

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg  
~~Departamento de Registro Farmacéutico~~

**Tafinlar®**  
**(dabrafenib)**

~~50 mg y 75 mg~~, cápsulas duras **50 mg y 75 mg**

**~~Prospecto internacional~~**

~~(Indicación de melanoma irrosocable o metastásico en monoterapia y en tratamiento combinado; indicación de tratamiento adyuvante del melanoma tras la resección completa y de CPNM avanzado en tratamiento combinado)~~

<del>Autor del IPL:</del>	<del>Sowjanya Chitturi</del>
<del>Autor de la CDS:</del>	<del>Raghavendar Goranti</del>
<del>Aprobación del GLC:</del>	<del>18 de julio de 2019</del>
<del>Fecha de entrada en vigor:</del>	<del>6 de agosto de 2019</del>
<del>N.º de referencia (SLC):</del>	<del>2019-PSB/GLC-1070-s</del>
<del>Versión del documento:</del>	<del>Última</del>

~~Propiedad de Novartis  
Confidencial~~

~~No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer  
sin el consentimiento de Novartis~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

**Tafinlar®**

Antineoplásico, inhibidor de proteína-cinasas.

**DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN****Forma farmacéutica**

50 mg y 75 mg, cápsulas ~~duras~~.

**Cápsulas ~~duras~~ de 50 mg**

~~Cápsulas opacas de tamaño 2 compuestas de un cuerpo rojo oscuro y una tapa de color rojo oscuro, que contienen un sólido de color entre blanco y ligeramente pigmentado. Cubiertas capsulares impresas con «GS TEW» y «50 mg».~~ **Según lo autorizado en el registro sanitario.**

**Cápsulas duras de 75 mg**

~~Cápsulas opacas de tamaño 1 compuestas de un cuerpo rosa oscuro y una tapa de color rosa oscuro, que contienen un sólido entre blanco y ligeramente pigmentado. Cubiertas capsulares impresas con «GS LHF» y «75 mg».~~ **Según lo autorizado en el registro sanitario.**

Es posible que algunas dosis y formas farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

**Sustancia activa****Cápsulas ~~duras~~ de 50 mg**

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

**Cápsulas ~~duras~~ de 75 mg**

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

**Excipientes**

~~Cápsula dura: celulosa microcristalina, estearato de magnesio (de origen vegetal), dióxido de silicio coloidal.~~ **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

~~Composición de la cubierta: óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, hipromelosa.~~ **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

~~Inscripción: óxido de hierro negro, goma laca.~~ **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.**

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar entre países.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg****INDICACIONES****Melanoma irresecable o metastásico**

Tafinlar en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tafinlar en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

**Tratamiento adyuvante del melanoma**

Tafinlar en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600, tras la resección completa.

**Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado**

Tafinlar en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado con mutación BRAF V600.

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con Tafinlar debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

**Posología****Población destinataria general****Adultos**

La eficacia y la seguridad de Tafinlar no se han establecido en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal (sin mutación o *wild-type*) ni CPNM con BRAF normal (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Tafinlar no debe utilizarse en pacientes afectados por melanoma con BRAF normal ni CPNM con BRAF normal.

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Cuando Tafinlar se utilice en combinación con trametinib, es necesario consultar la información relativa a la prescripción del trametinib (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

La dosis recomendada de Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib, es de 150 mg dos veces al día (lo que supone una dosis diaria total de 300 mg).

Tafinlar se debe tomar al menos una hora antes o dos horas después de una comida (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA), dejando un intervalo de aproximadamente 12 horas entre una dosis y la siguiente. Tafinlar se debe tomar a aproximadamente la misma hora todos los días.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

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

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

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Tafinlar, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 6 horas para la siguiente dosis programada.

**Ajustes de la dosis****Tafinlar en monoterapia y en combinación con ~~Mekinist~~ trametinib**

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento (véanse las Tablas 1 y 2).

No se recomienda modificar la dosis ni interrumpir el tratamiento en el caso de las reacciones adversas de carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo o nuevo melanoma primario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El tratamiento debe interrumpirse si la temperatura corporal del paciente es igual o superior a 38,5 °C. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Las reducciones de dosis recomendadas y las recomendaciones para la modificación de la dosis se muestran en las Tablas 1 y 2, respectivamente. No se recomienda modificar la dosis de modo que la dosis resultante sea inferior a 50 mg dos veces al día.

**Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Tafinlar**

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

**Tabla 2 Esquema de modificación de la dosis de Tafinlar**

Grado (CTCAE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

\*Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.0).

Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Tafinlar no debe superar los 150 mg dos veces al día.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando Tafenlar se utiliza en combinación con trametinib, la reducción de la dosis, la interrupción temporal del tratamiento o la suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

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

- Fiebre (pirexia)
- Uveítis

**Actuación en caso de fiebre:** Cuando se utiliza Tafenlar en monoterapia o en combinación con trametinib, se debe interrumpir el tratamiento con Tafenlar si la temperatura del paciente es  $\geq 38,5$  °C; el trametinib se debe seguir administrando a la misma dosis. Debe instaurarse un tratamiento con antitérmicos como ibuprofeno o paracetamol/acetaminofeno. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

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

Se debe considerar el uso de corticosteroides orales cuando los antitérmicos sean insuficientes.

**Actuación en caso de uveítis:** No es necesario modificar la dosis mientras se pueda controlar la inflamación ocular con un tratamiento local eficaz. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local, se debe interrumpir la administración de Tafenlar hasta la resolución de la inflamación ocular y, después, reanudar el tratamiento con Tafenlar reduciendo un nivel la dosis. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando este medicamento se administra en combinación con Tafenlar.

Consulte las pautas de modificación de la dosis en la información relativa a la prescripción de trametinib (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

**Cáncer no cutáneo con mutación RAS positiva**

~~En pacientes con un cáncer no cutáneo con mutación RAS positivo 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 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.~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg****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 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)/Pneumonitis**

~~Los pacientes en tratamiento con dabrafenib en combinación con trametinib con sospechas de padecer EPI o pneumonitis, incluyendo pacientes que presentan síntomas pulmonares nuevos o progresivos y signos de tos, disnea, hipoxia, derrame pleural o infiltrados por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib 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.~~

**Poblaciones especiales****Disfunción renal**

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción renal leve y moderada no tenía un efecto significativo en la depuración del dabrafenib administrado por vía oral ni en la concentración de sus metabolitos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No existen datos clínicos en pacientes con disfunción renal severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

**Disfunción hepática**

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve. Según el análisis de farmacocinética poblacional, la disfunción hepática leve no tenía un efecto significativo en la depuración del dabrafenib oral ni en la concentración de sus metabolitos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No existen datos clínicos en sujetos con disfunción hepática de moderada a severa, por lo que no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis en esos casos. El metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación del dabrafenib y sus metabolitos, por lo que los pacientes con disfunción hepática de moderada a severa pueden presentar un aumento de la exposición. Tafinlar se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tafinlar en pacientes pediátricos. No se recomienda el uso de Tafinlar en ese grupo de edad.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg****Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

**CONTRAINDICACIONES**

~~Ninguna.~~

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes****ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Cuando Tafinlar se utilice en combinación con ~~Mekinist~~ **trametinib** es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de ~~Mekinist~~ **trametinib** (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**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.~~

**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 progresión con un tratamiento inhibidor de BRAF.~~

**Trametinib en combinación con dabrafenib en pacientes con metástasis en el cerebro**

~~La seguridad y eficacia de la combinación de dabrafenib y trametinib no se ha evaluado en pacientes con melanoma BRAF v600 positivo con metástasis en el cerebro.~~

**Nuevos cánceres**

~~Pueden aparecer nuevos cánceres, cutáneos y no cutáneos, cuando dabrafenib se utiliza en combinación 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.**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

**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 progresión con un tratamiento inhibidor de BRAF.**

**Trametinib en combinación con dabrafenib en pacientes con metástasis en el cerebro**

**La seguridad y eficacia de la combinación de dabrafenib y trametinib no se ha evaluado en pacientes con melanoma BRAF v600 positivo con metástasis en el cerebro.**

**Nuevos cánceres**

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

**Fiebre (pirexia)**

En ensayos clínicos se han notificado casos de fiebre con Tafinlar, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En un ensayo clínico de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con trametinib (57% [119/209]; 7% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (33% [69/211]; 2% de grado 3). En un ensayo de fase III en pacientes con tratamiento adyuvante del melanoma, la incidencia y severidad de la fiebre fue mayor en el grupo de Tafinlar en combinación con ~~Mekinist~~ **trametinib** (67% [292/435]; 6% de grado 3 o 4) que en el del placebo (15% [66/432]; <1% de grado 3). En un ensayo clínico de fase II en pacientes con CPNM, la incidencia y severidad de la fiebre fue ligeramente mayor cuando Tafinlar se utilizó en combinación con trametinib (55% [51/93], 5% de grado 3) que cuando se utilizó en monoterapia (37% [31/84], 2% de grado 3). En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 150 mg de Tafinlar dos veces al día y una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos episodios respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

En relación con el tratamiento de la fiebre, consúltese toda la información relativa a la prescripción de trametinib (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN - Ajustes de la dosis).

**Neoplasias malignas cutáneas****Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo**

Se han descrito casos de CCE cutáneo (que incluyen los clasificados dentro del subtipo queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con Tafinlar en monoterapia o en combinación con trametinib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En un estudio de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, el 10% (22/211) de los pacientes que recibieron Tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 8 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con trametinib, el 3% (6/209) presentó CCE cutáneo, y los eventos se produjeron más tarde, con una mediana de 20 a 32 semanas hasta su primera aparición. Más del 90 % de los pacientes que recibían Tafinlar y presentaron CCE cutáneo continuó con el tratamiento sin modificación de la dosis. En un estudio de fase II en pacientes con CPNM, el 18% (15/84) de los pacientes que recibieron Tafinlar en monoterapia presentó CCE cutáneo, con una mediana de unas 11 semanas hasta su primera aparición. En los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con trametinib, solo un 2% (2/93) de los pacientes presentó CCE cutáneo. En un ensayo de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, el 1% (6/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con ~~Mekinist~~ **trametinib** presentó CCE cutáneo, en comparación con el 1% (5/432) de pacientes que recibieron placebo. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de CCE cutáneo en el grupo del tratamiento combinado fue de aproximadamente 18 semanas.

Se debe realizar una exploración dermatológica antes de iniciar el tratamiento con Tafinlar y cada 2 meses mientras continúe su administración. La vigilancia debe continuar cada 2 o 3 meses hasta 6 meses después de haber retirado el tratamiento con Tafinlar o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico.

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

**Nuevo melanoma primario**

Se han registrado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con Tafinlar. En ensayos clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico, dichos casos se identificaron en los 5 primeros meses de tratamiento y se trataron mediante resección, sin necesidad de realizar modificaciones en el tratamiento.

En un ensayo clínico de fase III sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, <1% (1/435) de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con ~~Mekinist~~ **trametinib** presentaron nuevos melanomas primarios, en comparación con el 1% (6/432) de los pacientes que recibieron placebo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles lesiones cutáneas según lo descrito anteriormente para el CCE cutáneo.

**Neoplasias malignas no cutáneas ~~secundaria o recurrente~~:**

En experimentos *in vitro* se ha demostrado la activación paradójica de la señalización mediada por MAP-cinasas en células con BRAF normal y mutaciones de RAS cuando fueron expuestas a inhibidores de BRAF, lo que puede aumentar el riesgo de aparición de neoplasias malignas no cutáneas en los pacientes tratados con Tafinlar. Se han observado casos de neoplasias malignas activadas por RAS en pacientes tratados con inhibidores de BRAF.

En el ensayo de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma que comparó la combinación de Tafinlar y ~~Mekinist~~ **trametinib** con el placebo, se observaron neoplasias malignas no cutáneas secundarias o recurrentes en el 1% (5/435) de los pacientes que recibieron tratamiento activo en comparación con el 1% (3/432) de los que recibieron placebo.

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

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

**Pancreatitis**

En los ensayos clínicos en pacientes con melanoma irreseccable o metastásico se ha notificado pancreatitis en menos del 1% de los pacientes tratados con Tafinlar, y en los ensayos en pacientes con CPNM tratados con Tafinlar, la incidencia de pancreatitis aguda fue del 1%.

Uno de los episodios ocurrió el primer día de la administración del medicamento a un paciente con melanoma metastásico, y volvió a aparecer tras reinstaurar el tratamiento en dosis reducida. En el ensayo sobre el tratamiento adyuvante del melanoma, se notificó pancreatitis en el 1% de los pacientes que recibieron Tafinlar en combinación con ~~Mekinist~~ **trametinib** y en <1% de los pacientes que recibieron placebo.

El dolor abdominal sin causa aparente debe investigarse de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando se reinicie la administración de Tafinlar tras un episodio de pancreatitis.

**Uveítis**

El tratamiento con Tafinlar se ha asociado a la aparición de uveítis (incluida la iritis). Durante el tratamiento, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares (como cambios en la visión, fotofobia y dolor ocular) (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

#### Hemorragia

En pacientes tratados con Tafinlar en combinación con trametinib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Entre los 559 pacientes con melanoma irrecusable o metastásico tratados con Tafinlar en combinación con trametinib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3.

No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma.

Dos de los 93 pacientes (2%) que recibieron Tafinlar en combinación con trametinib en un ensayo de fase II en pacientes con CPNM metastásico sufrieron eventos hemorrágicos intracraneales con desenlace mortal.

Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes, es necesario que reciban asistencia médica inmediatamente.

#### ~~Alteraciones visuales~~

~~En los ensayos clínicos se han notificado reacciones oftalmológicas, incluyendo uveítis, iridociclitis 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 suspender dabrafenib hasta la resolución de la inflamación ocular y luego reinicie 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. Tras el diagnóstico de OCV o DEPR, no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.~~

#### ~~Reducción de la FEVI/Disfunción del ventrículo izquierdo~~

~~Se ha notificado que dabrafenib en combinación con trametinib disminuye la FEVI. Para información adicional, por favor consulte la Ficha Técnica de trametinib. 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 ≤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. Se deben monitorizar periódicamente los niveles de creatinina sérica en los~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

~~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  $>1,5 \times$  LSN), por lo tanto, se debe utilizar con precaución en este grupo de pacientes.~~

#### **Acontecimientos hepáticos**

~~En ensayos clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib, se han notificado acontecimientos adversos hepáticos. 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. Por favor, consulte la Ficha Técnica de trametinib para información adicional.~~

#### **Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) /Pneumonitis**

~~En los estudios clínicos con dabrafenib en combinación con trametinib se han notificado casos de pneumonitis 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.~~

#### **Erupección**

~~Se han observado erupciones aproximadamente en un 24% de los pacientes en los ensayos clínicos cuando se utiliza dabrafenib en combinación con trametinib. 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. Por favor, consulte la Ficha Técnica de trametinib para información adicional.~~

#### **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.~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

**Tromboembolia venosa**

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

**Hiperglucemia**

En el estudio BREAK-3, 5 de 12 pacientes que recibieron TAFINLAR con antecedentes de diabetes requirieron una terapia hipoglucémica más intensiva. La incidencia de hiperglucemia de grado 3 basada en valores de laboratorio fue del 6% en pacientes que recibieron TAFINLAR.

En el estudio COMBI-d, el 27% de los pacientes con antecedentes de diabetes que recibieron TAFINLAR con trametinib y el 13% de los pacientes con antecedentes de diabetes que recibieron el agente único TAFINLAR requirieron una terapia hipoglucemiante más intensiva. Se produjo hiperglucemia de grado 3 y grado 4 según los valores de laboratorio en 5% y 0,5% de los pacientes, respectivamente, que recibieron TAFINLAR con trametinib. Para los pacientes que recibieron TAFINLAR como agente único, el 4,3% de los pacientes tenían hiperglucemia de grado 3 según los valores de laboratorio y ningún paciente tenía hiperglucemia de grado 4. Monitorear los niveles de glucosa en suero al inicio y según sea clínicamente apropiado cuando TAFINLAR se administra en pacientes con diabetes o hiperglucemia preexistentes. Iniciar u optimizar medicamentos anti hiperglucémicos según esté clínicamente indicado.

**Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa**

TAFINLAR, contiene una fracción de sulfonamida, lo que confiere un riesgo potencial de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Monitoree a los pacientes con deficiencia de G6PD para detectar signos de anemia hemolítica mientras toma TAFINLAR.

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

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

## REACCIONES ADVERSAS

## Resumen del perfil toxicológico

## Melanoma irresecable o metastásico

*Tafinlar en monoterapia:*

El perfil toxicológico de Tafinlar en monoterapia se basa en datos de cinco estudios clínicos en monoterapia (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], BRF113710 [BREAK-2], BRF113220 y BRF112680) que incluyeron 578 pacientes afectados por melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600. Aproximadamente el 30% de los pacientes recibió tratamiento con Tafinlar durante más de 6 meses. En la población conjunta para el análisis de la seguridad de Tafinlar, los eventos adversos más frecuentes (frecuencia  $\geq 15\%$ ) fueron hiperqueratosis, cefalea, fiebre, artralgia, fatiga, náuseas, papiloma cutáneo, alopecia, erupción y vómitos.

*Tratamiento combinado con Tafinlar y ~~Mekinist~~ trametinib:*

La seguridad del tratamiento con Tafinlar en combinación con trametinib se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 150 mg de Tafinlar administrado por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib administrado por vía oral una vez al día (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) observados durante el tratamiento combinado con Tafinlar y trametinib fueron fiebre, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

*Resumen tabulado de los eventos adversos observados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico:*

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Tafinlar en monoterapia y en la Tabla 4 para Tafinlar en combinación con trametinib. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencias de los distintos eventos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

Tabla 3 Melanoma irreseccable o metastásico: eventos adversos asociados a Tafinlar en monoterapia

Eventos adversos	Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N = 578
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Nasofaringitis	Frecuente
<b>Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)</b>	
Papiloma	Muy frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo), carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel incluido el CCE de la piel, el CCE in situ (enfermedad de Bowen) y el queratoacantoma, queratosis seborreica	Frecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Hipersensibilidad	Infrecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Apetito disminuido	Muy frecuente
Hipofosfatemia Hiperglucemia	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>	
Uveítis	Infrecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Tos	Muy frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Náuseas, vómitos, diarrea	Muy frecuente
Estreñimiento	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Efectos cutáneos (erupción, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodismestesia palmoplantar	Muy frecuente
Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, piel seca, eritema, prurito)	Frecuente
Paniculitis	Infrecuente
Fotosensibilidad <sup>1)</sup>	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

<b>Eventos adversos</b>	<b>Categoría de frecuencia</b> Datos de seguridad integrados <i>N</i> = 578
Artralgia, mialgia, dolor en una extremidad	Muy frecuente
<b>Trastornos renales</b>	
Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda	Infrecuente
Nefritis tubulointersticial	Infrecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Astenia, escalofríos, fatiga, pirexia	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente
<sup>1)</sup> Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 y BRF112680 fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.	

La Tabla 4 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Tafinlar en combinación con trametinib; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 (*N* = 209) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 (*N* = 209) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 (*N* = 350).



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

**Tabla 4 Melanoma irreseccable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Tafinlar y Mekinist trametinib**

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Erupción pustulosa	Frecuente	Frecuente
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>		
Carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel, que abarca: CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma de piel	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
<b>Trastornos oculares</b>		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Alteración visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia <sup>1)</sup>	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Infrecuente	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Fotosensibilidad <sup>2)</sup>	Frecuente	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Creatina-fosfocinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
<b>Trastornos renales</b>		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	Frecuente	Frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>		
Alanina-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
<p><sup>1)</sup> La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales.</p> <p><sup>2)</sup> Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos COMBI-d y COMBI-v fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.</p>		

### **Pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales**

El perfil toxicológico observado en el estudio BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) en pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales es acorde al de la combinación de Tafinlar con ~~Mekinist~~ **trametinib** en el melanoma irresecable o metastásico (véase también el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

### **Tratamiento adyuvante del melanoma**

*Tafinlar en combinación con ~~Mekinist~~ **trametinib***

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

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

En la Tabla 5 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y ~~Mekinist~~ **trametinib** descritas con una incidencia  $\geq 10\%$ , en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia  $\geq 2\%$ , en el caso de las reacciones de grados 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF115532 (COMBI-AD).

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

Tabla 5 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y ~~Mekinist~~ trametinib frente al placebo

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con <del>Mekinist</del> <u>trametinib</u> N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares <sup>16)</sup>	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					
Insuficiencia renal	<1	NN	NN	NN	Infrecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>					
Pirexia <sup>17)</sup>	63	5	11	<1	Muy frecuente
Fatiga <sup>18)</sup>	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente
Edema periférico <sup>19)</sup>	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>					
Alanina-aminotransferasa elevada <sup>20)</sup>	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada <sup>21)</sup>	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente
<p><sup>1)</sup> «Nasofaringitis» también incluye «faringitis».</p> <p><sup>2)</sup> «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia».</p> <p><sup>3)</sup> «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión».</p> <p><sup>4)</sup> «Mareo» también incluye «vértigo».</p> <p><sup>5)</sup> «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano».</p> <p><sup>6)</sup> «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina».</p> <p><sup>7)</sup> «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos.</p> <p><sup>8)</sup> «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva».</p> <p><sup>9)</sup> «Tos» también incluye «tos productiva».</p> <p><sup>10)</sup> «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen».</p> <p><sup>11)</sup> «Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa».</p> <p><sup>12)</sup> «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia».</p> <p><sup>13)</sup> «Eritema» también incluye «eritema generalizado».</p> <p><sup>14)</sup> «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital».</p> <p><sup>15)</sup> «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético».</p> <p><sup>16)</sup> «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética».</p> <p><sup>17)</sup> «Pirexia» también incluye «hiperpirexia».</p> <p><sup>18)</sup> «Fatiga» también incluye «astenia» y «malestar general».</p> <p><sup>19)</sup> «Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica».</p> <p><sup>20)</sup> «Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia».</p>					

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con <u>Mekinist trametinib</u> N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
<sup>21)</sup> «Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia». NN: no notificado.					

### Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado

#### *Tafinlar en monoterapia:*

La seguridad de Tafinlar en monoterapia se evaluó en un estudio multicéntrico no aleatorizado de fase II de múltiples cohortes, sin enmascaramiento, en pacientes con CPNM metastásico con mutación BRAF V600E positiva (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

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

#### *Tafinlar en combinación con trametinib:*

La seguridad de Tafinlar en combinación con trametinib se evaluó en un estudio multicéntrico no aleatorizado de fase II con múltiples cohortes, sin enmascaramiento, en pacientes con CPNM metastásico con mutación BRAF V600E (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

En los grupos que recibieron 150 mg de Tafinlar por vía oral dos veces al día y 2 mg de Mekinist trametinib por vía oral una vez al día (cohortes B y C), los eventos adversos más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) asociados al tratamiento combinado con Tafinlar y Mekinist trametinib fueron fiebre, náuseas, vómitos, edema periférico, diarrea, apetito disminuido, astenia, piel seca, escalofríos, tos, fatiga, erupción y disnea.

En la Tabla 6 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y trametinib descritas con una incidencia  $\geq 10\%$  en el caso de las reacciones de cualquier grado, o con una incidencia  $\geq 2\%$  en el caso de las reacciones de grado 3 y 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en las cohortes B y C del estudio BRF113928.

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

Tabla 6 CPNM avanzado: reacciones adversas asociadas a la combinación de Tafinlar y trametinib

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con <del>Mekinist</del> trametinib N = 93		
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Categoría de frecuencia
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>			
Carcinoma de células escamosas de la piel	3	2	Frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Neutropenia <sup>1)</sup>	15	8	Muy frecuente
Leucopenia	6	2	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Hiponatremia	14	9	Muy frecuente
Deshidratación	8	3	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>			
Desprendimiento de retina o del epitelio pigmentario retiniano <sup>1)</sup>	2	NN	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Cefalea	16	NN	Muy frecuente
Mareo	14	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Disminución de la fracción de eyección	9	4	Frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>			
Hemorragia <sup>2)</sup>	26	3	Muy frecuente
Hipotensión	15	2	Muy frecuente
Hipertensión	8	6	Frecuente
Embolia pulmonar	4	2	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Náuseas	46	NN	Muy frecuente
Vómitos	37	3	Muy frecuente
Diarrea	33	2	Muy frecuente
Apetito disminuido	28	NN	Muy frecuente
Estreñimiento	16	NN	Muy frecuente
Pancreatitis aguda	1	NN	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Eritema	10	NN	Muy frecuente
Piel seca	32	1	Muy frecuente
Erupción <sup>3)</sup>	31	3	Muy frecuente
Prurito <sup>4)</sup>	15	2	Muy frecuente
Hiperqueratosis <sup>5)</sup>	13	1	Muy frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Espasmos musculares	10	NN	Muy frecuente
Artralgia	16	NN	Muy frecuente
Mialgia	13	NN	Muy frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

Reacciones adversas	Tafinlar en combinación con <del>Mekinist</del> trametinib N = 93		
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Categoría de frecuencia
Insuficiencia renal	3	1	Frecuente
Nefritis tubulointersticial	2	2	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Pirexia	55	5	Muy frecuente
Astenia <sup>6)</sup>	47	6	Muy frecuente
Edema <sup>7)</sup>	35	NN	Muy frecuente
Escalofríos	24	1	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	12	NN	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	11	2	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	10	4	Muy frecuente
<sup>1)</sup> «Neutropenia» incluye «neutropenia» y «recuento disminuido de neutrófilos». «Recuento disminuido de neutrófilos» se considera como un evento relacionado con la neutropenia. <sup>2)</sup> «Hemorragia» incluye «hemoptisis», «hematoma», «epistaxis», «púrpura», «hematuria», «hemorragia subaracnoidea», «hemorragia gástrica», «hemorragia de la vejiga urinaria», «contusión», «hematoquecia (rectorragia)», «hemorragia en la zona de inyección», «melena», «hemorragia pulmonar» y «hemorragia retroperitoneal». <sup>3)</sup> «Erupción» incluye «erupción», «erupción generalizada», «erupción papular», «erupción macular», «erupción maculopapular» y «erupción pustulosa». <sup>4)</sup> «Prurito» incluye «prurito», «prurito generalizado» y «prurito ocular». <sup>5)</sup> «Hiperqueratosis» incluye «hiperqueratosis», «queratosis actínica», «queratosis seborreica» y «queratosis pilar». <sup>6)</sup> «Astenia» también incluye «fatiga» y «malestar general». <sup>7)</sup> «Edema» incluye «edema generalizado» y «edema periférico». NN= no notificado.			

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

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

**Tabla 7 Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones**

<u>Reacción adversa</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>
<u>Trastornos vasculares</u>	
Tromboembolia venosa <sup>1</sup>	Frecuente
<sup>1)</sup> «Tromboembolia venosa» incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia y trombosis venosa.	

**INTERACCIONES****Efectos de otros fármacos sobre Tafinlar:**

Los estudios *in vitro* indican que el dabrafenib se metaboliza principalmente por las enzimas 2C8 y 3A4 del citocromo P450 (CYP2C8 y CYP3A4) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). Los datos farmacocinéticos mostraron un incremento en la  $C_{m\acute{a}x}$  (33%) y el AUC (71%) del dabrafenib tras dosis múltiples cuando el medicamento se administró conjuntamente con ketoconazol (un inhibidor de la CYP3A4); asimismo, el AUC del hidroxidabrafenib y el desmetildabrafenib aumentó un 82% y un 68%, respectivamente. Se observó una disminución (del 16%) en el AUC del carboxidabrafenib. La administración simultánea de dabrafenib y gemfibrozilo (un inhibidor de la CYP2C8) provocó un incremento (del 47%) del AUC del dabrafenib tras dosis múltiples, sin cambios significativos en la concentración de los metabolitos. Los datos farmacocinéticos mostraron un descenso en la  $C_{m\acute{a}x}$  (27%) y el AUC (34%) tras dosis múltiples de dabrafenib con la coadministración con rifampicina (inductor de la CYP3A4 y la CYP2C8). No se observaron cambios relevantes en el AUC para el hidroxidabrafenib, hubo un aumento del AUC del 73% para el carboxidabrafenib y una disminución del AUC del 30% para el desmetildabrafenib. Es probable que los medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes de la CYP2C8 o la CYP3A4 aumenten o reduzcan, respectivamente, las concentraciones de dabrafenib. Si es posible, se debe evaluar la posibilidad de administrar otros fármacos distintos durante el tratamiento con Tafinlar. Se debe tener cautela a la hora de administrar inhibidores potentes de la CYP2C8 o la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, nefazodona, claritromicina, ritonavir, gemfibrozilo) o inductores potentes de dichas enzimas (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hipérico [hierba de san Juan]) conjuntamente con Tafinlar.

**Medicamentos que afectan al pH gástrico:**

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de dabrafenib dos veces al día y 40 mg de rabeprazol (un fármaco elevador del pH) una vez al día provocó un aumento del 3% en el AUC del dabrafenib y un descenso del 12% en su  $C_{m\acute{a}x}$ . Estos cambios en el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  del dabrafenib no se consideran clínicamente significativos. No se prevé que los medicamentos que alteran el pH gastroduodenal (p. ej., inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, antiácidos) reduzcan la biodisponibilidad del dabrafenib.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

**Efectos de Tafinlar sobre otros medicamentos:**

El dabrafenib induce el metabolismo mediado por la CYP3A4 y la CYP2C9 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética) y quizá pueda inducir otras enzimas como CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19 y UDP-glucuronosiltransferasas (UGT). El dabrafenib también puede inducir determinados transportadores como la glucoproteína P (P-gp). En un estudio clínico en 16 pacientes que recibieron una dosis única de midazolam (un sustrato de la CYP3A4), la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC disminuyeron un 47% y un 65%, respectivamente, con la administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de Tafinlar dos veces al día. En otro estudio en 14 pacientes, la administración de dosis múltiples de Tafinlar disminuyó el AUC de la S-warfarina (sustrato de la CYP2C9) y la R-warfarina (sustrato de la CYP3A4/CYP1A2) tras la administración de una única dosis en un 37% y un 33%, respectivamente, con un pequeño incremento de la  $C_{m\acute{a}x}$  (18% y 19%, respectivamente). La coadministración de Tafinlar con medicamentos afectados por la inducción de la CYP3A4 o la CYP2C9, como los anticonceptivos hormonales (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR), la warfarina o la dexametasona, puede dar lugar a una disminución de sus concentraciones y una pérdida de eficacia. Si la administración concomitante de estos medicamentos fuera necesaria, se debe vigilar a los pacientes por si disminuyera la eficacia o plantearse la posibilidad de sustituir estos medicamentos. El dabrafenib inhibe los transportadores OATP1B1 y OATP1B3 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). Tras la administración simultánea de una única dosis de rosuvastatina (un sustrato del OATP1B1 y el OATP1B3) con dosis repetidas de 150 mg de Tafinlar dos veces al día en 16 pacientes, se observó una variación mínima del AUC (aumento del 7%) y un aumento de la  $C_{m\acute{a}x}$  del 156%. Se recomienda vigilar la aparición de reacciones adversas si Tafinlar se coadministra con fármacos que son sustratos del OATP1B1 o el OATP1B3 y tienen un estrecho margen terapéutico con respecto a concentraciones máximas elevadas.

**Tratamiento combinado con dosis fijas o variables***Combinación con ~~Mekinist~~ trametinib:*

La administración concomitante de dosis múltiples de 150 mg de Tafinlar dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día provocó un aumento del 16% en la  $C_{m\acute{a}x}$  del dabrafenib y del 23% en su AUC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del trametinib, correspondiente a una disminución del 12% del AUC, cuando Tafinlar se administra en combinación con dabrafenib. Estos cambios en la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC del dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte en la información relativa a la prescripción de trametinib las directrices sobre interacciones farmacológicas asociadas al trametinib en monoterapia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg****EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR****Embarazo****Resumen de los riesgos**

Tafinlar puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Tafinlar durante el embarazo. En estudios sobre la función reproductora en animales (ratas), el dabrafenib indujo embriotoxicidad y teratogenia. Tras la exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones que eran la mitad de las alcanzadas en el ser humano con la administración de la dosis máxima recomendada de 150 mg dos veces al día, se observó una mayor incidencia de casos de retraso en el desarrollo esquelético y de peso fetal reducido. Tras la exposición prenatal al dabrafenib en concentraciones 3 veces mayores que las alcanzadas en el ser humano tras la administración de la dosis máxima recomendada de 150 mg dos veces al día se observaron casos de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo. Debe advertirse a las pacientes embarazadas del riesgo para el feto.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

#### Datos en animales

En un estudio combinado en ratas para investigar los efectos sobre el desarrollo embriofetal, los animales recibieron dabrafenib por vía oral en dosis de hasta 300 mg/kg/d durante la organogénesis. Con  $\geq 20$  mg/kg/d, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 4,1  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , lo que corresponde aproximadamente a 0,5 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de retrasos en el desarrollo esquelético y peso fetal reducido. Con 300 mg/kg/d, la exposición sistémica materna (AUC) fue de 22,6  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , lo que corresponde aproximadamente a 3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 150 mg dos veces al día. La toxicidad para el desarrollo se manifestó en forma de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo.

#### Lactancia

##### Resumen de los riesgos

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

#### Mujeres y varones con capacidad de procrear

##### Anticoncepción

###### Mujeres

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

Tafinlar<sup>®</sup> puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo efectivo alternativo (véase el apartado INTERACCIONES).

Tafinlar puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales o de cualquier otro anticonceptivo hormonal sistémico, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo efectivo alternativo (véase el apartado INTERACCIONES).

***Varones que toman trametinib en combinación con dabrafenib***

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

~~En los animales a los que se administró dabrafenib se ha observado efectos sobre la espermatogénesis. Se debe informar a los pacientes varones que tomen trametinib en combinación con dabrafenib del posible riesgo de deterioro de la espermatogénesis, que puede ser irreversible.~~

Los pacientes varones (incluidos los pacientes vasectomizados) con parejas sexuales que estén embarazadas, probablemente embarazadas o que puedan quedar embarazadas deben usar preservativos al mantener relaciones sexuales durante el tratamiento con Tafinlar en monoterapia y por espacio de al menos 2 semanas tras finalizarlo. Si Tafinlar se usa en combinación con ~~Mekinist~~ trametinib, los pacientes varones deben usar preservativos al mantener relaciones sexuales durante el tratamiento y por espacio de al menos 16 semanas tras finalizarlo.

**Esterilidad**

No hay datos al respecto en seres humanos. En animales, se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Debe informarse a los pacientes varones del riesgo de afectación de la espermatogénesis, afectación que puede ser irreversible.

**SOBREDOSIS**

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

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA****Modo de acción**

*Tafinlar en monoterapia: ~~melanoma y CPNM~~*

Tafinlar (dabrafenib) es un inhibidor selectivo y potente de las cinasas RAF, que compite por el sitio de unión del ATP, con valores de  $CI_{50}$  de 0,65, 0,5 y 1,84 nM para las enzimas BRAF V600E, BRAF V600K y BRAF V600D, respectivamente. Las variantes de aminoácido oncógenas en la valina en la posición 600 (V600) en BRAF conducen a la activación permanente (constitutiva) de la vía RAS/RAF/MEK/ERK y a la estimulación de la proliferación de las células tumorales. Las mutaciones de BRAF se han identificado en cánceres específicos, entre ellos en aproximadamente el 50% de los casos de melanoma y entre el 1% y el 3% de los casos de CPNM.

La mutación de BRAF observada con mayor frecuencia, V600E, y la segunda más frecuente, V600K, constituyen el 95% de las mutaciones de BRAF detectadas en todos los pacientes con cáncer. También existen algunas sustituciones muy poco frecuentes como V600D, V600G y

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

V600R. El dabrafenib también inhibe las enzimas BRAF y CRAF sin mutación (*wild type*) con valores de  $CI_{50}$  de 3,2 y 5,0 nM, respectivamente, en los ensayos bioquímicos.

El dabrafenib inhibe la proliferación de las líneas celulares de carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) y de melanoma que contienen la mutación BRAF V600 *in vitro* y en modelos de xenoinjerto de melanoma *in vivo*.

*Tafinlar en combinación con ~~Mekinist~~ trametinib —melanoma y CPNM*

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

**Farmacodinámica**

Se ha observado que el dabrafenib inhibe un biomarcador farmacodinámico posterior (ERK fosforilada) en líneas celulares de melanoma con la mutación BRAF V600, tanto *in vitro* como en modelos animales.

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

**Electrofisiología cardíaca**

El posible efecto del dabrafenib sobre la prolongación del intervalo QT se evaluó en un estudio específico sobre ese aspecto en el que se administraron dosis múltiples. Se administró una dosis supraterapéutica de 300 mg de Tafinlar dos veces al día a 32 pacientes afectados por tumores con mutación BRAF V600. No se observaron efectos clínicamente relevantes del dabrafenib ni de sus metabolitos sobre el intervalo QTc.

**Farmacocinética****Absorción**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

26 ng/ml, respectivamente. La administración de dabrafenib con alimentos redujo su biodisponibilidad (la  $C_{máx}$  y el AUC disminuyeron en un 51% y un 31%, respectivamente) y retrasó la absorción de la sustancia activa contenida en las cápsulas de Tafinlar en comparación con la administración en ayunas.

**Distribución**

El dabrafenib se fija a las proteínas del plasma humano en un 99,7%. El volumen de distribución en estado de equilibrio tras la administración intravenosa de una microdosis es de 46 L.

**Biotransformación y metabolismo**

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

**Eliminación**

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

**Evaluación *in vitro* del potencial de interacción farmacológica***Efectos de otros fármacos sobre el dabrafenib:*

Según estudios *in vitro*, la CYP2C8 y la CYP3A4 son las principales enzimas del CYP que intervienen en el metabolismo oxidativo del dabrafenib, mientras que el hidroxidabrafenib y el desmetildabrafenib son sustratos de la CYP3A4. Por consiguiente, los inhibidores o inductores de dichas enzimas pueden afectar potencialmente a la farmacocinética del dabrafenib o sus metabolitos (véase el apartado INTERACCIONES). *In vitro*, el dabrafenib es un sustrato de las proteínas humanas P-gp (glucoproteína P) y BCRP (proteína de resistencia farmacológica en cáncer de mama). Sin embargo, estos transportadores tienen un impacto mínimo en la biodisponibilidad oral y la eliminación del dabrafenib, y el riesgo de interacciones farmacológicas es mínimo.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

*Efectos del dabrafenib sobre otros medicamentos*

En hepatocitos humanos, el dabrafenib dio lugar a incrementos —dependientes de la concentración— de los niveles de ARNm de la CYP2B6 y la CYP3A4, que llegaron a ser 32 veces superiores a los niveles de los controles. El dabrafenib y sus metabolitos (hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib y desmetildabrafenib) inhibieron los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3 humanos y los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 y 3 humanos, y el dabrafenib y su metabolito desmetilado inhibieron el transportador de cationes orgánicos (OCT) 2 *in vitro*. El riesgo de una interacción farmacológica con respecto a OAT1, OAT3 y OCT2 es mínimo teniendo en cuenta la exposición clínica. Para OATP1B1 y OATP1B3, el riesgo de interacción farmacológica se evaluó en un estudio clínico (véase el apartado INTERACCIONES). El dabrafenib y el desmetildabrafenib han demostrado ser inhibidores moderados de la BCRP humana; no obstante, el riesgo de una interacción farmacológica es mínimo teniendo en cuenta la exposición clínica. No se ha demostrado que el dabrafenib ni ninguno de sus 3 metabolitos inhiban la P-gp *in vitro*.

**Poblaciones especiales**

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

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

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

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la edad no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética del dabrafenib. La edad superior a 75 años está asociada de forma significativa a mayores concentraciones plasmáticas de carboxidabrafenib y desmetildabrafenib, con una exposición un 40% superior en los sujetos mayores de 75 años que en los menores de esa edad.

**Sexo biológico y peso corporal**

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

**Raza o etnia**

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg****Disfunción renal**

La farmacocinética del dabrafenib se caracterizó mediante un análisis poblacional en 233 pacientes con disfunción renal leve (FG 60-89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y 30 pacientes con disfunción renal moderada (FG 30-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) que participaron en estudios clínicos. El efecto de la disfunción renal leve o moderada sobre la depuración del dabrafenib oral fue escaso (<6% en ambas categorías) y no fue clínicamente relevante. Además, la disfunción renal leve y moderada no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib ni desmetildabrafenib. No hay datos disponibles para pacientes con disfunción renal severa (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

**Disfunción hepática**

La farmacocinética del dabrafenib se caracterizó mediante un análisis poblacional en 65 pacientes con disfunción hepática leve (según la clasificación del *National Cancer Institute* [NCI] estadounidense) que participaron en ensayos clínicos. La depuración del dabrafenib oral no fue significativamente distinta en esos pacientes que en los pacientes con función hepática normal (diferencia del 4%). La disfunción hepática leve tampoco tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de dabrafenib. No hay datos disponibles para pacientes con disfunción hepática moderada o severa (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

**ESTUDIOS CLÍNICOS****Melanoma irresecable o metastásico*****Tafinlar en monoterapia***

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

***Pacientes no tratados previamente***

La eficacia y la seguridad de Tafinlar se evaluaron en un estudio de fase III aleatorizado sin enmascaramiento (BREAK-3) en el que se comparó Tafinlar con dacarbazina (DTIC) en pacientes no tratados previamente con melanoma avanzado (irresecable en estadio III) o metastásico (estadio IV) y mutación BRAF V600E. La selección de pacientes incluyó un análisis centralizado de las mutaciones BRAF V600E mediante un ensayo de detección de mutaciones BRAF realizado en la muestra tumoral más reciente disponible.

En el ensayo participaron 250 pacientes, repartidos aleatoriamente en proporción 3:1 en dos grupos que recibieron respectivamente 150 mg de dabrafenib («Tafinlar 150 mg») dos veces al día o 1000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazina intravenosa cada 3 semanas. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia de Tafinlar en comparación con la de la dacarbazina con respecto a la supervivencia sin progresión (SSP) en pacientes con melanoma irresecable o metastásico

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

con mutación BRAF V600E. A los pacientes del grupo de la dacarbazina se les permitió cambiar al grupo de Tafinlar tras una confirmación radiológica independiente de progresión inicial de la enfermedad. Las características iniciales estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. El 60% de los pacientes eran varones y el 99,6%, de raza blanca; la mediana de edad fue de 52 años, siendo el 21% de los pacientes mayores de 65 años; el 98,4% tenía una puntuación de 0 o 1 en la escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); y el 97% presentaba enfermedad metastásica.

El análisis principal se basó en 118 eventos en el momento de la fecha de corte de los datos. Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 8 y la Figura 1.

**Tabla 8: ~~Datos de la eficacia evaluada por el investigador correspondientes al estudio BREAK-3~~**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

Tabla 8 Población por intención de tratar

Crterios de valoración / Evaluaciones	Dabrafenib N = 187	Dacarbazina N = 63
<b>SSP</b>		
Mediana (meses) (IC del 95%)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%) Valor de p	0,30 (0,18; 0,51) p < 0,0001	
<b>SG<sup>a</sup></b>		
% a los 6 meses (IC del 95%)	87 (79,2; 91,9)	79 (59,7; 89,5)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,61 (0,25; 1,48)	
<b>RG<sup>b</sup></b>		
% (IC del 95%) <sup>c</sup>	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)
<b>DR:</b>		
	N = 99	N = 12
Mediana (meses) (IC del 95%)	5,6 (4,8; NA)	NA (5,0; NA)

IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; SSP: supervivencia sin progresión; SG: supervivencia global; RG: respuesta global; DR: duración de la respuesta.

<sup>a</sup> Calculado a partir de las estimaciones de Kaplan-Meier a los 6 meses; con una mediana del tiempo de seguimiento de 4,9 meses (intervalo = de 0 a 9,9 meses) y 30 muertes, los datos de la supervivencia global aún no son definitivos y la mediana de la supervivencia global no se ha alcanzado en ninguno de los dos grupos. Los datos de los pacientes se resumen por tratamiento aleatorizado; los cálculos incluyen los datos de la fase de cambio al otro grupo de tratamiento en el caso de los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de la dacarbazina y, por lo tanto, reflejan los posibles efectos beneficiosos de Tafinlar como tratamiento de segunda línea.

<sup>b</sup> Definido como respuesta completa + respuesta parcial.

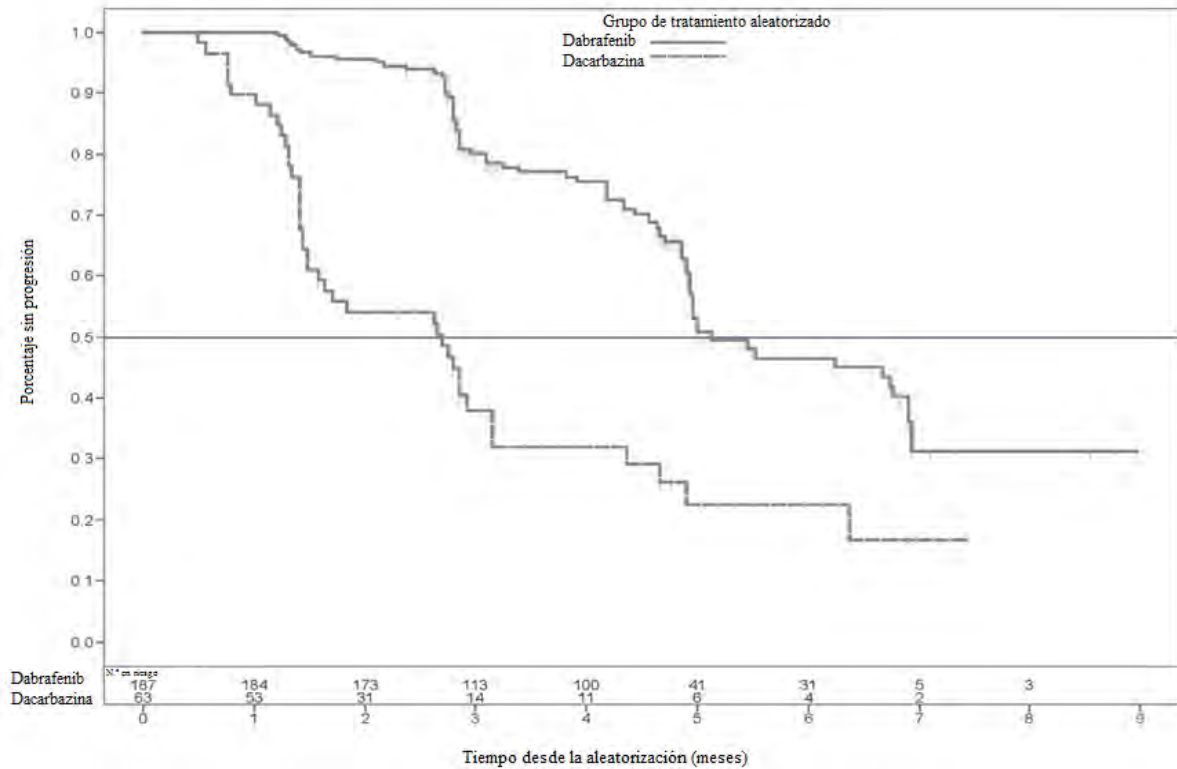
<sup>c</sup> Respuesta confirmada.

Veintiocho pacientes (44%) asignados aleatoriamente al grupo de la dacarbazina se cambiaron al grupo de Tafinlar tras la verificación independiente de progresión de la enfermedad. La mediana del tiempo de tratamiento con Tafinlar tras el cambio de grupo de tratamiento fue de 2,8 meses y la tasa de respuesta global (TRG) no confirmada, del 46%.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

**Figura 1** BREAK-3 - Curvas de Kaplan-Meier de la SSP evaluada por el investigador (población IDT)



### *Pacientes con metástasis cerebrales*

El estudio multicéntrico de fase II BREAK-MB, con dos cohortes y sin enmascaramiento, estaba diseñado para evaluar la respuesta intracranial con Tafinlar en pacientes afectados por melanoma con metástasis cerebrales histológicamente confirmado (estadio IV) con mutación BRAF V600E o V600K. En la cohorte A se incluyeron los pacientes que no habían recibido ningún tratamiento local anterior para las metástasis cerebrales, y en la cohorte B los que sí habían recibido dichos tratamientos.

Los resultados se resumen en la Tabla 9.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

Tabla 9 Datos de la eficacia evaluada por el investigador correspondientes al estudio BREAK-MB

Criterios de valoración / Evaluación	Población de todos los pacientes tratados			
	BRAF V600E (criterio principal)		BRAF V600K	
	Cohorte A N = 74	Cohorte B N = 65	Cohorte A N = 15	Cohorte B N = 18
<b>Tasa de respuesta global intracraneal, % (IC del 95%)<sup>a</sup></b>				
	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)
<b>Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC del 95%)</b>				
	N = 29 4,6 (2,8; NA)	N = 20 6,5 (4,6; 6,5)	N = 1 2,9 (NA; NA)	N = 4 3,8 (NA; NA)
<b>RG, % (IC del 95%)<sup>a</sup></b>				
	38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)
<b>DR, mediana, meses (IC del 95%)</b>				
	N = 28 5,1 (3,7; NA)	N = 20 4,6 (4,6; 6,5)	NP	N = 5 3,1 (2,8; NA)
<b>SSP, mediana, meses (IC del 95%)</b>				
	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
<b>SG, mediana, meses (IC del 95%)</b>				
Mediana (meses)	7,6 (5,9; NA)	7,2 (5,9; NA)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NA)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzada; NP: no procede.; SG: supervivencia global; RG: respuesta global; DR: duración de la respuesta; SSP: supervivencia sin progresión.

a. Respuesta confirmada.

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

### ***Pacientes no tratados anteriormente o en los que había fracasado al menos un tratamiento sistémico previo***

El estudio multicéntrico internacional de fase II BRF113710 (BREAK-2), con un único grupo y sin enmascaramiento, incorporó a 92 pacientes afectados por melanoma con metástasis cerebrales histológicamente confirmado (estadio IV) con mutación BRAF V600E o V600K confirmada. De ellos, 15 no habían recibido tratamientos previos (quimioterapia, inmunoterapia o terapias dirigidas) contra la enfermedad metastásica, mientras que 77 sí habían recibido dichos tratamientos.

La tasa de respuesta confirmada evaluada por el investigador en la población principal para el análisis de la eficacia, formada por pacientes con melanoma metastásico y mutación BRAF V600E ( $N = 76$ ) fue del 59% (IC del 95%: 48,2; 70,3), con respuesta completa en un 7% de los casos. La mediana de la SSP fue de 6,3 meses (IC del 95%: 4,6; 7,7) y la mediana de la duración de la respuesta, de 5,2 meses (IC del 95%: 3,9; no calculable). El tratamiento sistémico previo no pareció afectar significativamente a la respuesta. La tasa de respuesta confirmada evaluada por el investigador en una población secundaria para el análisis de la eficacia, formada por pacientes con melanoma metastásico y mutación BRAF V600K ( $N = 16$ ) fue del 13% (IC del 95%: 0,0; 28,7) y la mediana de la duración de la respuesta, de 5,3 meses (IC del 95%:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

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

***Tafinlar en combinación con ~~Mekinist~~ trametinib:***

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

**MEK115306 (COMBI-d)**

El estudio de fase III MEK115306 (COMBI-d), aleatorizado y con doble enmascaramiento, comparó la combinación de Tafinlar y trametinib con la administración de Tafinlar y placebo como tratamiento de primera línea en pacientes afectados por melanoma cutáneo irrecable (estadio IIC) o metastásico (estadio IV) con mutación BRAF V600E o V600K. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el investigador, siendo la supervivencia global (SG) uno de los criterios secundarios de valoración más importantes. Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a ≤LSN) y el tipo de mutación BRAF (V600E frente a V600K).

Un total de 423 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (Tafinlar 150 mg dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día) ( $N = 211$ ) o al grupo de Tafinlar en monoterapia (150 mg dos veces al día) ( $N = 212$ ). Las características iniciales estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. El 53% de los pacientes eran varones, y la mediana de la edad era de 56 años. En la mayoría de los pacientes, la puntuación en la escala funcional del ECOG era de 0 (72%) y la enfermedad se encontraba en el estadio IV M1c (66%). La mayor parte de los pacientes (85%) presentaba la mutación BRAF V600E; el 15% restante, la mutación BRAF V600K.

~~En el momento del análisis final de la SG, en los pacientes aleatorizados (población IDT) se habían registrado 222 fallecimientos (52,5%) (99 en el grupo del tratamiento combinado [47%] y 123 en el que recibió Tafinlar<sup>®</sup> en monoterapia [58%]). La mediana de seguimiento durante el tratamiento en estudio fue de 20 meses en el grupo de tratamiento combinado y de 16 meses en el grupo de Tafinlar<sup>®</sup> en monoterapia. El estudio MEK115306 demostró que el riesgo de muerte se redujo de forma estadísticamente significativa, en un 29%, en el grupo del tratamiento combinado en comparación con el grupo de Tafinlar<sup>®</sup> en monoterapia (cociente de riesgos instantáneos = 0,71 con un IC del 95% de 0,55; 0,92;  $p = 0,011$ ). La mediana de la SG fue de 25,1 meses en el grupo del tratamiento combinado y de 18,7 meses en el grupo de Tafinlar<sup>®</sup> en monoterapia. En el grupo del tratamiento combinado, las estimaciones de SG a los 12 meses (74%) y a los 24 meses (51,4%) también fueron mayores que las del grupo de Tafinlar<sup>®</sup> en monoterapia (67,6% y 42,1%, respectivamente).~~

~~El período de seguimiento ampliado determinó que las estimaciones de SG a los 36 meses eran del 44% y del 32% para los pacientes que recibían Tafinlar<sup>®</sup> en combinación con Mekinist<sup>®</sup> y Tafinlar<sup>®</sup> en monoterapia, respectivamente.~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

La mediana de la SG y las tasas estimadas de supervivencia al cabo de 1, 2, 3, 4 y 5 años se presentan en la Tabla 10. Un análisis de la SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el dabrafenib en monoterapia. La mediana de la SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 7 meses mayor que en el del dabrafenib en monoterapia (25,8 meses frente a 18,7 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 32% para la combinación frente al 27% para el dabrafenib en monoterapia (Tabla 10 y Figura 2). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (véase la Figura 2). La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 40% (IC del 95%: 31,2; 48,4) en el grupo de tratamiento combinado frente al 33% (IC del 95%: 25,0; 41,0) en el grupo del dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC del 95%: 8,4; 26,0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 14% (IC del 95%: 6,8; 23,1) en el grupo del dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

**Tabla 10 Resultados de la SG para el estudio MEK115306 (COMBI-d)**

	<u>Análisis de la SG*</u>		<u>Análisis de la SG al cabo de 3 años*</u>		<u>Análisis de la SG al cabo de 5 años*</u>	
	<u>Dabrafenib + trametinib (n = 211)</u>	<u>Dabrafenib + placebo (n = 212)</u>	<u>Dabrafenib + trametinib (n = 211)</u>	<u>Dabrafenib + placebo (n = 212)</u>	<u>Dabrafenib + trametinib (n = 211)</u>	<u>Dabrafenib + placebo (n = 212)</u>
<b>Número de pacientes</b>						
<u>Fallecimiento (evento), n (%)</u>	99 (47)	123 (58)	114 (54)	139 (66)	135 (64)	151 (71)
<b>Estimaciones de la SG (meses)</b>						
<u>Mediana (IC del 95%)</u>	25.1 (19.2; NA)	18.7 (15.2; 23.7)	26.7 (19.0; 38.2)	18.7 (15.2; 23.1)	25.8 (19.2; 38.2)	18.7 (15.2; 23.1)
<u>Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)</u>	0,71 (0,55; 0,92)		0,75 (0,58; 0,96)		0,80 (0,63; 1,01)	
<u>Valor de p</u>	0,011		NP		NP	
<b><u>SG estimada, % (IC del 95%)</u></b>	<b><u>Dabrafenib + trametinib (n = 211)</u></b>			<b><u>Dabrafenib + placebo (n = 212)</u></b>		
<u>Al cabo de 1 año</u>	74 (66,8; 79,0)			68 (60,8; 73,5)		
<u>Al cabo de 2 años</u>	52 (44,7; 58,6)			42 (35,4; 48,9)		
<u>Al cabo de 3 años</u>	43 (36,2; 50,1)			31 (25,1; 37,9)		
<u>Al cabo de 4 años</u>	35 (28,2; 41,8)			29 (22,7; 35,2)		
<u>Al cabo de 5 años</u>	32 (25,1; 38,3)			27 (20,7; 33,0)		

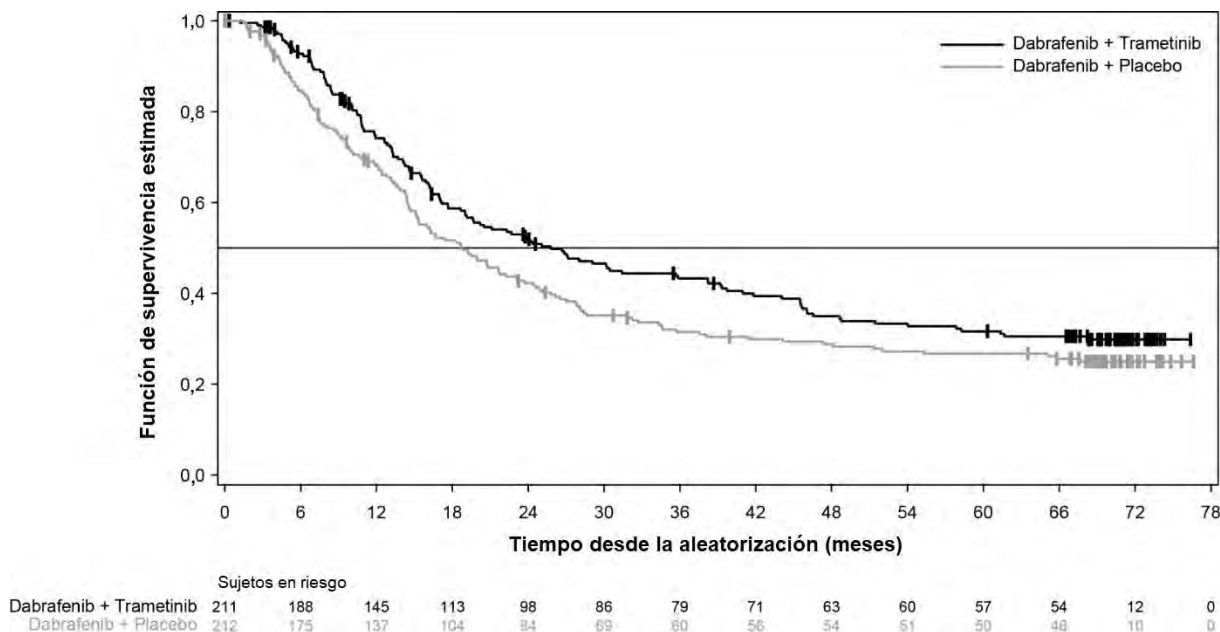
\*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG: 12 de enero de 2015; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 5 años: 10 de diciembre de 2018.

NA = no alcanzada, NP = no procede.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

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



Los resultados de eficacia en cuanto a SSP, TRG y duración de la respuesta se resumen en la Tabla 10:

**Tabla 10: Resultados de eficacia evaluados por el investigador en el estudio MEK115306 (COMBI-d) (datos correspondientes a las fechas de corte para el análisis principal y para el análisis final)**

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis final*	
	Dabrafenib + trametinib N= 211	Dabrafenib N= 212	Dabrafenib + trametinib N= 211	Dabrafenib N= 212
SSP evaluada por el investigador				
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
Mediana (meses) (IC del 95% <sup>a</sup> )	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)	
— Valor de p (prueba del orden logarítmico)	0,035		<0,001	
Tasa de respuesta global <sup>b</sup> (%) IC del 95%	N= 210 67 (59,9; 73,0)	N= 210 51 (44,5; 58,4)	N= 210 69 (61,8; 74,8)	N= 210 53 (46,3; 60,2)

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

Diferencia en la tasa de respuesta global (RC <sup>e</sup> + RP <sup>e</sup> ), %	15 <sup>d</sup>		15 <sup>d</sup>	
IC del 95% de la diferencia	5,9; 24,5		6,0; 24,5	
— Valor de p	0,0014		0,0014	
Duración de la respuesta (meses)				
Mediana (IC del 95%)	9,2 <sup>e</sup> (7,4; NA)	10,2 <sup>e</sup> (7,5; NA)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)

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

a) Intervalo de confianza.

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

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

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

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

NA = no alcanzada.

Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración principal de la SSP a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del dabrafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del dabrafenib en monoterapia (Tabla 11).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

Tabla 11 Resultados de eficacia evaluada por el investigador en el estudio MEK115306 (COMBI-d)

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis actualizado*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
SSP evaluada por el investigador								
Progresión de la enfermedad o muerte. n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	153 (73)	168 <sup>f</sup> (79)	160 (76)	166 (78)
Mediana (meses) (IC del 95% <sup>a</sup> )	9.3 (7.7; 11.1)	8.8 (5.9; 10.9)	11.0 (8.0; 13.9)	8.8 (5.9; 9.3)	10.2 (8.0; 12.8)	7.6 (5.8; 9.3)	10.2 (8.1; 12.8)	8.8 (5.9; 9.3)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.75 (0.57; 0.99)		0.67 (0.53; 0.84)		0.71 (0.57; 0.88)		0.73 (0.59; 0.91)	
Valor de p (prueba del orden logarítmico)	0.035		<0.001 <sup>g</sup>		NP		NP	
Tasa de respuesta global <sup>b</sup> (%) (IC del 95%)	67 (59.9; 73.0)	51 (44.5; 58.4)	69 (61.8; 74.8)	53 (46.3; 60.2)	68 (61.5; 74.5)	55 (47.8; 61.5)	69 (62.5; 75.4)	54 (46.8; 60.6)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC <sup>c</sup> + RP <sup>c</sup> ), % IC del 95% de la diferencia Valor de p	15 <sup>d</sup> 5.9; 24.5 0.0015		15 <sup>d</sup> 6.0; 24.5 0.0014 <sup>g</sup>		NP		NP	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

Duración de la respuesta (meses)								
Mediana	9.2 <sup>e</sup>	10.2 <sup>e</sup>	12.9	10.6	12.0	10.6	12.9	10.2
(IC del 95%)	(7.4; NA)	(7.5; NA)	(9.4; 19.5)	(9.1; 13.8)	(9.3; 17.1)	(8.3; 12.9)	(9.3; 18.4)	(8.3; 13.8)

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

*a) Intervalo de confianza.*

*b) Tasa de respuesta global = respuesta completa + respuesta parcial.*

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

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

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

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

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

*NA = no alcanzada.*

*NP = no procede.*

### MEK116513 (COMBI-v)

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

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

~~El análisis de la SG se realizó cuando se habían producido 222 muertes (77% de los eventos requeridos para el análisis final). El Comité Independiente de Vigilancia de Datos (CIVD) recomendó detener el estudio, ya que los resultados de la SG sobrepasaron el umbral de eficacia preespecificado. Por ello, el resumen intermedio de la SG se tomó como análisis final comparativo de la SG.~~

~~El análisis de la SG en el estudio MEK116513 se basó en 222 muertes (32%) (100 muertes en el grupo del tratamiento combinado [28%] y 122 en el del vemurafenib [35%]). La mediana del seguimiento durante el tratamiento del estudio fue de 11 meses en el grupo del tratamiento combinado y de 9 meses en el grupo del vemurafenib. El estudio MEK116513 demostró que el~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

~~riesgo de muerte se redujo de forma estadísticamente significativa, en un 31%, en el grupo del tratamiento combinado en comparación con el grupo del vemurafenib (cociente de riesgos instantáneos = 0,69, IC del 95%: 0,53; 0,89;  $p = 0,005$ ). La mediana de la SG no se había alcanzado aún en el grupo de tratamiento combinado y fue de 17,2 meses en el grupo de vemurafenib en monoterapia.~~

El período de seguimiento ampliado determinó que las estimaciones de la SG a los 36 meses eran del 45% y del 31% para los pacientes que recibían Tafinlar<sup>®</sup> en combinación con Mekinist<sup>®</sup> y vemurafenib en monoterapia, respectivamente.

Un análisis de la SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el vemurafenib en monoterapia. La mediana de la SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 8 meses mayor que en el del vemurafenib en monoterapia (26,0 meses frente a 17,8 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 36% para la combinación frente al 23% para el vemurafenib en monoterapia (Tabla 12 y Figura 3). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (véase la Figura 3). La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 46% (IC del 95%: 38,8; 52,0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 28% (IC del 95%: 22,5; 34,6) en el grupo del vemurafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC del 95%: 9,3; 23,3) en el grupo de tratamiento combinado frente al 10% (IC del 95%: 5,1; 17,4) en el grupo del vemurafenib para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

**Tabla 12 Resultados de la SG para el estudio MEK116513 (COMBI-v)**

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

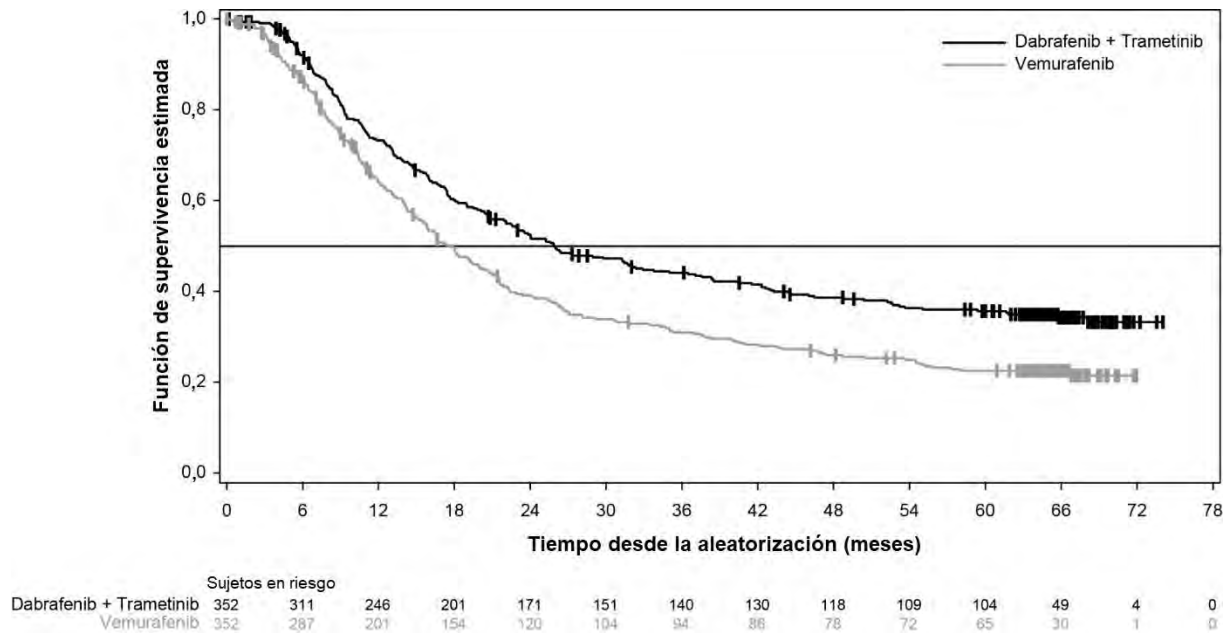
NA = no alcanzada, NP = no procede.

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

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



Los resultados correspondientes a los criterios de valoración de SSP, TRG y duración de la respuesta se resumen en la Tabla 11.

**Tabla 11: Resultados de eficacia evaluados por el investigador en el estudio MEK116513 (COMBI-v)**

Criterio de valoración	Dabrafenib + trametinib (N= 352)	Vemurafenib (N= 352)
<b>SSP evaluada por el investigador</b>		
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)
Mediana (meses) (IC del 95%)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,56 (0,46; 0,69)	
— Valor de p	<0,001	
Tasa de respuesta global, n (%) IC del 95%	226 (64) (59,1; 69,4)	180 (51) (46,1; 56,8)
Diferencia en la tasa de respuesta global (RC + RP), % IC del 95% de la diferencia	13 (5,7; 20,2)	



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

Valor de <i>p</i>	0,0005	
Duración de la respuesta (meses)		
Mediana (IC del 95%)	13,8 (11,0; NA)	7,5 (7,3; 9,3)

NA: no alcanzada; SSP: supervivencia sin progresión.

Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración secundario de la SSP a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del vemurafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del vemurafenib en monoterapia (Tabla 13).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

**Tabla 13 Resultados de eficacia evaluada por el investigador en el estudio MEK116513 (COMBI-v)**

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

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

NA: no alcanzada; SSP: supervivencia sin progresión.

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

La eficacia y la seguridad de la combinación de Tafinlar con ~~Mekinist~~ **trametinib** en pacientes con melanoma portador de una mutación en BRAF que había metastatizado en el cerebro se estudiaron en un estudio de fase II, multicéntrico, sin enmascaramiento y no aleatorizado (estudio COMBI-MB).

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

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

El criterio de valoración principal del estudio fue la respuesta intracraneal en la cohorte A, definida como el porcentaje de pacientes que presentaban una respuesta intracraneal confirmada y evaluada por el investigador usando la versión 1.1 de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 14. Los criterios de valoración secundarios fueron la duración de la respuesta intracraneal, la TRG, la SSP y la SG. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 14.

**Tabla 14 COMBI-MB – Datos de eficacia evaluada por el investigador**

	<b>Población de todos los pacientes tratados</b>			
<b><u>Criterios de valoración / Evaluación</u></b>	<b><u>Cohorte A</u></b> <b><i>N</i> = 76</b>	<b><u>Cohorte B</u></b> <b><i>N</i> = 16</b>	<b><u>Cohorte C</u></b> <b><i>N</i> = 16</b>	<b><u>Cohorte D</u></b> <b><i>N</i> = 17</b>
<b>Tasa de respuesta intracraneal, % (IC del 95%)</b>				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
<b>Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC del 95%)</b>				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
<b>Tasa de respuesta global, % (IC del 95%)</b>				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
<b>Supervivencia sin progresión, mediana, meses (IC del 95%)</b>				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
<b>Supervivencia global, mediana, meses (IC del 95%)</b>				
<b><u>Mediana (meses)</u></b>	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NN)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
<i>IC = Intervalo de confianza.</i>				

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

*NN = No notificado.*

### **Tratamiento adyuvante del melanoma**

#### **Estudio BRF115532 / CDRB436F2301 (COMBI-AD)**

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

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

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

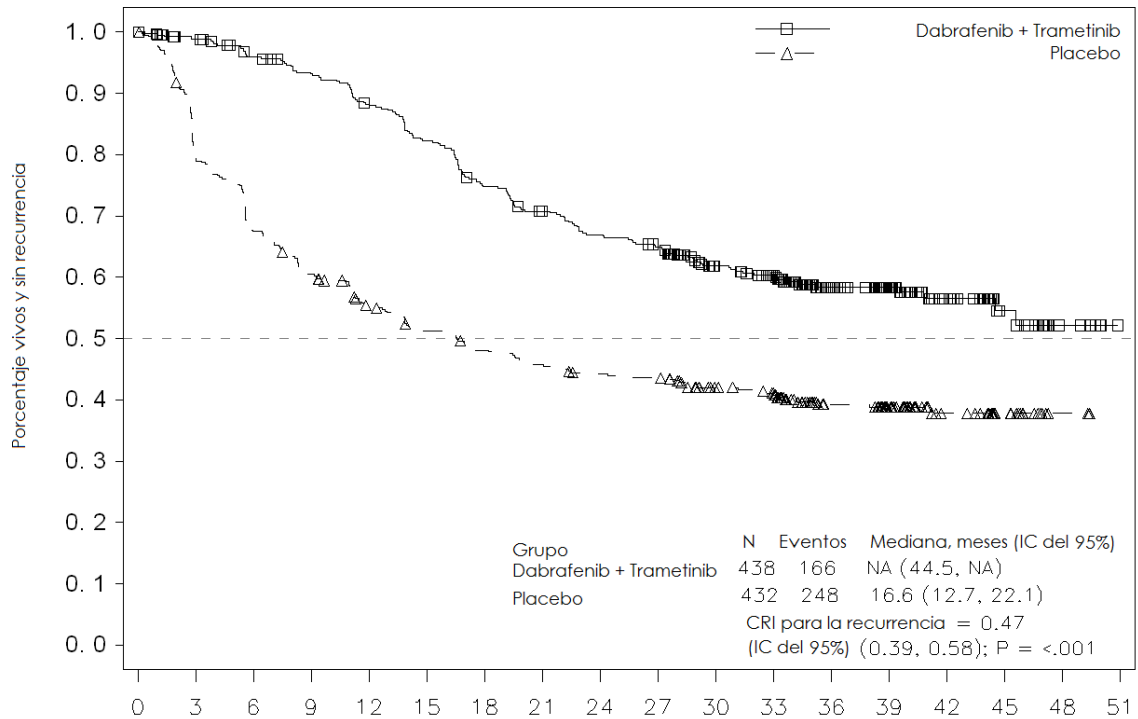
Los resultados del análisis primario de la SSR se presentan en la Figura 4 y en la Tabla 15. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa para el criterio de valoración principal de SSR entre los grupos de tratamiento, con una estimación de reducción del riesgo de 53% en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib, en comparación con el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos = 0,47, IC del 95%: 0,39; 0,58,  $p = 1,53 \times 10^{-14}$ ). Los resultados fueron concordantes entre los subgrupos, incluidos los factores de estratificación para el estadio de la enfermedad y el tipo de mutación BRAF V600. La mediana de la SSR fue

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

de 16,6 meses para el grupo de placebo, y no se ha alcanzado todavía en el grupo de tratamiento combinado.

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



Pacientes en riesgo	Tiempo desde la aleatorización (meses)																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Dabrafenib + Trametinib	438	411	392	377	355	330	299	279	263	253	202	187	116	83	52	23	7	0
Placebo	432	335	280	250	219	199	185	176	168	166	141	132	87	62	33	16	3	0

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

Tabla 15 COMBI-AD - Resultados de la supervivencia sin recurrencia

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

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

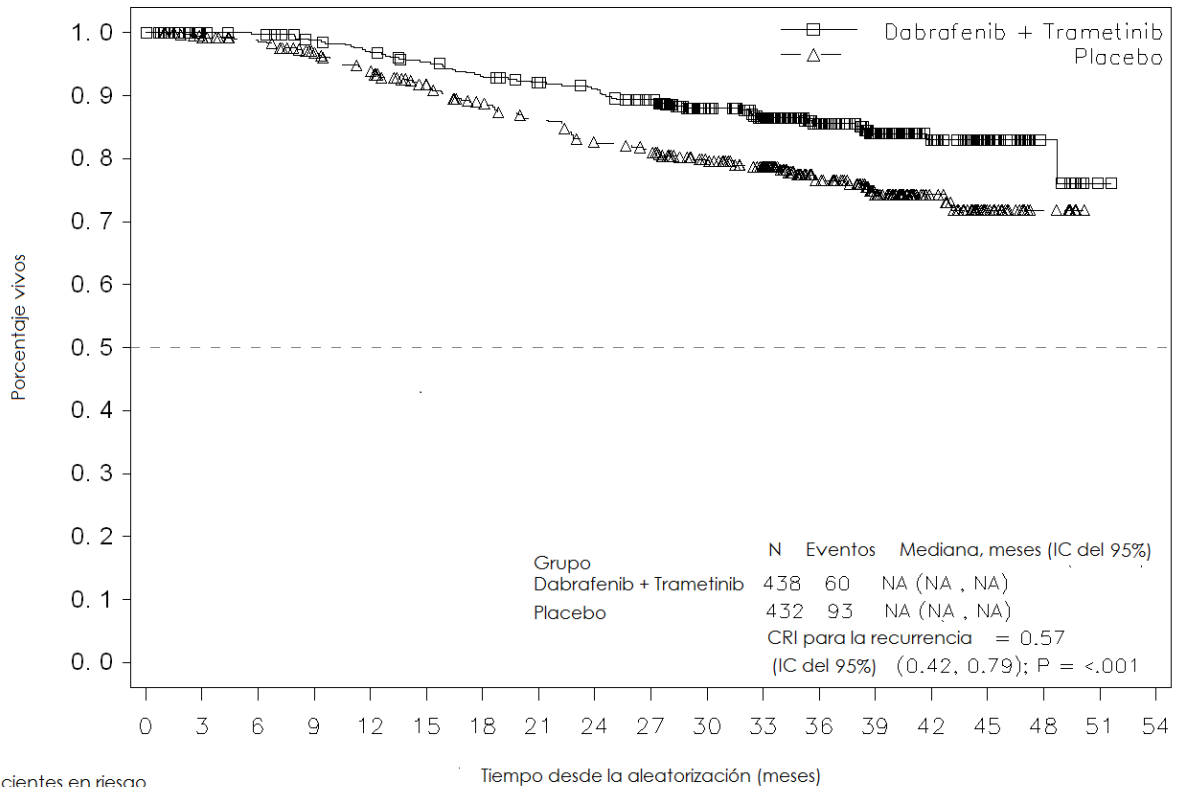
[2] El valor de *p* se obtiene con la prueba del orden logarítmico bilateral con estratificación (los factores de estratificación fueron estadio de la enfermedad [IIIA frente a IIIB frente a IIIC] y tipo de mutación BRAF V600 [V600E frente a V600K]).  
NE = no estimable.

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

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



Pacientes en riesgo	Tiempo desde la aleatorización (meses)																		
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
Dabrafenib + Trametinib	438	418	414	404	395	386	376	368	362	349	301	276	180	126	82	37	12	1	0
Placebo	432	421	410	394	378	357	337	324	308	300	269	242	164	110	64	25	7	0	0

## CPNM avanzado

### Estudio E2201 (BRF113928)

La eficacia y seguridad del tratamiento combinado con Tafinlar y ~~Mekinist~~ **trametinib** se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase II con tres cohortes, no aleatorizado y sin enmascaramiento, realizado en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) en estadio IV con mutación BRAF V600E.

El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador usando los criterios RECIST de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1, evaluados por el investigador). Los criterios secundarios de valoración fueron la duración de la respuesta, la supervivencia sin progresión (SSP), la supervivencia global (SG), la seguridad y la farmacocinética poblacional. La TRG, la duración de la respuesta y la SSP fueron también valoradas por un comité de evaluación independiente a modo de análisis de sensibilidad.

Las cohortes se incorporaron al estudio secuencialmente:

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

- Cohorte A: monoterapia (150 mg de Tafenlar dos veces al día), 84 pacientes incorporados. De ellos, 78 habían recibido un tratamiento sistémico anterior por enfermedad metastásica.
- Cohorte B ( $n = 57$ ): tratamiento combinado (150 mg de Tafenlar dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día): 59 pacientes incorporados. De ellos, 57 habían recibido anteriormente tratamientos sistémicos de primera, segunda y hasta tercera línea por enfermedad metastásica. Otros dos no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo y se incluyeron en el análisis para pacientes incorporados en la cohorte C.
- Cohorte C ( $n = 36$ ): tratamiento combinado (150 mg de Tafenlar dos veces al día y 2 mg de ~~Mekinist~~ **trametinib** una vez al día): 34 pacientes incorporados (nota: los dos pacientes de la cohorte B que no habían recibido previamente ningún tratamiento sistémico se incluyeron en el análisis para los pacientes incluidos en la cohorte C, con un total de 36). Todos los pacientes recibieron la medicación del estudio como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica.

Del total de 93 pacientes de las cohortes B y C que recibieron el tratamiento combinado, la mayoría eran de raza blanca ( $n = 79$ , 85%). Hubo una proporción similar de mujeres y varones (54% frente al 46%). La mediana de edad era de 64 años en pacientes que ya habían recibido previamente al menos un tratamiento y de 68 años en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. La mayoría de los pacientes ( $n = 87$ , 94%) incorporados a las cohortes con el tratamiento combinado tenían una puntuación de 0 o 1 en la escala de capacidad funcional del ECOG. Nunca habían fumado 26 pacientes (28%). Un total de 91 pacientes (97,8%) presentaban un CPNM no escamoso según el análisis histológico. De los pacientes ya tratados anteriormente, 38 (67%) habían recibido únicamente un tratamiento antitumoral sistémico de primera línea para enfermedad metastásica.

Para el criterio principal de valoración, la TRG evaluada por el investigador fue del 61,1% (IC del 95%: 43,5; 76,9) en los pacientes que recibieron tratamiento de primera línea y del 66,7% (IC del 95%: 52,9%; 78,6%) en los pacientes previamente tratados. Estos resultados son estadísticamente significativos a la hora de rechazar la hipótesis nula de que la TRG con la combinación de ~~Mekinist~~ **trametinib** y Tafenlar para ambos grupos con CPNM no era superior al 30%.

Los resultados de TRG valorados por el comité de evaluación independiente concordaron con la evaluación del investigador (Tabla 16).

La respuesta fue duradera, su mediana de duración llegó a ser de 9,8 meses (IC del 95%: 6,9;16,0) en la población tratada previamente, según la evaluación del investigador. En la población tratada en primera línea aún no pudo estimarse la mediana de duración de la respuesta ni la mediana de la SSP (Tabla 16); el 68% de los pacientes con respuesta confirmada seguían recibiendo tratamiento en el período de seguimiento de la duración de la respuesta.

Al compararla indirectamente con la monoterapia con Tafenlar en la cohorte A, la eficacia de la combinación con trametinib resultó superior.



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg

Tabla 16 Resultados de eficacia en pacientes con CPNM metastásico con mutación BRAF V600E

Criterio de valoración	Análisis	Combinación	Combinación
		Primera línea	Segunda línea
		N = 36 <sup>1</sup>	N = 57 <sup>1</sup>
Tasa de respuesta confirmada, n (%) (IC del 95%)	Por el investigador	22 (61,1%) (43,5; 76,9)	38 (66,7%) (52,9; 78,6)
	Por el comité de evaluación independiente	22 (61,1%) (43,5; 76,9)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	Por el investigador	NE <sup>2</sup> (8,3; NE)	9,8 (6,9; 16,0)
	Por el comité de evaluación independiente	NE (6,9; NE)	12,6 (5,8; NE)
Mediana de la SSP, meses (IC del 95%)	Por el investigador	NE (7,0; NE)	10,2 (6,9; 16,7)
	Por el comité de evaluación independiente	NE (7,0; NE)	8,6 (5,2; 16,8)
Mediana de la SG, meses (IC del 95%)	-	24,6 (11,7; NE) <sup>3</sup>	18,2 (14,3; NE)

<sup>1</sup> Fecha de corte de los datos: 8 de agosto de 2016.

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

<sup>3</sup> La tasa de eventos para el cálculo de la supervivencia global fue del 28% y por consiguiente el valor definido de la mediana aún no se considera definitivo.

**Tafinlar en monoterapia:**

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

**DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA****Estudios de seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas**

En perros, se observaron efectos cardiovasculares, como degeneración/necrosis o hemorragia de las arterias coronarias, hipertrofia o hemorragia de la válvula auriculoventricular y proliferación fibrovascular auricular (con una exposición  $\geq 2$  veces la exposición clínica en seres

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg**

humanos basada en el AUC). En ratones, se observó inflamación arterial/perivascular focal en diversos tejidos; en ratas, un incremento de la incidencia de degeneración arterial hepática y degeneración cardiomiocítica espontánea con inflamación (miocardiopatía espontánea) (con una exposición en las ratas  $\geq 0,5$  veces la exposición clínica en seres humanos y una exposición en los ratones de 0,6 veces la exposición clínica en seres humanos). En ratones se observaron efectos hepáticos, como necrosis hepatocelular e inflamación (con una exposición  $\geq 0,6$  veces la exposición clínica en seres humanos). En algunos perros se observó inflamación broncoalveolar con dosis  $\geq 20$  mg/kg/d ( $\geq 9$  veces la exposición clínica en seres humanos basada en el AUC) y se asoció a respiración superficial y fatigosa.

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

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

**Carcinogenia y mutagenia**

No se han realizado estudios de carcinogenia con el dabrafenib. En los ensayos *in vitro* realizados en bacterias y cultivos de células de mamíferos y el ensayo *in vivo* en micronúcleos de roedores, el dabrafenib no tuvo efectos mutágenos ni clastógenos.

**Toxicidad para la función reproductora***Desarrollo embrionario y fertilidad*

En estudios combinados en ratas sobre fertilidad de las hembras, desarrollo embrionario temprano y desarrollo embrionario se observó una reducción del número de cuerpos lúteos en el ovario en las hembras preñadas con dosis de 300 mg/kg/d (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC), pero no hubo efectos sobre el ciclo estral, el apareamiento ni la fertilidad. Con dosis de 300 mg/kg/d se observó toxicidad para el desarrollo en forma de muerte embrionaria, comunicación interventricular y alteraciones en la forma del timo; con dosis  $\geq 20$  mg/kg/d ( $\geq 0,5$  veces la exposición clínica alcanzada en seres humanos basada en el AUC) se observaron retrasos en el desarrollo esquelético y peso fetal reducido (véase también el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR - Datos en animales).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****TAFINLAR CÁPSULAS 75 mg****Estudios en crías de animales**

En estudios sobre toxicidad en crías de rata se observaron (con exposiciones  $\geq 0,2$  veces la exposición clínica en seres humanos adultos basada en el AUC) efectos sobre el crecimiento (menor longitud de los huesos largos), toxicidad renal (depósitos tubulares, mayor incidencia de quistes corticales y basofilia tubular y aumentos reversibles de la concentración de urea, creatinina o ambas) y toxicidad testicular (degeneración y dilatación tubular).

**Tratamiento combinado con dosis variables**

*Tafinlar en combinación con ~~Mekinist~~ trametinib*

La toxicidad en perros que recibieron Tafinlar y trametinib en combinación durante 4 semanas fue parecida a la observada en estudios similares en monoterapia. Consúltese toda la información relativa a la prescripción de Mekinist trametinib.

**DATOS FARMACÉUTICOS****Incompatibilidades**

No procede.

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Ver envase secundario.

Tafinlar no se debe utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase («EXP»).

Tafinlar se debe mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN**

No existen requisitos especiales para el uso o la manipulación de este producto

**Precauciones especiales al desechar el producto**

Cualquier resto o producto no utilizado debe desecharse de acuerdo con la normativa local.

**Fabricante:**

Véase la caja plegable.

**Prospecto internacional**

Información publicada en: Agosto de 2019.

® = ~~marea registrada~~

**Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza**