infecciosos respondieron bien a las reducciones y/o interrupciones de dosis y a los cuidados complementarios.

Acontecimientos hepáticos

En ensayos clínicos con dabrafenib en monoterapia y en combinación con trametinib, se han notificado acontecimientos adversos hepáticos. Por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib.

Hipertensión

Se han notificado elevaciones de la presión arterial asociadas al uso de dabrafenib en combinación con trametinib, en pacientes con y sin hipertensión preexistente. Se debe medir la presión arterial al inicio del tratamiento, llevar a cabo una monitorización durante el tratamiento, y cuando proceda controlar la hipertensión con un tratamiento estándar.

Artralgia

Los casos de artralgia notificados han sido muy frecuentes en la población integrada de seguridad de dabrafenib en monoterapia (25%) y de dabrafenib en combinación con trametinib (25%), aunque estos fueron principalmente clasificados de gravedad Grado 1 y 2, siendo poco frecuentes los casos de Grado 3 (<1%), y no se notificó ningún caso de Grado 4.

Hipofosfatemia

Se han notificado frecuentemente casos de hipofosfatemia en la población de seguridad integrada de dabrafenib en monoterapia (7%) y de dabrafenib en combinación con trametinib (4%). Se debe tener en cuenta que aproximadamente la mitad de estos casos con dabrafenib en monoterapia (4%) y 1% con dabrafenib en combinación con trametinib presentaron una gravedad de Grado 3.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis con dabrafenib en monoterapia y en combinación con trametinib. Se debe investigar cuanto antes la aparición de dolor abdominal de origen desconocido y realizar un análisis de amilasa y lipasa séricas. Se debe monitorizar detenidamente a los pacientes que reinicien el tratamiento con dabrafenib tras un episodio de pancreatitis (ver sección 4.4).

Fallo renal

Los casos de fallo renal debidos a pirexia asociada a azotemia prerrenal o a nefritis granulomatosa fueron poco frecuentes. Sin embargo, no se han estudiado los efectos de dabrafenib en pacientes con insuficiencia renal (definida por niveles de creatinina >1,5 x LSN). Se debe tener precaución en estos pacientes (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de avanzada edad

Del número total de pacientes incluidos en la población integrada de seguridad de dabrafenib en monoterapia (n = 578), el 22% eran mayores de 65 años, y un 6% eran mayores de 75 años. En comparación con sujetos más jóvenes (<65 años), hubo un mayor número de pacientes ≥ 65 años que presentaron reacciones adversas que condujeron a reducciones de dosis (22% vs 12%) o interrupciones (39% vs 27%). Además, los pacientes de mayor edad experimentaron más reacciones adversas graves en comparación con los pacientes jóvenes (41% vs 22%). No se encontraron diferencias globales de eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

En la población de seguridad integrada de dabrafenib en combinación con trametinib (n = 1076), 265 pacientes (25%) tenía ≥ 65 años y 62 pacientes (6%) tenían ≥ 75 años. En todos los ensayos clínicos, la proporción de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos fue similar para los <65 años que para los ≥ 65 años. Sin embargo, los pacientes ≥ 65 años fueron más propensos a sufrir efectos adversos que los pacientes <65 años, incluso tuvieron que interrumpir el tratamiento de forma permanente, reducir o interrumpir su dosis.

Dabrafenib en combinación con trametinib en pacientes con metástasis cerebrales

La seguridad y eficacia de la combinación de dabrafenib y trametinib se han evaluado en un ensayo clínico fase II abierto, multicohorte en pacientes con melanoma BRAF V600 mutado con metástasis cerebrales. El perfil de seguridad observado en estos pacientes parece ser consistente con el perfil de seguridad integrado de la combinación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para tratar la sobredosis de dabrafenib. Si se produce una sobredosis, el paciente debe ser tratado con medidas complementarias y una apropiada monitorización según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, inhibidores de la proteína quinasa, inhibidores de la serina-treonina quinasa B-Raf (BRAF), código ATC: L01EC02

Mecanismo de acción

Dabrafenib es un inhibidor de quinasas RAF. Las mutaciones oncogénicas en BRAF conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK. Las mutaciones BRAF se han identificado de manera muy frecuente en tipos de cáncer específicos, siendo aproximadamente el 50% melanomas. La mutación BRAF observada con mayor frecuencia es la V600E que representa aproximadamente el 90% de las mutaciones BRAF observadas en melanoma.

Los datos preclínicos generados en ensayos bioquímicos muestran que dabrafenib inhibe las quinasas BRAF que contienen mutaciones activadas del codón 600 (ver Tabla 5).

Tabla 5 Actividad inhibidora de dabrafenib contra quinasas RAF

Quinasa	Concentración inhibitoria 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

In vitro, y en modelos animales, dabrafenib demostró inhibición de la cascada farmacodinámica de ERK fosforilado, e inhibición del crecimiento celular de líneas celulares de melanoma con mutación BRAF V600.

En sujetos con melanoma con mutación BRAF V600 positiva, la administración de dabrafenib provocó la inhibición de ERK fosforilado del tumor, respecto a la situación basal.

Combinación con trametinib

Trametinib es un inhibidor alostérico, reversible, altamente selectivo, de la señal extracelular activada por mitógenos que regula la activación y la actividad quinasa, de las quinasas MEK1 y MEK2. Las proteínas MEK con componentes de la vía de señalización extracelular relacionada con quinasas (ERK). Por tanto, trametinib y dabrafenib inhiben dos quinasas de la misma vía, MEK y RAF, por lo que la combinación proporciona una doble inhibición de esta vía. La combinación de trametinib con dabrafenib ha demostrado actividad antitumoral *in vitro* en las líneas celulares con melanoma con la mutación BRAF V600 y ha retrasado la aparición de resistencias *in vivo* en injertos con melanoma con la mutación BRAF V600.

Determinación del estado de la mutación BRAF

Antes de empezar el tratamiento con dabrafenib o en combinación con trametinib, se debe confirmar que los pacientes tienen mutación positiva V600 de BRAF en el tumor, mediante la realización de un test validado. En los ensayos clínicos fase II y fase III se realizó un cribado para determinar la elegibilidad. Para el cribado se requería realizar un test para identificar la mutación BRAF V600, el cual se realizó mediante un ensayo de detección de mutación BRAF que se llevó a cabo en las muestras más recientes de tumor disponibles. Los tumores primarios o tumores procedentes de un lugar donde se haya producido metástasis fueron analizados mediante un ensayo de uso exclusivo en investigación (IUO). El IUO es un ensayo de identificación de un alelo específico mediante la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) realizado en ADN extraído de tejido tumoral fijado con formalina y embebido en parafina (FFPE). Esta prueba ha sido especialmente diseñada para diferenciar las mutaciones V600E y V600K. Solamente aquellos sujetos con mutación positiva BRAF V600E o V600K fueron candidatos a participar en el estudio.

Posteriormente, todas las muestras de pacientes fueron testadas de nuevo utilizando el ensayo validado bioMerieux (bMx) THxID BRAF, que posee marcado CE. El ensayo bMx THxID BRAF es un ensayo de identificación de un alelo específico de PCR realizado sobre ADN extraído de tejido tumoral en FFPE. Este ensayo se diseñó para detectar con mayor sensibilidad las mutaciones BRAF V600E y V600K (menos de un 5% de secuencias V600E y V600K, sobre un panel de secuencias de tipo nativo a partir de ADN extraído de un tejido tumoral en FFPE). Los análisis de secuenciación retrospectivos y bidireccionales realizados por el método Sanger en ensayos clínicos y preclínicos, han demostrado que el ensayo también detecta las mutaciones menos frecuentes BRAF V600D y V600E/K601E con menor sensibilidad. De las muestras procedentes de ensayos preclínicos y clínicos (n=876) que presentaron mutación positiva por el test THxIB BRAF y que posteriormente fueron secuenciadas utilizando el método de referencia, la especificidad del ensayo fue del 94%.

Eficacia clínica y seguridad

Melanoma no resecable o metastásico

• Dabrafenib en combinación con trametinib

Pacientes que no habían recibido un tratamiento previo

La eficacia y seguridad de trametinib (2 mg una vez al día) con dabrafenib (150 mg dos veces al día) en pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 se ha estudiado en dos ensayos fase III y un estudio fase I/II de soporte.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego que compara la combinación de dabrafenib y trametinib con dabrafenib y placebo en primera línea para pacientes con melanoma no resecable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV) con mutación BRAF V600. La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y la variable secundaria fue la supervivencia global (SG). Los pacientes se clasificaron por niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) (>vs ≤ del límite superior de la normalidad) y por tipo de mutación BRAF (V600E vs V600K).

Se aleatorizaron 423 pacientes en una relación 1:1, N=211, en el grupo de la combinación y N=212 en el grupo de dabrafenib. La mayoría de los sujetos fueron de raza caucásica (>99%) y varones (53%), con una edad media de 56 años (28% fueron ≥65 años). La mayoría se encontraban en un estadio IVM1c (67%) de la enfermedad. Al inicio, la mayoría tenían un LDH ≤ del límite superior normal (65%), un estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (72%) y con enfermedad visceral (73%). La mayoría tenían mutación BRAF V600E (85%). Los sujetos con metástasis cerebrales no se incluyeron en el ensayo.

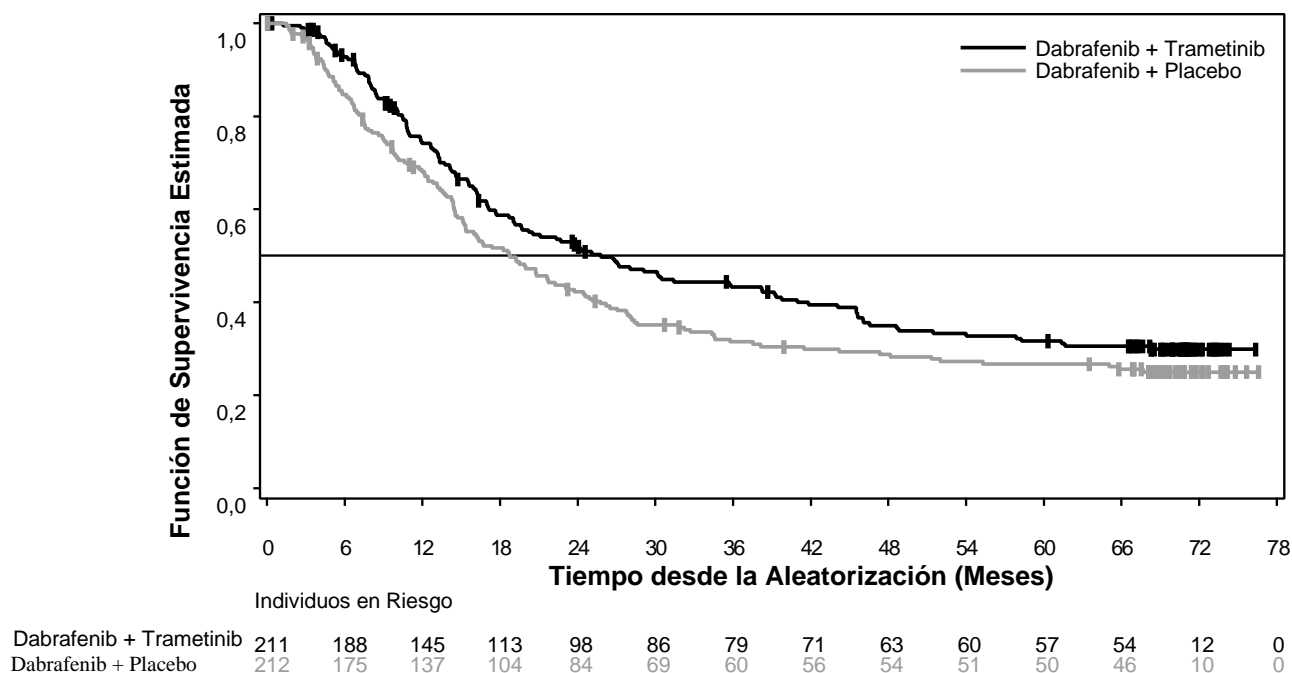
La mediana de la supervivencia global (SG) y las tasas de supervivencia estimadas a 1 año, 2 años, 3 años, 4 años y 5 años se muestran en la Tabla 6. A partir de un análisis de SG a los 5 años, la mediana de SG para el grupo de la combinación fue 7 meses más larga, aproximadamente, que para dabrafenib en monoterapia (25,8 meses frente a 18,7 meses) con tasas de supervivencia a 5 años del 32% para la combinación frente al 27% para dabrafenib en monoterapia (Tabla 6, Figura 1). La curva de Kaplan Meier de SG parece estabilizarse de los 3 a los 5 años (ver Figura 1). La tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 40% (IC 95%: 31,2-48,4) en el grupo de la combinación frente al 33% (IC 95%: 25,0-41,0) en el grupo de dabrafenib en monoterapia para pacientes que tenían un nivel normal de lactato deshidrogenasa al inicio del tratamiento, y del 16% (IC 95%: 8,4-26) en el grupo de la combinación frente al 14% (IC 95%: 6,8-23,1) en el grupo de dabrafenib en monoterapia para pacientes con un nivel elevado de lactato deshidrogenasa al inicio del tratamiento.

Tabla 6 Resultados de supervivencia global para el estudio MEK115306 (COMBI d)

	Análisis de SG (corte de datos: 12-Ene-2015)		Análisis de SG a 5 años (corte de datos: 10-Dic-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib+ Placebo (n=212)
Número de pacientes				
Muerte (evento), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Estimaciones de SG (meses)				
Mediana (IC 95%)	25,1 (19,2-NR)	18,7 (15,2-23,7)	25,8 (19,2-38,2)	18,7 (15,2-23,1)
Hazard ratio (IC 95%)	0,71 (0,55-0,92)		0,80 (0,63-1,01)	
Valor P	0,011		NA	
Estimación de supervivencia global, % (IC 95%)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + Placebo (n=212)	
A 1 año	74 (66,8-79,0)		68 (60,8-73,5)	
A 2 años	52 (44,7-58,6)		42 (35,4-48,9)	
A 3 años	43 (36,2-50,1)		31 (25,1-37,9)	
A 4 años	35 (28,2-41,8)		29 (22,7-35,2)	
A 5 años	32 (25,1-38,3)		27 (20,7-33,0)	

NR = valor no alcanzado, NA = No aplicable

Figura 1 Curvas Kaplan-Meier de Supervivencia Global del estudio MEK115306 (Población por intención de tratar (ITT))



Las mejoras para la variable primaria SLP se mantuvieron durante un período de 5 años en el grupo de la combinación comparado con dabrafenib en monoterapia. También se observaron mejoras en la tasa de respuesta global (TRG) y se observó una mayor duración de la respuesta (DdR) en el grupo de la combinación comparado con dabrafenib en monoterapia (tabla 7).

Tabla 7 Resultados de eficacia del estudio MEK115306 (COMBI-d)

Variable	Análisis primario (corte de datos: 26-ago-2013)		Análisis actualizado (corte de datos: 12-ene-2015)		Análisis a 5 años (corte de datos: 10-dic-2018)	
	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^a						
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
SLP mediana (meses) (IC 95%)	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 (8,1-12,8)	8,8 (5,9-9,3)
HR (Hazard Ratio) (IC 95%)	0,75 (0,57-0,99)		0,67 (0,53-0,84)		0,73 (0,59-0,91)	
Valor-P	0,035		<0,001 ^f		NA	
TRG^b % (IC 95%)	67 (59,9-73,0)	51 (44,5-58,4)	69 (61,8-74,8)	53 (46,3-60,2)	69 (62,5-75,4)	54 (46,8-60,6)
Diferencia TRG (IC 95%)	15 ^e (5,9-24,5)		15 ^e (6,0-24,5)			
Valor-P	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DdR^c mediana (meses) (IC 95%)	9,2 ^d (7,4-NR)	10,2 ^d (7,5-NR)	12,9 (9,4-19,5)	10,6 (9,1-13,8)	12,9 (9,3-18,4)	10,2 (8,3-13,8)

a – Supervivencia libre de progresión (valorado por el investigador)

b – Tasa de respuesta global (TRG) = Respuesta completa + Respuesta parcial

c – Duración de la respuesta (DdR)

d – En el momento de la notificación, la mayoría de las respuestas evaluadas por el investigador estaban en marcha ($\geq 59\%$)

e – diferencia de TRG calculada a partir de los resultados de TRG sin redondear

f – el análisis actualizado no se planificó previamente y el valor P no se ajustó para pruebas múltiples

NR = valor no alcanzado

NA = No aplicable

MEK116513 (COMBI-v):

MEK116513 es un estudio abierto fase III, aleatorizado, que compara la combinación de dabrafenib y trametinib con vemurafenib en monoterapia en pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. La variable primaria del estudio fue la SG con SLP, como variable secundaria. Los pacientes se clasificaron por niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) (>vs ≤ del límite superior normal) y por tipo de mutación BRAF (V600E vs V600K).

Se aleatorizaron 704 pacientes en una relación 1:1 tanto en el grupo de la combinación como en el grupo de vemurafenib. La mayoría de los sujetos fueron de raza caucásica (>96%) y varones (55%), con una edad media de 55 años (24% fueron ≥65 años). La mayoría se encontraban en un estadio IVM1c (61%) de la enfermedad. Al inicio, la mayoría tenían un LDH ≤ del límite superior normal (67%), un estado general ECOG de 0 (70%) y con enfermedad visceral (78%). La mayoría, 54% de los pacientes, tenían <3 enfermedades al inicio. La mayoría tenían mutación BRAF V600E (89%). Los sujetos con metástasis cerebrales no se incluyeron en el ensayo.

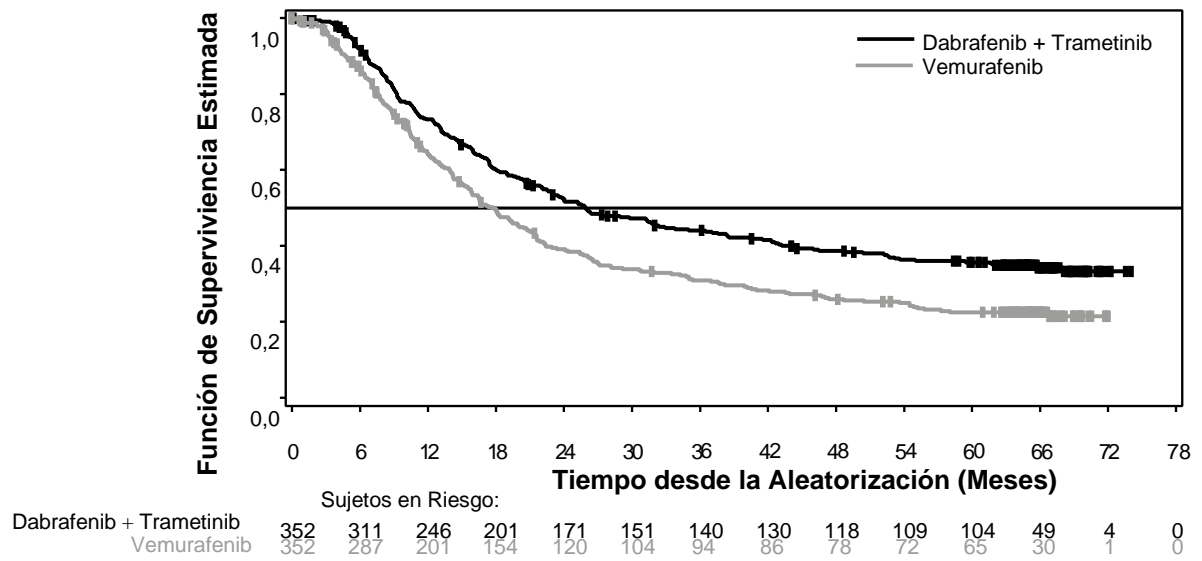
La mediana de SG y las tasas de supervivencia estimadas a 1 año, 2 años, 3 años, 4 años y 5 años se muestran en la Tabla 8. A partir de un análisis de SG a 5 años, la mediana de SG para el grupo de la combinación fue 8 meses más larga, aproximadamente, que la mediana de SG para vemurafenib en monoterapia (26,0 meses frente a 17,8 meses) con tasas de supervivencia a 5 años del 36% para la combinación frente al 23% para vemurafenib en monoterapia (Tabla 8, Figura 2). La curva de SG de Kaplan-Meier parece estabilizarse de los 3 a los 5 años (ver Figura 2). La tasa de supervivencia global a 5 años fue del 46% (IC 95%: 38,8-52,0) en el grupo de la combinación frente al 28% (IC 95%: 22,5-34,6) en el grupo de vemurafenib en monoterapia para pacientes que tenían un nivel normal de lactato deshidrogenasa al inicio del tratamiento, y del 16% (IC 95%: 9,3-23,3) en el grupo de la combinación frente al 10% (IC 95%: 5,1-17,4) en el grupo de vemurafenib en monoterapia para pacientes con un nivel elevado de lactato deshidrogenasa al inicio del tratamiento.

Tabla 8 Resultados de supervivencia global para el estudio MEK116513 (COMBI-v)

	Análisis de SG (corte de datos: 13-Mar-2015)		Análisis de SG a 5 años (corte de datos: 08-Oct-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Número de pacientes				
Muerte (evento), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Estimaciones de SG (meses)				
Mediana (IC 95%)	25,6 (22,6-NR)	18,0 (15,6-20,7)	26,0 (22,1-33,8)	17,8 (15,6-20,7)
Hazard ratio ajustado (IC 95%)	0,66 (0,53-0,81)		0,70 (0,58-0,84)	
Valor P	<0,001		NA	
Estimación de supervivencia global, % (IC 95%)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
A 1 año	72 (67-77)		65 (59-70)	
A 2 años	53 (47,1-57,8)		39 (33,8-44,5)	
A 3 años	44 (38,8-49,4)		31 (25,9-36,2)	
A 4 años	39 (33,4-44,0)		26 (21,3-31,0)	
A 5 años	36 (30,5-40,9)		23 (18,1-27,4)	

NR = valor no alcanzado, NA = No aplicable

Figura 2 Curvas de supervivencia global de Kaplan-Meier para el estudio MEK116513



Las mejoras en la variable secundaria SLP se mantuvieron durante un período de 5 años en el grupo de la combinación comparado con vemurafenib en monoterapia. También se observaron mejoras en la TRG y se observó una mayor DdR en el grupo de la combinación comparado con vemurafenib en monoterapia (Tabla 9).

Tabla 9 Resultados de eficacia del estudio MEK116513 (COMBI-v)

Variable	Análisis primario (corte de datos: 17-abr-2014)		Análisis a 5 años (corte de datos: 08-oct-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
SLP^a				
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
SLP mediana (meses) (IC 95%)	11,4 (9,9-14,9)	7,3 (5,8-7,8)	12,1 (9,7-14,7)	7,3 (6,0-8,1)
HR (Hazard Ratio) (IC 95%)	0,56 (0,46-0,69)		0,62 (0,52-0,74)	
Valor-P	<0,001		NA	
TRG^b % (IC 95%)	64 (59,1-69,4)	51 (46,1-56,8)	67 (62,2-72,2)	53 (47,2-57,9)
Diferencia TRG (IC 95%)	13 (5,7-20,2)		NA	
Valor-P	0,0005		NA	
DdR^c mediana (meses) (IC 95%)	13,8 ^d (11,0-NR)	7,5 ^d (7,3-9,3)	13,8 (11,3-18,6)	8,5 (7,4-9,3)

a – Supervivencia libre de progresión (valorado por el investigador)

b – Tasa de respuesta global = Respuesta completa + Respuesta parcial

c – Duración de la respuesta

d – Estaba en marcha en el momento de recogida de la mayoría de las respuestas evaluadas por el investigador (59% de dabrafenib+trametinib y 42% de vemurafenib)

NR = valor no alcanzado

NA = No aplicable

Tratamiento previo con un inhibidor BRAF

Hay pocos datos de pacientes que tomaran la combinación de dabrafenib con trametinib que hayan progresado con un inhibidor BRAF previo.

La Parte B del estudio BRF113220 (incluida la cohorte de 26 pacientes que progresaron con un inhibidor BRAF). La combinación de 2 mg de trametinib una vez al día y 150 mg de dabrafenib dos veces al día demostró actividad clínica limitada en pacientes que habían progresado con un inhibidor BRAF. La evaluación del investigador confirmó la tasa de respuesta del 15% (IC 95%: 4,4-34,9) y la SLP fue de 3,6 meses (IC 95%: 1,9-5,2). Se vieron resultados similares en 45 pacientes que pasaron de dabrafenib en monoterapia a la combinación 2 mg de trametinib una vez al día y 150 mg de dabrafenib dos veces al día en la Parte C del estudio. En estos pacientes un 13% (IC 95%: 5,0-27,0) confirmó la tasa de respuesta con un SLP mediana de 3,6 meses (IC 95%: 2-4).

Pacientes con metástasis cerebrales

La eficacia y seguridad de dabrafenib en combinación con trametinib en pacientes con melanoma con mutación BRAF positiva que tienen metástasis cerebrales se estudió en un ensayo fase II multicéntrico, abierto no aleatorizado (estudio COMBI-MB). Se reclutaron un total de 125 pacientes en cuatro cohortes:

- Cohorte A: pacientes con melanoma BRAF V600E mutado con metástasis cerebral asintomática sin terapia local previa dirigida al cerebro y un estado general ECOG de 0 ó 1.
- Cohorte B: pacientes con melanoma BRAF V600E mutado con metástasis cerebral asintomática con terapia local previa dirigida al cerebro y un estado general ECOG de 0 ó 1.
- Cohorte C: pacientes con melanoma BRAF V600D/K/R mutado con metástasis cerebral asintomática, con o sin terapia local previa dirigida al cerebro y un estado general ECOG de 0 ó 1.
- Cohorte D: pacientes con melanoma BRAF V600D/E/K/R mutado con metástasis cerebral sintomática, con o sin terapia local previa dirigida al cerebro y un estado general ECOG 0, 1 o 2.

La variable primaria del estudio fue la respuesta intracraneal en la Cohorte A, definida como el porcentaje de pacientes con una respuesta intracraneal confirmada evaluada por el investigador empleando la versión 1.1 de los “Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos” (RECIST por sus siglas en inglés) modificada. La respuesta intracraneal evaluada por el investigador en las Cohortes B, C y D fueron las variables secundarias del estudio. Debido al tamaño de muestra pequeño reflejado por un IC 95% amplio, los resultados en las Cohortes B, C y D deben interpretarse con precaución. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10 Datos de eficacia del estudio COMBI-MB evaluados por el investigador

Variables/ evaluación	Población con todos los pacientes tratados			
	Cohorte A N=76	Cohorte B N=16	Cohorte C N=16	Cohorte D N=17
Tasa de respuesta intracraneal, % (95 % IC)				
	59% (47,3-70,4)	56% (29,9-80,2)	44% (19,8-70,1)	59% (32,9-81,6)
Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC 95%)				
	6,5 (4,9-8,6)	7,3 (3,6-12,6)	8,3 (1,3-15,0)	4,5 (2,8-5,9)
Tasa de respuesta global, % (IC 95%)				
	59% (47,3-70,4)	56% (29,9-80,2)	44% (19,8-70,1)	65% (38,3-85,8)
Supervivencia libre de enfermedad, mediana, meses (IC 95%)				
	5,7 (5,3-7,3)	7,2 (4,7-14,6)	3,7 (1,7-6,5)	5,5 (3,7-11,6)
Supervivencia Global, mediana, meses (IC 95%)				
	10,8 (8,7-17,9)	24,3 (7,9-NR)	10,1 (4,6-17,6)	11,5 (6,8-22,4)

IC = Intervalo de confianza

NR = valor no alcanzado

- Dabrafenib en monoterapia

La eficacia de dabrafenib en el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico o irresecable con mutación BRAF V600 positiva, fue evaluada en 3 ensayos clínicos (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], y BRF113710 [BREAK-2]) que incluyeron pacientes con mutaciones BRAF V600E y/o V600K.

En número total de sujetos incluidos en estos ensayos clínicos fue de 402 sujetos con mutación BRAF V600E y 49 sujetos con mutación BRAF V600K. Los pacientes con melanoma provocado por mutaciones BRAF diferentes a V600E fueron excluidos del ensayo clínico confirmatorio y en relación a los pacientes con mutación V600K en ensayos clínicos de un solo grupo, la actividad parece ser menor en estos tumores que en tumores V600E.

No se dispone de datos de pacientes que tuviesen melanoma con mutaciones BRAF V600 diferentes a V600E y V600K. No se ha investigado la eficacia de dabrafenib en sujetos previamente tratados con un inhibidor de tirosina quinasa.

Pacientes no tratados previamente (resultados del estudio fase III [BREAK-3])

La eficacia y seguridad de dabrafenib fue evaluada en un estudio fase III aleatorizado, abierto, donde se comparaba dabrafenib frente a dacarbazina (DTIC) en pacientes con melanoma avanzado (Estadio III no resecable) o metastásico (Estadio IV) con mutación BRAF V600E positiva, no tratados previamente. Los pacientes con melanoma provocado por mutaciones BRAF distintas a V600E fueron excluidos.

La variable primaria de este estudio fue evaluar la eficacia de dabrafenib frente a DTIC con respecto a la SLP mediante la evaluación del investigador. A los pacientes del grupo de DTIC, tras confirmación de progresión inicial de enfermedad mediante radiografía independiente, se les permitió cambiar de grupo para recibir tratamiento con dabrafenib. Las características basales entre ambos grupos de tratamiento fueron equilibradas. El 60% de los pacientes eran varones y el 99,6% eran caucásicos. La mediana de la edad fue de 52 años, con un 21% de pacientes ≥ 65 años, el 98,4% con estado general ECOG de 0 ó 1, y el 97% de los pacientes presentaban enfermedad metastásica.

En el análisis pre-específico con fecha de corte de datos 19 de diciembre de 2011, se alcanzó una mejora significativa en la variable primaria SLP (HR=0,30; IC 95% 0,18 - 0,51; $p < 0,0001$). En la Tabla 11 se presenta un resumen de los resultados de eficacia procedentes del análisis primario y de los análisis post-hoc con un seguimiento adicional de 6 meses. Los datos de SG de un análisis post-hoc posterior se muestran en la Figura 3.

Tabla 11 Eficacia en pacientes no tratados previamente (Estudio BREAK-3, 25 Junio 2012)

	Resultados a 19 de diciembre 2011		Resultados a 25 de junio de 2012	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
Supervivencia Libre de Progresión				
Mediana, meses (IC 95%)	5,1 (4,9-6,9)	2,7 (1,5-3,2)	6,9 (5,2-9,0)	2,7 (1,5-3,2)
HR (IC 95%)	0,30 (0,18-0,51) P<0.0001		0,37 (0,24-0,58) P<0.0001	
Respuesta global^a				
% (IC 95%)	53 (45,5-60,3)	19 (10,2-30,9)	59 (51,4-66,0)	24 (14-36,2)
Duración de la respuesta				
Mediana, meses (IC 95%)	N=99 5,6 (4,8-NR)	N=12 NR (5,0-NR)	N=110 8,0 (6,6-11,5)	N=15 7,6 (5,0-9,7)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; DTIC: dacarbazina; HR: hazard ratio; NR: valor no alcanzado.

a Definida como respuesta completa confirmada + respuesta parcial.

A fecha de corte del 25 de Junio 2012, treinta y cinco sujetos (55,6%) de los 63 aleatorizados para recibir DTIC cambiaron de grupo para recibir dabrafenib. El 63% de los sujetos aleatorizados para recibir dabrafenib y el 79% de los sujetos aleatorizados para recibir DTIC, progresaron o murieron. La mediana de la SLP después de cambiar de grupo de tratamiento fue de 4,4 meses.

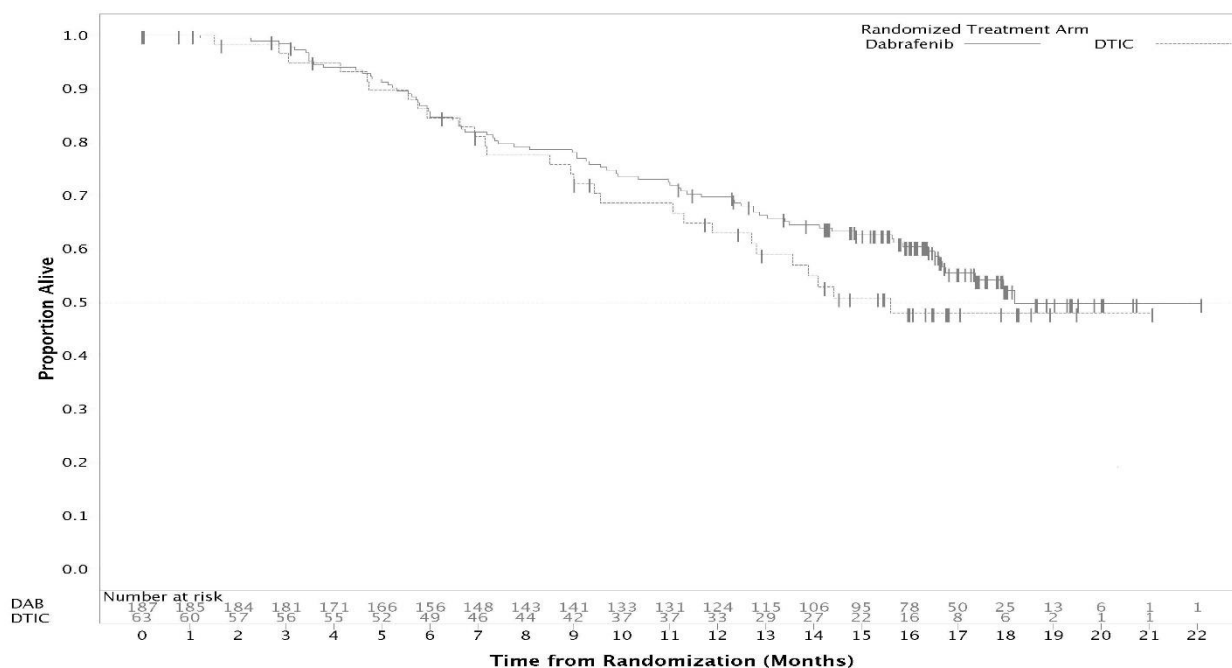
Tabla 12 Datos de supervivencia procedentes del análisis primario y análisis post-hoc.

Fecha de corte	Tratamiento	Número de muertes (%)	Hazard Ratio (IC 95%)
19 de diciembre 2011	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25-1,48) (a)
	dabrafenib	21 (11%)	
25 de junio de 2012	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44-1,29) (a)
	dabrafenib	55 (29%)	
18 de diciembre de 2012	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48-1,21) (a)
	dabrafenib	78 (42%)	

(a) Los pacientes no fueron censurados cuando se realizó el cruce

Los datos de SG procedentes de un análisis post-hoc basado en los datos de corte de fecha 18 de diciembre de 2012, mostraron una tasa de SG del 63% y el 70% para DTIC y dabrafenib respectivamente.

Figura 3 Curvas Kaplan-Meier de Supervivencia global (BREAK-3) (18 Diciembre 2012)



Pacientes con metástasis cerebrales (Resultados del estudio fase II [BREAK-MB])

El estudio BREAK-MB es un estudio fase II, abierto, multicéntrico, de 2 cohortes, diseñado para evaluar la respuesta intracraneal de dabrafenib en sujetos con melanoma metastático en el cerebro (Estadio IV) y con confirmación histológica de mutación BRAF positiva (V600E o V600K). Los sujetos fueron reclutados en la Cohorte A (sujetos que no habían recibido tratamiento local previo para metástasis cerebral) o en la Cohorte B (sujetos que habían recibido tratamiento local previo para metástasis cerebral).

La variable primaria del estudio fue la tasa de respuesta global intracraneal (OIRR) en la población de pacientes con mutación V600E, según la evaluación de los investigadores. En la Tabla 13 se muestran los resultados según la evaluación del investigador de la OIRR confirmada y otros resultados de eficacia.

Tabla 13 Datos de la eficacia en pacientes con metástasis cerebrales (Estudio BREAK-MB)

	Población de sujetos tratados			
	BRAF V600E (Primaria)		BRAF V600K	
	Cohorte A N=74	Cohorte B N=65	Cohorte A N=15	Cohorte B N=18
Tasa de respuesta global intracraneal, % (IC 95%)^a				
	39% (28,0-51,2) P<0,001 ^b	31% (19,9-43,4) P<0,001 ^b	7% (0,2-31,9)	22% (6,4-47,6)
Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC 95%)				
	N=29 4,6 (2,8-NR)	N=20 6,5 (4,6-6,5)	N=1 2,9 (NR-NR)	N=4 3,8 (NR-NR)
Respuesta global, % (IC 95 %)^a				
	38% (26,8-49,9)	31% (19,9-43,4)	0 (0-21,8)	28% (9,7-53,5)
Duración de la respuesta, mediana, meses (IC 95%)				
	N=28 5,1 (3,7-NR)	N=20 4,6 (4,6-6,5)	NA	N=5 3,1 (2,8-NR)
Supervivencia libre de progresión, mediana, meses (IC 95%)				
	3,7 (3,6-5,0)	3,8 (3,6-5,5)	1,9 (0,7-3,7)	3,6 (1,8-5,2)
Supervivencia global, mediana, meses (IC 95%)				
Mediana, meses	7,6 (5,9-NR)	7,2 (5,9-NR)	3,7 (1,6-5,2)	5,0 (3,5-NR)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NR: valor no alcanzado; NA: no aplicable

a Respuesta confirmada.

b Este estudio fue diseñado para apoyar o rechazar la hipótesis nula de OIRR $\leq 10\%$ (basada en resultados históricos) a favor de la hipótesis alternativa de OIRR $\geq 30\%$ en sujetos con mutación BRAF V600E positiva

Pacientes que no fueron tratados previamente o que progresaron a una tratamiento sistémico previo (Resultados del estudio fase II [BREAK-2])

El estudio BRF113710 (BREAK-2) fue un estudio multicéntrico, de un solo grupo, donde se reclutaron 92 sujetos con melanoma metastásico (Estadio IV) con mutación BRAF V600E o V600K confirmada.

La evaluación del investigador confirmó una tasa de respuesta del 59% (IC 95%: 48,2-70,3) en pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600E (n=76) y la mediana de DdR fue de 5,2 meses (IC 95%: 3,9-no calculada) en base a la mediana del periodo de seguimiento de 6,5 meses. En pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600K (n=16), la tasa de respuesta fue del 13% (IC 95%: 0,0-28,7), con una mediana de DdR de 5,3 meses (IC 95%: 3,7-6,8). A pesar de que los resultados son limitados debido al pequeño número de pacientes, la mediana de la SG parece ser consistente con los datos de pacientes con tumores BRAF V600E positivos.

Tratamiento adyuvante de melanoma en Estadio III

BRF115532 (COMBI-AD)

La eficacia y la seguridad de dabrafenib en combinación con trametinib se estudiaron en un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con control placebo en pacientes con melanoma cutáneo en Estadio III (Estadio IIIA [metástasis en ganglio linfático > 1mm], IIIB o IIIC) con mutación BRAF V600 E/K tras una resección completa.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir o el tratamiento combinado (dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día) o dos placebos durante un periodo de 12 meses. Para el reclutamiento se requería una resección completa del melanoma con una linfadenectomía completa en las 12 semanas previas a la aleatorización. No se permitió ningún tratamiento anticancerígeno sistémico previo, incluyendo radioterapia. Sí fueron candidatos elegibles los pacientes con antecedentes de malignidad libres de enfermedad durante al menos 5 años. No se seleccionaron pacientes que presentaban malignidad con mutaciones activadoras de RAS confirmadas. Los pacientes se estratificaron según el estado mutacional BRAF (V600E frente a V600K) y el estadio de la enfermedad previo a la cirugía de acuerdo con la séptima edición del sistema de estadificación del melanoma por el American Joint Committee of Cancer (AJCC) (según sub-estadio del Estadio III, indicando diferentes niveles de afectación de los nódulos linfáticos y de ulceración y tamaño de los tumores primarios). La variable primaria 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 muerte por cualquier causa. La evaluación radiológica del tumor se realizó cada 3 meses durante los dos primeros años y posteriormente cada 6 meses hasta que se observase la primera recaída. Las variables secundarias incluyen supervivencia global (SG, variable secundaria principal), tiempo libre de recaída (TLR) y supervivencia libre de metástasis distante (SLMD).

Se aleatorizaron un total de 870 pacientes en los grupos de combinación (n = 438) y de placebo (n = 432). La mayoría de los pacientes fueron caucásicos (99%) y varones (55%), con una mediana de edad de 51 años (18% \geq 65 años). El estudio incluyó pacientes con todos los subestadios del Estadio III de la enfermedad antes de la resección; el 18% de estos pacientes tenían afectación de los nódulos linfáticos sólo identificable mediante microscopio y sin ulceración del tumor primario. La mayoría de los pacientes tenían una mutación BRAF V600E (91%). En el momento del análisis primario, la mediana de duración del seguimiento (tiempo desde la aleatorización hasta el último contacto o muerte) fue 2,83 años en el grupo con la combinación de dabrafenib y trametinib y 2,75 años en el grupo con placebo.

Los resultados del análisis primario de SLR se muestran en la Tabla 14. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa para el resultado de la variable primaria SLR entre los dos grupos del tratamiento, con una mediana de SLR de 16,6 meses para el grupo con placebo y aún no alcanzada para el grupo de la combinación (HR: 0,47; intervalo de confianza 95%: (0,39-0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). El beneficio de SLR observado se demostró de forma consistente en todos los subgrupos de pacientes incluyendo edad, sexo y raza. Los resultados también fueron consistentes a lo largo de los factores de estratificación para el estadio de la enfermedad y del tipo de mutación BRAF V600.

Tabla 14 Resultados de SLR evaluada por el investigador en el estudio BRF115532 (análisis primario COMBI-AD)

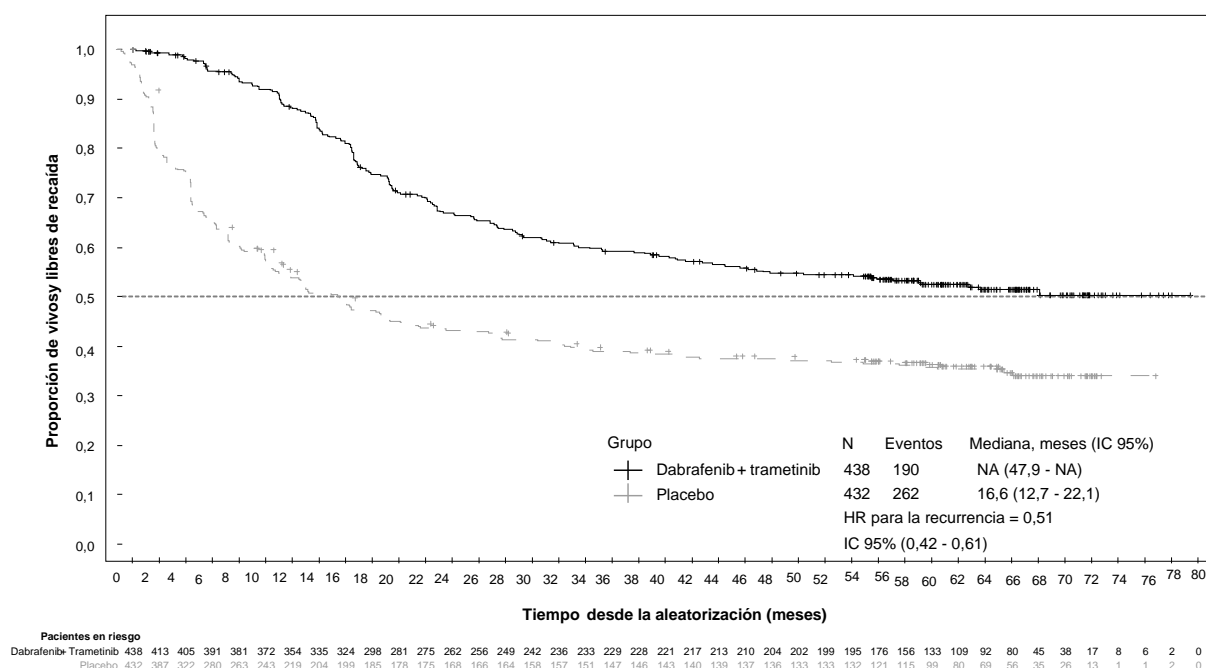
Parámetro SLR	Dabrafenib + Trametinib N = 438	Placebo N = 432
Número de acontecimientos, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recurrencia	163 (37%)	247 (57%)
Recaída con metástasis distante	103 (24%)	133 (31%)
Muerte	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana(meses)	NE	16,6
(IC 95%)	(44,5-NE)	(12,7-22,1)
Hazard ratio ^[1]		0,47
(IC 95%)		(0,39-0,58)
Valor-p ^[2]		1,53×10 ⁻¹⁴
Tasa año 1 (IC 95%)	0,88 (0,85-0,91)	0,56 (0,51-0,61)
Tasa año 2 (IC 95%)	0,67 (0,63-0,72)	0,44 (0,40-0,49)
Tasa año 3 (IC 95%)	0,58 (0,54-0,64)	0,39 (0,35-0,44)

[1] Hazard ratio obtenido del modelo estratificado de Pike.

[2] Valor-p obtenido de la prueba log-rank bilateral estratificada (los factores de estratificación fueron el estadio de la enfermedad: IIIA vs IIIB vs IIIC y tipo de mutación BRAF V600: V600E vs V600K)
NE = no estimado

Según los datos actualizados con un seguimiento adicional de 29 meses en comparación con el análisis primario (seguimiento mínimo de 59 meses), el beneficio del SLR se mantuvo con un HR estimado de 0,51 (IC 95%: 0,42-0,61) (Figura 4). La tasa de SLR a los 5 años fue del 52% (IC 95%: 48-58) en el grupo de la combinación en comparación con el 36% (IC 95%: 32-41) en el grupo de placebo.

Figura 4 Curvas de Kaplan-Meier SLR para el estudio BRF115532 (población ITT, resultados actualizados)



Según los 153 eventos de SG (60 [14%] en el grupo de la combinación y 93 [22%] en el grupo con placebo) correspondientes a un 26% del total de 597 casos, el hazard ratio estimado para la SG fue 0,57 (IC de 95%: 0,42-0,79; p = 0,0006). Estos resultados no cumplían con los límites preestablecidos para afirmar significancia estadística en el primer análisis interino de SG (HR = 0,50; p = 0,000019). La supervivencia estimada en el primer y segundo año después de la aleatorización fue de 97% y 91% en el grupo de la combinación y 94% y 83% en el grupo placebo respectivamente.

Cáncer de pulmón no microcítico

Estudio BRF113928

La eficacia y seguridad de dabrafenib en combinación con trametinib se evaluó en un estudio en fase II, con tres cohortes, multicéntrico, no aleatorizado y abierto en el que se reclutaron pacientes con CPNM con mutación BRAF V600E en estadio IV. La variable primaria fue la TRG empleando RECIST 1.1 evaluado por el investigador. Las variables secundarias incluían la DdR, SLP, SG, seguridad y farmacocinética poblacional. La TRG, DdR y SLP fueron también evaluadas por un Comité de Revisión Independiente (CRI) como un análisis de sensibilidad.

Las cohortes se reclutaron de modo secuencial:

- Cohorte A: monoterapia (dabrafenib 150 mg dos veces al día) con 84 pacientes reclutados. 78 pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo para sus metástasis.
- Cohorte B: tratamiento en combinación (dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día) con 59 pacientes reclutados. 57 pacientes habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento sistémico previo para sus metástasis. 2 pacientes no habían recibido tratamiento sistémico previo y se incluyeron en el análisis para pacientes reclutados en la Cohorte C.
- Cohorte C: tratamiento en combinación (dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día) con 34 pacientes. Todos los pacientes recibieron la medicación del estudio como tratamiento en primera línea para la enfermedad metastásica.

La mayoría de los pacientes entre el total de los 93 que se reclutaron en las cohortes B y C con tratamiento en combinación, eran de raza caucásica (>90%), con un porcentaje similar de mujeres frente a hombres (54% frente a 46%) y una mediana de edad de 64 años en pacientes en segunda línea o superior, y de 68 años en pacientes en primera línea. La mayoría de los pacientes reclutados en las cohortes con tratamiento en combinación (94%) presentaban un estado general ECOG de 0 o 1. 26 pacientes (28%) no habían fumado nunca. La mayoría de los pacientes presentaba una histología no escamosa. En la población previamente tratada, 38 pacientes (67%) habían recibido una línea de tratamiento anticancerígeno sistémico para enfermedad metastásica.

En el momento del análisis primario, la variable primaria TRG evaluada por el investigador, en la población tratada en primera línea fue 61,1% (IC del 95%, 43,5%, 76,9%) y en la población tratada de forma previa fue 66,7% (IC del 95%, 52,9%, 78,6%). Estos resultados eran estadísticamente significativos para rechazar la hipótesis nula de que la TRG de dabrafenib en combinación con trametinib para esta población con CPNM era inferior o igual al 30%. Los resultados de TRG evaluados por el CRI fueron consistentes con la evaluación realizada por el investigador. La eficacia de la combinación con trametinib fue superior cuando se comparó de forma indirecta con dabrafenib en monoterapia en la cohorte A. El análisis final de eficacia realizado 5 años después de la primera dosis del último paciente es presentado en la tabla 15.

Tabla 15 Resumen de la eficacia en las cohortes con tratamiento en combinación basada en la evaluación realizada por el investigador y una revisión radiológica independiente

Variable	Análisis	Combinación 1ª línea N = 36 ¹	Combinación 2ª línea plus N = 57 ¹
Respuesta confirmada global n (%) (IC del 95%)	Por investigador	23 (63,9%) (46,2-79,2)	39 (68,4%) (54,8-80,1)
	Por CRI	23 (63,9%) (46,2-79,2)	36 (63,2%) (49,3-75,6)
Mediana de DdR meses (IC del 95%)	Por investigador	10,2 (8,3-15,2)	9,8 (6,9-18,3)
	Por CRI	15,2 (7,8-23,5)	12,6 (5,8-26,2)
Mediana de SLP meses (IC del 95%)	Por investigador	10,8 (7,0-14,5)	10,2 (6,9-16,7)
	By CRI	14,6 (7,0-22,1)	8,6 (5,2-16,8)
Mediana de SG Meses (IC del 95%)	-	17,3 (12,3-40,2)	18,2 (14,3-28,6)

¹ Corte de datos: 7 de enero de 2021

Prolongación del intervalo QT

El peor caso de prolongación del intervalo QTc fue >60 milisegundos (mseg), que fue observado en el 3% de los sujetos tratados con dabrafenib (un caso >500 mseg integrado en la población de seguridad). En el estudio fase III de MEK115306 no hubo ningún paciente tratado con trametinib en combinación con dabrafenib con el peor caso de prolongación del intervalo QTcB >500 mseg; el 1% (3/209) de los pacientes, aumentó el intervalo QTcB en más de 60 mseg respecto al inicio. En el estudio fase III MEK116513, cuatro pacientes (1%) tratados con trametinib en combinación con dabrafenib, tuvo un aumento del intervalo QTcB de Grado 3 (>500 mseg). Dos de estos pacientes que tuvieron un aumento del intervalo QTcB de Grado 3 (>500 mseg) también presentaron un incremento de >60 mseg respecto al inicio.

El efecto potencial de dabrafenib sobre la prolongación del intervalo QT fue evaluado en un estudio específico de dosis múltiple. Una dosis supraterapéutica de 300 mg de dabrafenib dos veces al día fue administrada a 32 sujetos con tumores BRAF V600E positivos. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de dabrafenib o sus metabolitos en el intervalo QTc.

Otros estudios - análisis del manejo de la pirexia

Estudio CPDR001F2301 (COMBI-i) y estudio CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

La pirexia se observa en pacientes tratados con terapia combinada de dabrafenib y trametinib. Según los estudios de registro inicial para la terapia combinada en el contexto del melanoma irresecable o metastásico (COMBI-d y COMBI-v; N total = 559) y en el contexto del tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-AD, N = 435) se recomendaba interrumpir solo dabrafenib en caso de pirexia (fiebre $\geq 38,5^{\circ}$ C). En base a dos estudios posteriores en el contexto del melanoma irresecable o metastásico (brazo de control COMBI-i, N = 264) y en el tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-Aplus, N = 552), se recomienda la interrupción de ambos medicamentos cuando la temperatura del paciente sea $\geq 38^{\circ}$ C (COMBI-Aplus), o cuando aparezca el primer síntoma de pirexia (COMBI-i; COMBI-Aplus para pirexia recurrente). En comparación con COMBI-d, COMBI-v y COMBI-AD, en los estudios COMBI-i y COMBI-Aplus hubo una menor incidencia de pirexia de grado 3/4, de pirexia con complicaciones, de hospitalización debido a efectos adversos de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés) relacionados con pirexia grave, del tiempo invertido en AESI relacionados con la pirexia y de la interrupción permanente del tratamiento con ambos medicamentos debido a AESI relacionados con la pirexia (este último sólo en el contexto de adyuvancia). El estudio COMBI-Aplus cumplió su variable primaria con una tasa combinada del 8,0% (IC 95%: 5,9-10,6) de pirexia de grado 3/4, hospitalización por pirexia o interrupción permanente del tratamiento debido a pirexia en comparación con el 20,0% (IC 95%: 16,3-24,1) del control histórico (COMBI-AD).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con dabrafenib en uno o más grupos de la población pediátrica en melanoma y tumores sólidos malignos (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Dabrafenib se absorbe por vía oral con una mediana de tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática de 2 horas tras la administración de una dosis. La biodisponibilidad media absoluta de dabrafenib por vía oral es del 95% (IC 90%: 81; 110%). La exposición a dabrafenib (C_{\max} y AUC) se incrementó de forma proporcional a la dosis entre 12 y 300 mg tras la administración de una única dosis, pero este incremento fue menor que el incremento proporcional de la dosis, tras la administración de dosis repetidas dos veces al día. Se observó una disminución de la exposición a dosis repetidas, probablemente debida a la inducción de su propio metabolismo. La tasa de acumulación media, AUC Día 18/ Día 1, fue de 0,73. Tras la administración de 150 mg dos veces al día, la media geométrica de la C_{\max} , AUC_(0- τ) y la concentración antes de la dosis (C_{τ}) fue de 1.478 ng/ml, 4.341 ng*hr/ml y 26 ng/ml, respectivamente.

La administración de dabrafenib con alimentos reduce la biodisponibilidad (C_{\max} y AUC disminuye un 51% y 31% respectivamente) y retrasa la absorción de las cápsulas de dabrafenib al compararlo con la administración en ayunas.

Distribución

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

Biotransformación

El metabolismo de dabrafenib está mediado principalmente por CYP2C8 y CYP3A4, para formar hidroxidabrafenib, el cual es oxidado posteriormente vía CYP3A4 para formar carboxidabrafenib. El carboxidabrafenib puede ser descarboxilado mediante un proceso no enzimático para formar desmetildabrafenib. El carboxidabrafenib se excreta por la bilis y la orina. El desmetildabrafenib se puede formar también en el intestino y ser reabsorbido. El desmetildabrafenib se metaboliza mediante CYP3A4 en metabolitos oxidativos. La vida media terminal de hidroxidabrafenib es paralela a la del fármaco original con una vida media de 10 horas, mientras que los metabolitos carboxidabrafenib y desmetildabrafenib presentan vidas medias más largas (21-22 horas). Tras la administración de dosis repetidas, la media de metabolitos con respecto a los ratios del AUC del fármaco original fueron 0,9; 11 y 0,7 para hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib y desmetildabrafenib, respectivamente. En base a la exposición, a la potencia relativa y a las propiedades farmacocinéticas, es probable que tanto hidroxidabrafenib como desmetildabrafenib contribuyan a la actividad clínica de dabrafenib, mientras que es poco probable que la actividad de carboxidabrafenib sea significativa.

Evaluación *in vitro* del potencial de interacción entre medicamentos

Dabrafenib es un sustrato de la glicoproteína-P humana (Pgp) y de la BCRP humana *in vitro*. Sin embargo, estos transportadores tienen un impacto mínimo en la biodisponibilidad y eliminación de dabrafenib administrado por vía oral, y el riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con inhibidores de la Pgp o con BCRP es bajo. No se ha demostrado que ni dabrafenib ni sus 3 principales metabolitos sean inhibidores de la Pgp *in vitro*.

Aunque dabrafenib y sus metabolitos, hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib y desmetildabrafenib, son inhibidores del transportador de aniones orgánicos humanos (OAT, por sus siglas en inglés) 1 y OAT3 *in vitro*, se ha encontrado que dabrafenib y su metabolito desmetilado son inhibidores del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) *in vitro*. El riesgo de interacciones entre medicamentos con estos transportadores es mínimo basado en la exposición clínica de dabrafenib y sus metabolitos.

Eliminación

La semivida terminal de dabrafenib tras la administración intravenosa de una única microdosis es de 2,6 horas. La vida media terminal de dabrafenib tras la administración oral de una dosis única es de 8 horas debido a la absorción limitada durante la eliminación (fenómeno farmacocinético de flip-flop). El aclaramiento plasmático tras la administración intravenosa es de 12 l/h.

Después de una dosis oral, la principal ruta de eliminación de dabrafenib es metabólica, mediada vía CYP3A4 y CYP2C8. Los productos de degradación relacionados con dabrafenib se excretan principalmente a través de las heces. El 71% de la dosis se recupera en las heces y el 23% de la dosis se recuperó en orina en forma de metabolitos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que niveles ligeramente elevados de bilirrubina y/o AST (según la clasificación del National Cancer Institute [NCI]) no afectaron significativamente al aclaramiento de dabrafenib cuando se administra por vía oral. Además, la insuficiencia hepática leve, definida según los niveles de bilirrubina y AST, no provocó un efecto significativo en la concentración de metabolitos de dabrafenib en plasma. No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Debido a que el metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación de dabrafenib y sus metabolitos, la administración de dabrafenib se debe realizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la insuficiencia renal leve no afecta al aclaramiento de dabrafenib cuando se administra por vía oral. Aunque los datos en insuficiencia renal moderada son limitados, estos pueden indicar que no existe un efecto clínico relevante. No hay datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético poblacional, la edad no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de dabrafenib. Tener una edad superior a 75 años, es un indicador significativo de las concentraciones plasmáticas de carboxidabrafenib y desmetildabrafenib, con exposiciones mayores del 40% en sujetos ≥ 75 años, en comparación con sujetos < 75 años.

Peso corporal y género

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, se determinó que el género y el peso influyen el aclaramiento de dabrafenib cuando se administra por vía oral. El peso también impactó sobre el volumen de distribución y la distribución del aclaramiento de dabrafenib cuando se administra por vía oral. Estas diferencias farmacocinéticas no fueron consideradas clínicamente relevantes.

Raza

El análisis de farmacocinética poblacional no mostró diferencias significativas en la farmacocinética de dabrafenib entre pacientes de raza asiática y caucásica. Los datos que hay son insuficientes para evaluar el posible efecto de otras razas en la farmacocinética de dabrafenib.

Población pediátrica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con dabrafenib. Los test *in vitro* realizados en bacterias y cultivos celulares de mamíferos y el ensayo *in vivo* en micronúcleos de roedores, mostraron que dabrafenib no fue mutagénico o clastogénico.

En los estudios combinados de fertilidad femenina, estudios en embriones tempranos y de desarrollo embriofetal en ratas, el número de cuerpos lúteos en el ovario se redujo en las hembras preñadas a dosis de 300 mg/Kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en humanos en relación con el AUC), pero no hubo efectos en el ciclo estral, en el apareamiento, ni en los índices de fertilidad. Con dosis de 300 mg/Kg/día se observó toxicidad en el desarrollo incluyendo muerte embrionaria, defectos en el septo ventricular y variación en la forma del timo, y a dosis ≥ 20 mg/Kg/día ($\geq 0,5$ veces la exposición clínica en humanos en relación con el AUC) se observó retraso en el desarrollo esquelético y reducción de peso corporal fetal.

No se han realizado estudios de fertilidad en machos con dabrafenib. Sin embargo, en estudios a dosis repetidas en ratas y perros, se observó degeneración/depleción testicular ($\geq 0,2$ veces la exposición clínica en humanos en relación al AUC). Los cambios testiculares en ratas y perros siguieron presentes durante un periodo de recuperación de 4 semanas (ver sección 4.6).

En perros, se observaron efectos cardiovasculares, incluyendo degeneración/necrosis de la arteria coronaria y/o hemorragia, hipertrofia/hemorragia de la válvula aurículo-ventricular cardiaca y proliferación fibrovascular auricular (≥ 2 veces la exposición clínica en relación con el AUC). En ratones se observó inflamación focal arterial/perivascular en varios tejidos, y en ratas se observó un incremento de la incidencia de la degeneración arterial hepática y degeneración espontánea de cardiomiocitos con inflamación (cardiomiopatía espontánea) ($\geq 0,5$ y $0,6$ veces la exposición clínica en ratas y ratones, respectivamente). En ratones se observaron efectos hepáticos, incluyendo necrosis hepatocelular e inflamación ($\geq 0,6$ veces la exposición clínica). En algunos perros se observó inflamación bronco-alveolar en los pulmones a dosis ≥ 20 mg/Kg/día (≥ 9 veces la exposición clínica en humanos en relación al AUC) y fue asociada con respiración poco profunda y/o entrecortada.

Se han observados efectos hematológicos reversibles en perros y ratas a las que se administró dabrafenib. En estudios en perros y ratas de hasta 13 semanas de duración, se observó una disminución en el recuento de reticulocitos y/o glóbulos rojos (≥ 10 y $1,4$ veces la exposición clínica, respectivamente).

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

En un ensayo *in vitro* realizado en fibroblastos de ratón 3T3 mediante el método Neutral Red Uptake (NRU) y en un estudio *in vivo* de fototoxicidad oral con ratones sin pelo a dosis ≥ 100 mg/kg (>44 veces la exposición clínica en relación a la C_{max}), dabrafenib fue fototóxico.

Combinación con trametinib

En un estudio en perros a los que se les dio trametinib y dabrafenib en combinación durante 4 semanas se observaron signos de toxicidad gastrointestinal y disminución de las células linfoides del timo a niveles inferiores que los perros con solo trametinib. Por lo demás, se observaron toxicidades similares a las de los estudios en monoterapia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Dióxido de sílice coloidal

Cubierta de la cápsula

Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Hipromelosa (E464)

Tinta de impresión

Óxido de hierro negro (E172)
Shellac
Propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (PEAD) de color blanco opaco con un tapón de rosca de polipropileno y un desecante de sílica gel.

Cada frasco puede contener 28 o 120 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tafinlar 50 mg cápsulas duras

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg cápsulas duras

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/agosto/2013

Fecha de la última renovación: 08/mayo/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526, Ljubljana
Eslovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Eslovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

GLAXO WELLCOME, S.A.
Avda. Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero
09400, Aranda de Duero (Burgos)
España

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tafinlar 50 mg cápsulas duras
dabrafenib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene dabrafenib mesilato equivalente a 50 mg de dabrafenib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

28 cápsulas
120 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Contiene un desecante, no se debe retirar ni tragar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/865/001 28 cápsulas
EU/1/13/865/002 120 cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tafinlar 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tafinlar 50 mg cápsulas duras
dabrafenib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene dabrafenib mesilato equivalente a 50 mg de dabrafenib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

28 cápsulas
120 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/865/001 28 cápsulas
EU/1/13/865/002 120 cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tafinlar 75 mg cápsulas duras
dabrafenib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene dabrafenib mesilato equivalente a 75 mg de dabrafenib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

28 cápsulas
120 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Contiene un desecante, no se debe retirar ni tragar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/865/003 28 cápsulas
EU/1/13/865/004 120 cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tafinlar 75 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tafinlar 75 mg cápsulas duras
dabrafenib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene dabrafenib mesilato equivalente a 75 mg de dabrafenib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula dura

28 cápsulas
120 cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/865/003 28 cápsulas
EU/1/13/865/004 120 cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Tafinlar 50 mg cápsulas duras

Tafinlar 75 mg cápsulas duras

dabrafenib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tafinlar y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tafinlar
3. Cómo tomar Tafinlar
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tafinlar
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tafinlar y para qué se utiliza

Tafinlar es un medicamento que contiene el principio activo dabrafenib. Se utiliza solo o en combinación con otro medicamento que contiene trametinib en adultos para tratar un tipo de cáncer de piel llamado melanoma que se ha extendido a otras partes del cuerpo, o no puede ser eliminado mediante cirugía.

Tafinlar en combinación con trametinib también puede utilizarse para prevenir la reaparición del melanoma después de que haya sido eliminado mediante cirugía.

Tafinlar en combinación con trametinib también se utiliza para tratar un tipo de cáncer de pulmón denominado cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

Ambos tipos de cáncer tienen un cambio (mutación) concreto en un gen llamado BRAF en la posición V600. Esta mutación en el gen, puede haber causado el desarrollo del cáncer. Este medicamento actúa sobre las proteínas producidas por el gen BRAF mutado y ralentiza o detiene el desarrollo del cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tafinlar

Tafinlar sólo se puede utilizar para tratar melanomas y CPNM con la mutación en el gen BRAF. Por lo tanto antes de empezar el tratamiento su médico comprobará si presenta esta mutación.

Si su médico decidiera que tome el tratamiento combinado de Tafinlar y trametinib, **lea detenidamente el prospecto de trametinib así como este prospecto.**

Si tiene preguntas adicionales sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

No tome Tafinlar

- **si es alérgico** a dabrafenib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que esto le aplica, consulte con su médico.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Tafinlar. Su médico necesita saber si:

- tiene **problemas de hígado**.
- tiene o ha tenido alguna vez **problemas de riñón**.
Puede que mientras esté en tratamiento con Tafinlar, su médico necesite tomar muestras de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado y riñones.
- **ha tenido otro tipo de cáncer distinto al melanoma o CPNM**, ya que puede tener mayor riesgo de desarrollar otros cánceres de piel o que no sean de piel, mientras esté tomando Tafinlar.

Antes de tomar Tafinlar en combinación con trametinib, su médico debe saber:

- Si tiene problemas de corazón como fallo cardíaco o problemas con la forma en que late el corazón.
- Si tiene problemas oculares, como bloqueo de las venas que irrigan el ojo (oclusión de las venas de la retina) o hinchazón del ojo que se pueda deber a un bloqueo de fluido (coriorretinopatía).
- Si tiene o ha tenido alguna vez problemas de respiración o pulmonares, como dificultad al respirar frecuentemente acompañado de tos seca, respiración entrecortada y fatiga.
- Si tiene o ha tenido algún problema gastrointestinal como diverticulitis (bolsas inflamadas en el colon) o metástasis en el tracto gastrointestinal.

Consulte con su médico si piensa que alguna de las circunstancias anteriores le aplica.

Enfermedades a las que tiene que estar atento

Algunas personas que toman Tafinlar desarrollan otras enfermedades que pueden ser graves. Necesita saber a qué signos y síntomas debe prestar atención mientras está tomando este medicamento. En esta sección, se mencionan brevemente algunos de estos síntomas (sangrados, fiebre, cambios en la piel y problemas en los ojos), pero encontrará información más detallada en la sección 4, "*Posibles efectos adversos*".

Sangrados

Tomar Tafinlar en combinación con trametinib puede causar sangrados graves en el cerebro, sistema digestivo (tales como estómago, recto o intestino), pulmones y otros órganos, que pueden provocar la muerte. Los síntomas pueden ser:

- dolor de cabeza, mareo o sentirse sin fuerzas
- que pase sangre a las heces o heces negras
- que pase sangre a la orina
- dolor de estómago
- tos /vómitos de sangre

Infome lo antes posible a su médico si siente estos síntomas

Fiebre

El tratamiento con Tafinlar o la combinación de Tafinlar y trametinib puede causar fiebre, aunque es más probable si toma la combinación (ver también la sección 4). En algunos casos, hay personas con fiebre que desarrollan tensión sanguínea baja, mareo y otros síntomas.

Informe inmediatamente a su médico si su temperatura es más de 38 °C o si tiene sensación de fiebre mientras esté tomando este medicamento.

Alteraciones del corazón

Tafinlar puede causar problemas en el corazón, o puede hacer que problemas existentes empeoren (ver sección 4 “Afecciones del corazón”) en personas que tomen Tafinlar con trametinib.

Informe a su médico si presenta algún problema en el corazón. Antes de empezar el tratamiento y durante el tratamiento con Tafinlar en combinación con trametinib, su médico le realizará pruebas para comprobar si su corazón funciona adecuadamente. Informe a su médico inmediatamente si siente que su corazón late con fuerza, se le acelera el corazón o late a un ritmo irregular, si presenta mareos, se siente cansado, aturdido, le falta el aire o se le hinchan las piernas. Si es necesario, su médico puede decidir interrumpir el tratamiento o suspenderlo.

Cambios en la piel que pueden indicar un nuevo cáncer de piel

Su médico revisará su piel antes de empezar el tratamiento con este medicamento, y de forma regular mientras lo esté tomando.

Consulte a su médico inmediatamente si nota cualquier cambio en su piel mientras esté tomando este medicamento o después del tratamiento (ver también la sección 4).

Alteraciones en los ojos

Su médico debe examinar sus ojos mientras esté tomando este medicamento.

Consulte a su médico inmediatamente si tiene enrojecimiento e irritación de los ojos, visión borrosa, dolor en los ojos u otros cambios en la visión durante el tratamiento (ver también la sección 4).

Tafinlar cuando se da en combinación con trametinib puede causar problemas en los ojos, incluso ceguera. Trametinib no está recomendado si alguna vez ha tenido un bloqueo en las venas que drenan los ojos (oclusión de las venas retinianas). Informe a su médico inmediatamente si durante el tratamiento presenta los siguientes síntomas relacionados con problemas en los ojos: visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la visión, si ve puntos de colores o halos (visión borrosa alrededor de objetos). Si es necesario, su médico puede decidir interrumpir el tratamiento o suspenderlo.

➔ **Lea la información sobre la fiebre, los cambios en la piel y las alteraciones en los ojos en la sección 4 de este prospecto. Comunique a su médico, farmacéutico o enfermero si tiene alguno de estos signos o síntomas.**

Problemas de hígado

Tafinlar en combinación con trametinib puede causar problemas en su hígado que puede desarrollar enfermedades como hepatitis o fallo hepático, que puede ser mortal. Su médico le controlará periódicamente. Los signos de que su hígado no funciona adecuadamente son:

- pérdida de apetito
- encontrarse mal (náuseas)
- sentirse enfermo (vómitos)
- dolor en el estómago (abdomen)
- amarilleo de su piel o del blanco de los ojos (ictericia)
- orina de color oscuro
- picores de piel

Informe lo antes posible a su médico si siente estos síntomas

Dolor muscular

Tafinlar en combinación con trametinib puede provocar deterioro de los músculos (rabdomiolisis).

Informe a su médico lo antes posible si nota alguno de estos síntomas:

- dolor muscular
- orina oscura debido al daño en riñones

Si fuera necesario, su médico podría decidir interrumpir su tratamiento o detenerlo por completo.

Perforación en el estómago o en el intestino

Tomar la combinación de Tafinlar y trametinib puede aumentar el riesgo de desarrollar perforación en la pared del intestino. Si usted siente dolor abdominal grave **dígasele a su médico** lo antes posible.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves en personas que han tomado Tafinlar en combinación con trametinib. Informe a su médico inmediatamente si nota cualquier cambio en su piel (ver sección 4 para conocer los síntomas a los que debe prestar atención).

Enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a la piel, los pulmones, los ojos y los nódulos linfáticos

Una enfermedad inflamatoria que afecte principalmente a la piel, los pulmones, los ojos o los nódulos linfáticos (sarcoidosis). Síntomas comunes de sarcoidosis pueden incluir la tos, la disnea, la inflamación de los nódulos linfáticos, las alteraciones visuales, la fiebre, la fatiga, el dolor, la inflamación de las articulaciones o abultamientos dolorosos (chichones) en la piel. Si presenta alguno de estos síntomas, póngase en contacto con un médico.

Trastornos del sistema inmunológico

Tafinlar en combinación con trametinib puede causar en raras ocasiones una enfermedad (linfohistiocitosis hemofagocítica o LHH) en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células para combatir infecciones, denominadas histiocitos y linfocitos. Los síntomas pueden consistir en aumento del tamaño del hígado o del bazo, erupción cutánea, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios, tendencia a la formación de hematomas, anomalías renales y problemas cardíacos. Si experimenta simultáneamente varios síntomas, como fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea, informe a su médico inmediatamente.

Niños y adolescentes

Tafinlar no está recomendado en niños y adolescentes. No se conocen los efectos de Tafinlar en personas menores de 18 años.

Otros medicamentos y Tafinlar

Antes de empezar el tratamiento, informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos adquiridos sin receta médica.

Algunos medicamentos pueden afectar la forma de actuar de Tafinlar, o hacer que sea más probable que tenga efectos adversos. Tafinlar también puede afectar la forma de actuar de otros medicamentos. Entre ellos se incluyen:

- **medicamentos para el control de la natalidad** (*anticonceptivos*) que contengan hormonas, como la píldora, las inyecciones o los parches
 - warfarina y acenocumarol, medicamentos utilizados para hacer la **sangre más fluida**
 - digoxina, utilizado para tratar **enfermedades del corazón**
 - medicamentos para tratar **infecciones por hongos**, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol
 - algunos bloqueantes de los canales de calcio, utilizados para tratar la **tensión arterial alta**, como diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino o verapamilo
 - medicamentos para el tratamiento del **cáncer**, como cabazitaxel
 - algunos medicamentos que **disminuyen la grasa (lípidos)** en sangre, como el gemfibrozilo
 - algunos medicamentos para tratar ciertas **enfermedades psiquiátricas**, como haloperidol
 - algunos **antibióticos**, como claritromicina, doxiciclina y telitromicina
 - algunos medicamentos utilizados para la **tuberculosis**, como la rifampicina
 - algunos medicamentos para reducir los niveles de **colesterol**, como atorvastatina y simvastatina
 - algunos medicamentos **inmunosupresores**, como ciclosporina, tacrolimus y sirolimus
 - algunos medicamentos **antiinflamatorios**, como dexametasona y metilprednisolona
 - algunos medicamentos para tratar el **VIH**, como ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir y atazanavir
 - algunos medicamentos utilizados para el **alivio del dolor**, como fentanilo o metadona
 - medicamentos para tratar convulsiones (**crisis epilépticas**), como fenitoína, fenobarbital, primidona, ácido valproico o carbamacepina
 - medicamentos **antidepresivos** como nefazodona y la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- ➔ **Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero** si está tomando cualquiera de estos medicamentos (o si no está seguro). Su médico puede considerar ajustar su dosis.

Mantenga una lista con los medicamentos que este tomando para poder enseñársela a su médico, farmacéutico o enfermero.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No se recomienda utilizar Tafinlar durante el embarazo.

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico, farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda utilizar Tafinlar durante el embarazo, ya que posiblemente podría dañar al feto.
- Si es mujer, y puede quedarse embarazada, debe utilizar un método de control de natalidad fiable mientras esté tomando Tafinlar y hasta 2 semanas después de haber terminado el tratamiento y 16 semanas después de la última dosis de trametinib cuando se de en combinación con Tafinlar.
- Los métodos anticonceptivos que contienen hormonas (como la píldora, las inyecciones o los parches) pueden no ser tan eficaces cuando se está tomando Tafinlar o el tratamiento combinado (Tafinlar así como trametinib). Por ello, mientras esté tomando este medicamento, necesita utilizar otro método anticonceptivo eficaz para no quedarse embarazada. Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si se queda embarazada mientras está tomando este medicamento, consulte con su médico inmediatamente.

No se recomienda utilizar Tafinlar durante la lactancia

Se desconoce si los componentes de este medicamento pueden pasar a la leche materna.

Si está en periodo de lactancia, o planea dar el pecho, debe indicárselo a su médico. Usted y su médico decidirán si toma este medicamento o dar el pecho.

Fertilidad – ambos, hombres y mujeres

Los estudios realizados en animales han demostrado que la sustancia activa dabrafenib puede reducir permanentemente la fertilidad de los hombres. Así mismo, los hombres que toman Tafinlar pueden ver reducido su recuento de espermatozoides y puede que su espermatozoides no vuelva a los niveles normales hasta que haya dejado de tomar este medicamento.

Antes de empezar el tratamiento con Tafinlar, consulte con su médico sobre las opciones para mejorar las oportunidades de tener hijos en el futuro.

Tomar Tafinlar con trametinib: trametinib puede afectar a la fertilidad tanto de hombres y mujeres.

Si tiene más preguntas sobre los efectos de este medicamento sobre el recuento de espermatozoides, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Conducción y uso de máquinas

Tafinlar puede provocar efectos adversos que pueden afectar a su capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Evite conducir o utilizar máquinas si tiene problemas de visión o si se siente cansado o débil, o si siente que le falta energía.

La descripción de los efectos adversos puede encontrarse en las secciones 2 y 4 de este prospecto. Si no está seguro, hable con su médico, farmacéutico o enfermero. Su capacidad para conducir y utilizar máquinas se puede ver afectada incluso por la propia enfermedad, los síntomas o el tratamiento.

3. Cómo tomar Tafinlar

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cuánto tomar

La dosis recomendada de Tafinlar, tanto se utilice solo o en combinación con trametinib es de 2 cápsulas de 75 mg dos veces al día (lo que equivale a una dosis diaria de 300 mg). La dosis recomendada de trametinib, tanto se utilice solo o en combinación con Tafinlar, es de 2 mg una vez al día.

Su médico decidirá si necesita tomar una dosis menor según los efectos adversos que tenga.

Tafinlar también está disponible en cápsulas de 50 mg para aquellos casos en los que se recomiende una reducción de la dosis.

No tome más Tafinlar del que le ha recomendado su médico, ya que podría aumentar el riesgo de tener efectos adversos.

Cómo tomarlo

Tome las cápsulas enteras, con agua, una tras otra.

No mastique o rompa las cápsulas, ya que perderán su efecto.

Tome Tafinlar dos veces al día, con el estómago vacío. Es decir:

- una vez que haya tomado Tafinlar, debe esperar por **lo menos 1 hora** antes de comer, o
- si ha comido, debe esperar **por lo menos 2 horas** antes de tomar Tafinlar.

Tome Tafinlar por la mañana y por la noche, con una separación de unas 12 horas. Tome sus dosis de la mañana y de la noche a la misma hora del día, todos los días. Esto aumentará la probabilidad de que recuerde tomar las cápsulas.

No tome las dosis de la mañana y de la noche a la vez.

Si toma más Tafinlar del que debe

Si toma demasiadas cápsulas de Tafinlar, **contacte con su médico, farmacéutico o enfermero**. Si le es posible, enséñeles el envase de Tafinlar con este prospecto.

Si olvidó tomar Tafinlar

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

Si han transcurrido más de 6 horas desde la hora habitual a la que debería haber tomado Tafinlar, sátese esta dosis y tome la siguiente a su hora habitual. Luego, continúe tomando las cápsulas a sus horas habituales.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Tafinlar

Tome Tafinlar durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No deje de usarlo a menos que su médico, farmacéutico o enfermero se lo recomienden.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cómo debe tomar Tafinlar en combinación con trametinib

- Tome Tafinlar en combinación con trametinib exactamente como le ha dicho su médico, enfermera o farmacéutico. No cambie la dosis o deje de tomar Tafinlar o trametinib a menos que su médico, enfermera o farmacéutico se lo indique.
- Tome **Tafinlar dos veces al día** y tome **trametinib una vez al día**. Sería bueno para usted que tuviera el hábito de tomarse los dos medicamentos a la vez cada día. Las dosis de Tafinlar se deben tomar con una diferencia de 12 horas. Trametinib cuando se toma en combinación con Tafinlar se puede tomar **tanto** con la dosis matutina de Tafinlar **o** con la dosis nocturna de Tafinlar.
- Tome Tafinlar y trametinib con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida. Tómeselos enteros con un vaso lleno de agua.
- Si se le olvida una dosis de Tafinlar o de trametinib, tómesela tan pronto se acuerde. No compense la dosis olvidada y tómese la siguiente dosis cuando le tocara:
 - Si quedan menos de 6 horas hasta la siguiente dosis de Tafinlar, que se toma dos veces al día.
 - Si quedan menos de 12 horas hasta la siguiente dosis de trametinib, que se toma una al día.
- Si toma más Tafinlar o trametinib, contacte inmediatamente con su médico, enfermero o farmacéutico. Llévese las cápsulas Tafinlar y los comprimidos de trametinib si puede. Si fuera posible, enseñe el envase de Tafinlar y de trametinib con el prospecto.
- Si presenta efectos adversos su médico puede decidir darle una dosis inferior de Tafinlar y de trametinib. Tóme las dosis de Tafinlar y trametinib exactamente como le ha dicho su médico, enfermera o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos adversos graves

Problemas de sangrado

Tafinlar puede causar problemas de sangrado graves, especialmente en el cerebro cuando se toma en combinación con trametinib. Contacte con su médico o enfermero, y obtenga atención médica inmediata si presenta signos inusuales de sangrado, entre los que se incluyen:

- dolor de cabeza, mareo o debilidad
- tos con sangre o tos con coágulos de sangre
- si vomita sangre o si el vómito tiene aspecto de “granos de café”
- si presenta heces de color rojo, o de color negro con aspecto de alquitrán.

Fiebre

Más de 1 de cada 10 personas que toman Tafinlar puede tener fiebre. **Si tiene fiebre mientras esté tomando este medicamento (temperatura de 38 °C o más alta) o si tiene sensación de fiebre, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.** Le realizarán pruebas para saber si existen otras causas que puedan provocar la fiebre, y le administrarán un tratamiento.

En algunos casos, la gente que tiene fiebre puede tener bajadas de tensión y mareo. Si la fiebre es grave, su médico podría recomendarle que deje de tomar Tafinlar, o Tafinlar y trametinib, mientras le tratan la fiebre con otros medicamentos. Una vez que la fiebre esté controlada, su médico le recomendará que comience a tomar Tafinlar de nuevo.

Afecciones del corazón

Tafinlar puede afectar al funcionamiento de su corazón cuando se toma en combinación con trametinib. Es más probable que afecte a personas con un problema de corazón existente. Durante el tratamiento con Tafinlar en combinación con trametinib le realizarán pruebas de corazón. Entre los signos y síntomas relacionados con problemas de corazón se incluyen:

- palpitaciones, aumento del ritmo del corazón o latidos irregulares
- mareos
- cansancio
- sentirse aturdido
- falta de aire
- piernas hinchadas

Si experimenta cualquiera de estos síntomas, **informe a su médico** tan pronto como sea posible, tanto si los experimenta por primera vez como si considera que están empeorando.

Cambios en la piel

Se han notificado reacciones de la piel graves en personas que toman Tafinlar en combinación con trametinib (no se conoce la frecuencia). Si nota algo de lo siguiente:

- manchas rojizas en el tronco que son circulares o con forma de diana, con ampollas centrales. Descamación de la piel. Úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden estar precedidas de fiebre y síntomas gripales (síndrome de Stevens-Johnson)
- erupción generalizada, fiebre y ganglios linfáticos hinchados (síndrome DRESS o síndrome de la hipersensibilidad a medicamentos).
➔ **Deje de tomar el medicamento y busque atención médica inmediatamente.**

Pacientes que toman Tafinlar pueden desarrollar de forma frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) un tipo diferente de cáncer de piel llamado *Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas (CCE)*. Otros, pueden desarrollar un tipo de cáncer llamado *Carcinoma Basocelular (CBC)*. Habitualmente, estos cambios sólo afectan a la piel de forma local y pueden ser eliminados con cirugía y continuar el tratamiento con Tafinlar sin necesidad de interrumpirlo.

Algunas personas que toman Tafinlar pueden notar que tienen nuevos melanomas. Estos melanomas son eliminados habitualmente mediante cirugía y se puede continuar el tratamiento con Tafinlar sin necesidad de interrumpirlo.

Su médico examinará su piel antes de empezar el tratamiento con Tafinlar. Posteriormente su médico examinará su piel mensualmente durante todo el tratamiento y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento. El motivo de estas revisiones es buscar lesiones cancerígenas nuevas.

Su médico también examinará su cabeza, cuello, boca, ganglios linfáticos y le realizarán regularmente un escáner (Tomografía Computarizada) de pecho y de la zona abdominal. También puede que le realicen análisis de sangre. Estas revisiones sirven para detectar si ha desarrollado otros cánceres, incluyendo *carcinoma de células escamosas*. Se recomienda que tanto al principio como al final del tratamiento se realice un examen pélvico (en mujeres) y anal.

Revise regularmente su piel mientras toma Tafinlar

Si nota cualquiera de los siguientes:

- verrugas nuevas
 - llagas en la piel o bultos enrojecidos que sangran o no se curan
 - cambios en el tamaño o color de los lunares
- ➔ **Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero tan pronto como le sea posible** tanto si los síntomas aparecen por primera vez como si empeoran.

Puede aparecerle **reacciones cutáneas (erupción)** mientras tome Tafinlar en combinación con trametinib. **Consulte con su médico** si le aparece erupción cutánea mientras tome Tafinlar en combinación con trametinib.

Alteraciones en los ojos

Pacientes que toman Tafinlar solo pueden desarrollar de forma poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas) una alteración en los ojos llamada uveítis, que si no se trata puede dañar su visión. Esto puede ocurrir de forma frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) en pacientes que toman Tafinlar en combinación con trametinib.

La uveítis puede desarrollarse rápidamente, y los síntomas incluyen:

- enrojecimiento e irritación de los ojos
 - visión borrosa
 - dolor de ojos
 - aumento en la sensibilidad a la luz
 - manchas flotantes
- ➔ **Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente** si tiene cualquiera de estos síntomas.

Tafinlar puede causar problemas en los ojos cuando se tome en combinación con trametinib. No se recomienda tomar trametinib si alguna vez ha tenido una obstrucción en las venas que drenan los ojos (oclusión de las venas retinianas). Su médico le aconsejará que se realice un chequeo de los ojos antes de empezar el tratamiento con Tafinlar en combinación con trametinib y durante el tratamiento. Su médico puede pedirle que deje de tomar trametinib o derivarle a un especialista, si experimenta signos y síntomas en la visión, entre los que se incluyen:

- pérdida de visión
- enrojecimiento e irritación en los ojos
- si ve puntos de colores
- si ve un halo (visión borrosa alrededor de objetos)
- visión borrosa.
→ **Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente si aparecen estos síntomas.**

Es muy importante que se ponga en contacto inmediatamente con su médico farmacéutico o enfermero si desarrolla estos síntomas, especialmente si tiene dolor en los ojos y enrojecimiento que no mejoran rápidamente. En este caso, deberá acudir a un especialista (oftalmólogo) para que le realice un examen completo de los ojos.

Trastornos del sistema inmunológico

Si experimenta varios síntomas, como fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea al mismo tiempo, informe a su médico inmediatamente. Puede ser un signo de una enfermedad en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células para combatir infecciones, denominadas histiocitos y linfocitos, que pueden causar varios síntomas (lo que se conoce como linfocitosis hemofagocítica); ver sección 2 (frecuencia rara).

Posibles efectos adversos en pacientes que toman Tafinlar solo

Efectos adversos que se pueden observar mientras toma solo Tafinlar:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- papiloma (un tipo de tumor en la piel que normalmente no es dañino)
- disminución del apetito
- dolor de cabeza
- tos
- malestar (náusea), vómitos
- diarrea
- engrosamiento de las capas externas de la piel
- pérdida inusual del cabello o cabello fino
- erupción
- enrojecimiento e inflamación de las palmas de las manos, dedos, y las plantas de los pies (ver “Cambios en la piel” en la sección 4)
- dolor en las articulaciones, dolor muscular, o dolor en las manos o pies
- fiebre (ver “Fiebre” en la sección 4)
- falta de energía
- escalofríos
- sensación de debilidad

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- efectos en la piel incluido carcinoma de piel de células escamosas (un tipo de cáncer de piel), crecimientos similares a verrugas, marcas en la piel, lesiones o crecimientos no controlados (carcinoma de células basales), piel seca, picor o enrojecimiento de la piel, parches de piel engrosada, con escamas o durezas (queratosis actínica), piel con lesiones o enrojecimiento en la piel, aumento de la sensibilidad de la piel al sol
- estreñimiento
- síntomas parecidos a los de la gripe

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre

- niveles bajos de fosfato en sangre (hipofosfatemia)
- aumento de los niveles de azúcar en sangre (hiperglucemia)

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- nuevo melanoma
- reacción alérgica (hipersensibilidad)
- inflamación de los ojos (uveítis, ver “Alteraciones en los ojos” en la sección 4)
- inflamación del páncreas (que causa dolor abdominal fuerte)
- inflamación de la capa grasa bajo la piel (paniculitis)
- alteraciones en el riñón, fallo renal
- inflamación de los riñones
- Enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a la piel, los pulmones, los ojos y los nódulos linfáticos (sarcoidosis)

Efectos adversos cuando Tafinlar se toma junto con trametinib

Cuando Tafinlar se toma junto con trametinib puede sentir cualquiera de los efectos adversos incluido antes, aunque su frecuencia puede cambiar (aumentar o disminuir)

También podría aparecerle **nuevos efectos adversos debido a tomar trametinib** a la vez con Tafinlar, que se incluyen a continuación.

Informe a su médico tan pronto como le sea posible si nota tanto que los síntomas aparecen por primera vez como si empeoran.

Lea el prospecto de trametinib para más detalles sobre los efectos adversos o que podrían aparecerle mientras toma trametinib.

Los efectos adversos que pueden verse mientras tome Tafinlar en combinación con trametinib son los siguientes:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- inflamación de la nariz y de la garganta
- disminución del apetito
- dolor de cabeza
- mareo
- tensión sanguínea elevada (hipertensión)
- sangrado, en distintas partes del cuerpo, que puede ser leve o grave (hemorragia)
- tos
- dolor de estómago
- estreñimiento
- diarrea
- sensación de mareo (náuseas), malestar (vómitos)
- erupción, piel seca, picor, enrojecimiento de la piel
- dolor en las articulaciones, dolor muscular o dolor en las manos o pies
- espasmos musculares
- falta de energía, sentirse débil
- escalofríos
- manos y pies hinchados (edema periférico)
- fiebre
- síntomas gripales

Efectos adversos muy frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre

- resultados anormales en sangre de las pruebas de hígado

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infección del sistema urinario
- efectos en la piel que incluyen infección de la piel (celulitis), inflamación de los folículos pilosos en la piel, alteraciones en las uñas, como cambios en el lecho de las uñas, dolor en las uñas, infección e inflamación de las cutículas, erupciones en la piel con ampollas de pus, cáncer de piel de células escamosas (un tipo de cáncer de piel), papiloma (un tipo de tumor que normalmente no es dañino), crecimiento de verrugas, aumento de la sensibilidad de la piel al sol (ver también “Cambios en la piel”, en la sección 4)
- deshidratación (niveles bajos de agua o fluidos)
- visión borrosa, problemas de la vista, inflamación del ojo (uveítis)
- bombeo del corazón menos eficiente
- tensión sanguínea baja (hipotensión)
- hinchazón de los tejidos localizada
- respiración entrecortada
- sequedad de boca
- úlceras o dolor en la boca, inflamación de la mucosa
- problemas similares al acné
- engrosamiento de la capa externa de la piel (hiperqueratosis), parches de piel engrosada, con escamas o durezas (queratosis actínica), piel agrietada o con fisuras
- aumento de la sudoración, sudores nocturnos
- pérdida inusual de pelo o de volumen
- enrojecimiento, dolor en manos y pies
- inflamación de la capa de grasa bajo la piel (paniculitis)
- inflamación de la mucosa
- hinchazón de la cara

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre

- niveles bajos de glóbulos blancos
- disminución de glóbulos rojos (anemia), plaquetas en sangre (células que ayudan a la sangre a coagular) y un tipo de células blancas (leucopenia)
- niveles bajos de sodio (hiponatremia) o fosfato (hipofosfatemia) en sangre
- aumento de los niveles de azúcar en sangre
- aumento de la creatinina fosfoquinasa, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, cerebro y músculo esquelético
- aumento de algunas sustancias (enzimas) producidas por el hígado

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- aparición de un nuevo cáncer de piel (melanoma)
- marcas en la piel
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- cambios en el ojo, como hinchazón debido al acumulación de líquido (coriorretinopatía), separación de la membrana sensible a la luz en la parte posterior del ojo (la retina) de sus capas de soporte (desprendimiento de retina) e hinchazón alrededor de los ojos
- ritmo cardíaco menor de lo normal y/o disminución del ritmo cardíaco
- inflamación del pulmón (neumonitis)
- inflamación del páncreas
- inflamación de los intestinos (colitis)
- fallo del riñón
- inflamación de los riñones

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- perforación de la pared del estómago o de los intestinos

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Inflamación del músculo del corazón (miocarditis) que puede producir dificultad para respirar, fiebre, palpitaciones y dolor en el pecho
- piel inflamada, escamosa (dermatitis exfoliativa)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tafinlar

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en el envase, después de la abreviatura CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tafinlar

- El principio activo es dabrafenib. Cada cápsula dura contiene dabrafenib mesilato, equivalente a 50 mg o 75 mg de dabrafenib.
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, óxido de hierro rojo (E-172), dióxido de titanio (E-171), e hipromelosa (E-464). Además, las cápsulas están impresas con tinta negra que contiene óxido de hierro negro (E-172), shellac y propilenglicol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Las cápsulas de Tafinlar 50 mg cápsulas duras, son de color rojo oscuro opaco y van impresas con “GS TEW” y “50 mg”.

Las cápsulas de Tafinlar 75 mg cápsulas duras, son de color rosa oscuro opaco y van impresas con “GS LHF” y “75 mg”.

Los frascos son de plástico, color blanco opacos con tapones de rosca de plástico.

Los frascos incluyen un desecante con sílica gel en un pequeño contenedor cilíndrico. Este desecante se debe dejar dentro del frasco y no se debe ingerir.

Tafinlar 50 mg y 75 mg cápsulas duras están disponibles en envases con 28 o 120 cápsulas. Puede que no todos los envases estén comercializados en su país.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Responsable de la fabricación

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526, Ljubljana
Eslovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Eslovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.