

TAFINLAR® 75 MG CÁPSULAS DURAS

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E

TAFINLAR® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E detectada mediante una prueba aprobada por la FDA.

1.2 Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K

TAFINLAR, en combinación con trametinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutaciones BRAF V600E o V600K detectadas mediante una prueba aprobada por la FDA [véase Posología y administración (2.1)].

1.3 Tratamiento adyuvante del melanoma con mutación BRAF V600E o V600K

TAFINLAR, en combinación con trametinib, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con mutaciones BRAF V600E o V600K, detectadas mediante una prueba aprobada por la FDA, y afectación ganglionar, tras la resección completa [véase Posología y administración (2.1)].

1.4 CPNM metastásico con mutación BRAF V600E

TAFINLAR, en combinación con trametinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) metastásico con mutación BRAF V600E, detectada mediante una prueba aprobada por la FDA [véase Posología y administración (2.1)].

1.5 Cáncer anaplásico de tiroides localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E

TAFINLAR, en combinación con trametinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer anaplásico de tiroides (CAT) localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E, detectada mediante una prueba aprobada por la FDA y sin opciones satisfactorias de tratamiento locorregional [véase Posología y administración (2.1)].

1.6 Tumores sólidos irresecables o metastásicos con mutación BRAF V600E

TAFINLAR, en combinación con trametinib, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos mayores de 1 año con tumores sólidos irresecables o metastásicos con mutación BRAF V600E que han presentado progresión después del tratamiento previo y que no tienen opciones alternativas satisfactorias de tratamiento [véase Posología y administración (2.1)]. Esta indicación está autorizada por vía de la aprobación acelerada, sobre la base de la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR) [véase Estudios clínicos (14.6)]. La autorización permanente para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en estudios confirmatorios.

1.7 Limitaciones de uso

- TAFINLAR no está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal debido a la resistencia intrínseca conocida a la inhibición de BRAF [véase Indicaciones y uso (1.6), Farmacología clínica (12.1)].
- TAFINLAR no está indicado para el tratamiento de pacientes con tumores sólidos sin mutación de BRAF [véase Advertencias y precauciones (5.2)].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Melanoma

- Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E en muestras tumorales antes de iniciar el tratamiento con TAFINLAR en monoterapia [véase Advertencias y precauciones (5.2), Estudios clínicos (14.1)].

- Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E o V600K en muestras tumorales antes de iniciar el tratamiento con TAFINLAR y trametinib [véase Advertencias y precauciones (5.2), Estudios clínicos (14.2, 14.3)].
- La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de la mutación BRAF V600 en el melanoma se encuentra disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

Cáncer pulmonar no microcítico

- Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E en muestras tumorales antes de iniciar el tratamiento con TAFINLAR y trametinib [véase Estudios clínicos (14.4)].
- La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de la mutación BRAF V600E en el cáncer pulmonar no microcítico se encuentra disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

Cáncer anaplásico de tiroides

- Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E en muestras tumorales antes de iniciar el tratamiento con TAFINLAR y trametinib [véase Estudios clínicos (14.5)].
- La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de la mutación BRAF V600E en el cáncer anaplásico de tiroides se encuentra disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

Tumores sólidos

- Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E en muestras tumorales antes de iniciar el tratamiento con TAFINLAR y trametinib [véase Estudios clínicos (14.6)]. Actualmente no se dispone de una prueba aprobada por la FDA para la detección de la mutación BRAF V600E en tumores sólidos distintos del melanoma y del cáncer pulmonar no microcítico.

2.2 Dosis recomendada

TAFINLAR cápsulas duras

Pacientes adultos

La dosis recomendada de TAFINLAR cápsulas en pacientes adultos es de 150 mg por vía oral dos veces al día [véase Posología y Administración (2.3)].

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de TAFINLAR cápsulas en pacientes pediátricos que pesen al menos 26 kg se basa en el peso corporal (Tabla 1) [véase Posología y Administración (2.3)]. No se ha establecido la dosis recomendada de TAFINLAR cápsulas en pacientes que pesen menos de 26 kg.

Tabla 1. Dosis recomendada de TAFINLAR cápsulas en pacientes pediátricos (en función del peso)

Peso corporal	Dosis recomendada
26 a 37 kg	75 mg por vía oral d.v.d.
38 a 50 kg	100 mg por vía oral d.v.d.
51 kg o más	150 mg por vía oral d.v.d.

Duración del tratamiento

- La duración recomendada del tratamiento en pacientes con melanoma o tumores sólidos irresecables o metastásicos, CPNM metastásico o cáncer anaplásico de tiroides localmente avanzado o metastásico es hasta la progresión tumoral o la aparición de toxicidad inaceptable.
- La duración recomendada del tratamiento adyuvante del melanoma es hasta la recidiva del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable durante un máximo de un año.

Tratamiento combinado con trametinib

Consulte la ficha técnica del trametinib para obtener información sobre la dosis recomendada de trametinib.

2.3 Administración

- Tome TAFINLAR a la misma hora cada día, con una separación aproximada de 12 horas.
- No tome una dosis omitida de TAFINLAR en las 6 horas anteriores a la siguiente dosis de TAFINLAR.
- Si vomita después de haber tomado TAFINLAR, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis a la hora habitual.

TAFINLAR cápsulas

- Tome TAFINLAR cápsulas en ayunas (al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida) [véase Farmacología clínica (12.3)].
- No abra, triture ni rompa las cápsulas de TAFINLAR.

2.4 Modificaciones posológicas en caso de reacciones adversas

Las reducciones de la dosis en caso de reacciones adversas asociadas a TAFINLAR se presentan en la Tabla 2

Tabla 2. Reducciones recomendadas de la dosis de TAFINLAR cápsulas en caso de reacciones adversas

Dosis recomendada	75 mg por vía oral d.v.d.	100 mg por vía oral d.v.d.	150 mg por vía oral d.v.d.
1.ª reducción de la dosis	50 mg por vía oral d.v.d.	75 mg por vía oral d.v.d.	100 mg por vía oral d.v.d.
2.ª reducción de la dosis	NA	50 mg por vía oral d.v.d.	75 mg por vía oral d.v.d.
3.ª reducción de la dosis	NA	NA	50 mg por vía oral d.v.d.
Modificación posterior	Suspender definitivamente si el paciente no puede tolerar las cápsulas de TAFINLAR de 50 mg dos veces al día.		

Tabla 3. Modificaciones posológicas recomendadas de TAFINLAR en caso de reacciones adversas

Severidad de la reacción adversa ^a	Modificación de la dosis de TAFINLAR ^b
<i>Nuevas neoplasias malignas primarias [véase Advertencias y precauciones (5.1)].</i>	
Neoplasias malignas no cutáneas con mutación de RAS	Suspender definitivamente el tratamiento con TAFINLAR.
<i>Miocardiopatía [véase Advertencias y precauciones (5.4)]</i>	
• Miocardiopatía sintomática • Disminución absoluta de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) igual o superior al 20% con respecto al inicio que es inferior al límite inferior de la normalidad (LIN) del centro	Interrumpir la administración de TAFINLAR hasta que la FEVI mejore al menos hasta el LIN del centro y presente una disminución absoluta de al menos un 10% respecto al valor inicial, y luego reanudar TAFINLAR a la misma dosis.
<i>Uveítis [véase Advertencias y precauciones (5.5)]</i>	
• Uveítis, incluidas iritis e iridociclitis	En caso de uveítis leve o moderada que no responda al tratamiento ocular o de uveítis severa, se debe interrumpir la administración de TAFINLAR hasta 6 semanas. • Si se observa mejoría a grados 0-1, reanudar el tratamiento con TAFINLAR a una dosis más baja. • Si no hay mejoría, suspender definitivamente el tratamiento con TAFINLAR.
<i>Reacciones febriles [véase Advertencias y precauciones (5.6)]</i>	
• Fiebre entre 38 °C y 40 °C (entre 100,4 °F y 104 °F) (o primeros síntomas en caso de recaída)	Interrumpir la administración de TAFINLAR hasta que desaparezca la fiebre y luego reanudarla a la misma dosis o a una dosis más baja.

Severidad de la reacción adversa ^a	Modificación de la dosis de TAFINLAR ^b
- Fiebre superior a 40 °C (104 °F) - Fiebre complicada por escalofríos, hipotensión, deshidratación o insuficiencia renal	- Interrumpir la administración de TAFINLAR hasta que las reacciones febriles desaparezcan durante al menos 24 horas y luego reanudarla a una dosis más baja. - O - Suspender definitivamente el tratamiento con TAFINLAR.
<i>Toxicidades cutáneas [véase Advertencias y precauciones (5.7)]</i>	
- Grado 2 intolerable - Grados 3 o 4	Interrumpir la administración de TAFINLAR durante un máximo de 3 semanas. - Si se observa mejoría, reanudar el tratamiento con TAFINLAR a una dosis más baja. - Si no hay mejoría, suspender definitivamente el tratamiento con TAFINLAR.
Reacciones adversas cutáneas severas (RACS)	Suspender definitivamente el tratamiento con TAFINLAR.
<i>Otras reacciones adversas^c, incluida la hemorragia [véase Advertencias y precauciones (5.3)]</i>	
- Grado 2 intolerable - Cualquier grado 3	Interrumpir la administración de TAFINLAR. - Si se observa mejoría a grados 0-1, reanudar el tratamiento con TAFINLAR a una dosis más baja. - Si no hay mejoría, suspender definitivamente el tratamiento con TAFINLAR.
Primera aparición de cualquier grado 4	- Interrumpir la administración de TAFINLAR hasta que se observe una mejoría a grados 0-1 y luego reanudar TAFINLAR a una dosis más baja. - O - Suspender definitivamente el tratamiento con TAFINLAR.
Grado 4 recurrente	Suspender definitivamente el tratamiento con TAFINLAR.

^a Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. (NCI CTCAE), versión 4.0.

^b En las tablas 3 y 4 se encuentran las reducciones recomendadas de la dosis de TAFINLAR.

^c No se recomienda modificar la dosis de TAFINLAR cuando se administra con trametinib para las siguientes reacciones adversas del trametinib: oclusión venosa retiniana (OVR), desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEPR), enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis y tromboembolia venosa no complicada. No es necesario modificar la dosis de TAFINLAR en el caso de nuevas neoplasias malignas cutáneas.

Consulte la ficha técnica del trametinib para conocer las modificaciones posológicas en caso de reacciones adversas asociadas al trametinib.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

TAFINLAR cápsulas duras:

- 75 mg: cápsula de color rosado oscuro, con las impresiones «GS LHF» y «75 mg».

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Neoplasias malignas primarias nuevas

Neoplasias malignas cutáneas

TAFINLAR en monoterapia (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase *Reacciones adversas (6.1)*] aparecieron carcinomas epidermoides cutáneos (CEC) y queratoacantomas en el 11% y 4% de los pacientes, respectivamente. Hubo casos de carcinoma basocelular y nuevo melanoma primario en el 4% y 1% de los pacientes, respectivamente.

TAFINLAR administrado con trametinib (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase *Reacciones adversas (6.1)*], la incidencia de CEC (incluidos los queratoacantomas) fue del 2%. Hubo casos de carcinoma basocelular y nuevo melanoma primario en el 3% y <1% de los pacientes, respectivamente.

Deben realizarse evaluaciones dermatológicas antes del inicio del tratamiento con TAFINLAR, cada 2 meses durante el tratamiento durante un máximo de 6 meses después de la suspensión definitiva del tratamiento con TAFINLAR.

Neoplasias malignas no cutáneas

Considerando el mecanismo de acción, TAFINLAR puede promover el crecimiento y la aparición de neoplasias malignas con activación de la vía RAS mediante mutaciones u otros mecanismos [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].

En las poblaciones de seguridad de adultos agrupadas de TAFINLAR en monoterapia y TAFINLAR administrado con trametinib [véase *Reacciones adversas (6.1)*] se produjeron neoplasias malignas no cutáneas en el 1% de los pacientes.

Es necesario vigilar estrechamente a los pacientes que reciben TAFINLAR para detectar signos o síntomas de neoplasias malignas no cutáneas. Suspenda definitivamente el tratamiento con TAFINLAR en caso de neoplasias malignas no cutáneas con mutación de RAS [véase *Posología y administración (2.4)*].

5.2 Estimulación tumoral en tumores sin mutación de BRAF

Los experimentos *in vitro* han demostrado la activación paradójica de la transducción de señales mediada por cinasas MAP y el aumento de la proliferación celular en células con BRAF de tipo normal que están expuestas a inhibidores de BRAF. Debe confirmarse la presencia o ausencia de la mutación BRAF V600E o V600K antes de iniciar el tratamiento con TAFINLAR en monoterapia o en combinación con trametinib [véase *Indicaciones y uso (1.6), Posología y administración (2.1)*].

5.3 Hemorragia

TAFINLAR administrado con trametinib puede producir hemorragias, incluidas hemorragias copiosas definidas como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano crítico. Se han notificado casos mortales.

TAFINLAR administrado con trametinib (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase *Reacciones adversas (6.1)*] se produjeron eventos hemorrágicos en el 17% de los pacientes, hemorragias digestivas en el 3% de los pacientes, hemorragias intracraneales en el 0,6% de los pacientes y hemorragias mortales en el 0,5% de los pacientes. Los eventos mortales fueron hemorragia cerebral y hemorragia del tronco encefálico.

Suspenda definitivamente el tratamiento con TAFINLAR con todos los eventos hemorrágicos de grado 4 y con cualquier evento hemorrágico de grado 3 que no mejore. Debe interrumpirse la administración de TAFINLAR en caso de eventos hemorrágicos de grado 3; si se observa mejoría, se reanudará el tratamiento con TAFINLAR en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

5.4 Miocardiopatía

TAFINLAR administrado con trametinib (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase *Reacciones Adversas (6.1)*], el 6% de los pacientes presentaron miocardiopatía, definida como una disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 10\%$ respecto al inicio y por debajo del límite inferior

de la normalidad (LIN) del centro. La aparición de miocardiopatía dio lugar a la interrupción temporal de la administración o la suspensión definitiva del tratamiento con TAFINLAR en el 3% y <1% de los pacientes, respectivamente. La miocardiopatía se resolvió en 45 de los 50 pacientes que recibieron TAFINLAR junto con trametinib.

Debe evaluarse la FEVI mediante ecocardiografía o ventriculografía isotópica (MUGA) antes de iniciar el tratamiento con TAFINLAR en combinación con trametinib, un mes después del inicio y, luego, en intervalos de 2 a 3 meses durante el tratamiento. Se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con TAFINLAR en caso de miocardiopatía sintomática o reducción absoluta de la FEVI superior al 20% respecto al inicio y por debajo del LIN del centro. La administración de TAFINLAR puede reanudarse al mismo nivel de dosis tras la recuperación de la función cardíaca hasta, como mínimo, el LIN del centro para la FEVI y una disminución absoluta $\leq 10\%$ respecto al valor inicial [véase Posología y administración (2.4)].

5.5 Uveítis

TAFINLAR en monoterapia (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase Reacciones adversas (6.1)] se produjo uveítis en el 1% de los pacientes.

TAFINLAR administrado con trametinib (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase Reacciones adversas (6.1)] se produjo uveítis en el 2% de los pacientes.

Se han notificado casos de panuveítis biocular o iridociclitis biocular desde la comercialización del producto.

El tratamiento empleado en los ensayos clínicos consistió en colirios oftálmicos de corticoesteroides y midriáticos. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas oculares de uveítis (p. ej., cambios en la visión, fotofobia, dolor ocular). Si se diagnostica una iritis, se debe administrar el tratamiento ocular y continuar con TAFINLAR sin modificar la dosis. En caso de uveítis severa (es decir, iridociclitis) o uveítis leve o moderada que no responde al tratamiento ocular, se interrumpirá la administración de TAFINLAR y se tratará según indicación clínica. Reanude la administración de TAFINLAR a la misma dosis o a una dosis menor si se observa una mejoría a grados 0 o 1. Suspenda definitivamente el tratamiento con TAFINLAR en caso de uveítis persistente de grado 2 o superior durante >6 semanas [véase Posología y administración (2.4)].

5.6 Reacciones febriles graves

Con TAFINLAR pueden producirse reacciones febriles graves y fiebre de cualquier grado de severidad, complicadas con hipotensión, escalofríos moderados o intensos, deshidratación o insuficiencia renal.

La incidencia y la severidad de la pirexia aumentan cuando TAFINLAR se administra con trametinib, en comparación con TAFINLAR en monoterapia [véase Reacciones adversas (6.1)].

TAFINLAR en monoterapia (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase Reacciones adversas (6.1)] se produjo fiebre (grave y no grave) en el 30% de los pacientes. Aproximadamente el 13% de estos pacientes experimentó 3 o más episodios aislados. Se produjeron reacciones febriles graves y fiebre de cualquier grado de severidad, complicadas con hipotensión y escalofríos moderados o intensos en el 6% de los pacientes.

TAFINLAR administrado con trametinib (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase Reacciones adversas (6.1)] se produjo fiebre en el 58% de los pacientes. En el 5% de los pacientes se observaron reacciones febriles graves y fiebre de cualquier grado de severidad, complicadas por hipotensión, escalofríos moderados o intensos, deshidratación o insuficiencia renal. La fiebre se complicó con hipotensión en el 4% de los pacientes, deshidratación en el 3%, síncope en el 2%, insuficiencia renal en el 1% y escalofríos severos en <1%.

Interrumpa la administración de TAFINLAR, tanto en monoterapia como en combinación con trametinib, si la temperatura del paciente es $\geq 38^\circ\text{C}$. En caso de recaída, también puede interrumpirse el tratamiento ante la aparición del primer síntoma de pirexia [véase Reacciones adversas (6.1)]. La fiebre puede complicarse con hipotensión, escalofríos moderados o intensos, deshidratación o insuficiencia renal. Es necesario evaluar los signos y síntomas de infección, y controlar las concentraciones séricas de creatinina y otros signos del funcionamiento renal mientras se presenta pirexia severa y una vez que esta desaparece. Si procede, se puede reiniciar la administración de TAFINLAR, o de TAFINLAR y trametinib cuando se utilizan en combinación, si

el paciente se ha recuperado de la reacción febril al menos 24 horas antes, a la misma dosis o a una dosis más baja [véase *Posología y administración* (2.4)]. Se pueden administrar antipiréticos como profilaxis secundaria cuando se reanude el tratamiento con TAFINLAR si el paciente ha tenido un episodio previo de reacción febril severa o fiebre asociada a complicaciones. Administre corticoesteroides (p. ej., 10 mg diarios de prednisona) durante al menos 5 días ante un segundo episodio de pirexia, o un episodio de pirexia posterior, si la temperatura no recupera los valores iniciales en los 3 días siguientes a la aparición de la pirexia, o en caso de pirexia asociada a complicaciones, tales como deshidratación, hipotensión, insuficiencia renal o escalofríos severos, y no hay indicios de infección activa.

5.7 Toxicidades cutáneas graves

Durante el tratamiento con TAFINLAR administrado con trametinib se han descrito casos de reacciones adversas cutáneas severas (RACS), incluidos el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales [véase *Reacciones adversas* (6.2)].

TAFINLAR administrado con trametinib (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase *Reacciones adversas* (6.1)] se produjeron otras toxicidades cutáneas graves en <1% de los pacientes.

Se debe vigilar la aparición o el empeoramiento de reacciones cutáneas graves. Suspenda definitivamente el tratamiento con TAFINLAR en caso de una reacción adversa cutánea severa [véase *Posología y administración* (2.4)]. Con otras toxicidades cutáneas, interrumpa la administración de TAFINLAR en caso de toxicidad cutánea intolerable o severa. Reanude el tratamiento con TAFINLAR a una dosis más baja en los pacientes que presenten mejoría o se recuperen de la toxicidad cutánea en un plazo de 3 semanas. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con TAFINLAR si la toxicidad cutánea no ha mejorado en 3 semanas [véase *Posología y administración* (2.4)].

5.8 Hiperglucemia

TAFINLAR en monoterapia (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase *Reacciones adversas* (6.1)], el 14% de los pacientes con antecedentes de diabetes que recibieron TAFINLAR necesitaron un tratamiento hipoglucemiante más intensivo. El 3% de los pacientes presentaron hiperglucemia de grados 3 y 4.

TAFINLAR administrado con trametinib (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase *Reacciones adversas* (6.1)], el 15% de los pacientes con antecedentes de diabetes que habían recibido TAFINLAR junto con trametinib necesitaron un tratamiento hipoglucemiante más intensivo. El 2% de los pacientes presentaron hiperglucemia de grados 3 y 4.

Se deben vigilar las concentraciones séricas de glucosa al inicio y cuando sea clínicamente adecuado al administrar TAFINLAR con trametinib en pacientes con diabetes o hiperglucemia preexistentes. Inicie u optimice el tratamiento con antihiperglucemiantes según indicación clínica.

5.9 Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa

TAFINLAR, que contiene un grupo sulfamida, comporta un riesgo potencial de anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD). Se debe vigilar a los pacientes con déficit de G6PD para detectar signos de anemia hemolítica durante el tratamiento con TAFINLAR.

5.10 Riesgos asociados a la biterapia

TAFINLAR está indicado para usarse en combinación con trametinib. Consulte la ficha técnica del trametinib para obtener información sobre los riesgos graves del trametinib antes de iniciar el tratamiento con TAFINLAR y trametinib.

5.11 Linfocitosis hemofagocítica

Se ha observado linfocitosis hemofagocítica (LHH) desde la comercialización del producto cuando TAFINLAR se administró con trametinib. Si se sospecha una linfocitosis hemofagocítica, interrumpa el tratamiento. Si se confirma una linfocitosis hemofagocítica, suspenda el tratamiento e inicie el tratamiento adecuado para la LHH.

5.12 Toxicidad embriofetal

Según los resultados de los estudios en animales y en función del mecanismo de acción, TAFINLAR puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. El dabrafenib fue teratógeno y embriotóxico en ratas en dosis tres veces superiores a la exposición humana con la dosis clínica recomendada en adultos. Se debe informar a las embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo no hormonal eficaz, ya que TAFINLAR puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales durante el tratamiento y hasta 2 semanas después de la última dosis [véase *Interacciones farmacológicas* (7.2), *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la documentación sobre el producto:

- Nuevas neoplasias malignas primarias [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].
- Estimulación tumoral en tumores sin mutación de BRAF [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)].
- Hemorragia [véase *Advertencias y precauciones* (5.3)].
- Miocardiopatía [véase *Advertencias y precauciones* (5.4)].
- Uveítis [véase *Advertencias y precauciones* (5.5)].
- Reacciones febriles graves [véase *Advertencias y precauciones* (5.6)].
- Toxicidades cutáneas graves [véase *Advertencias y precauciones* (5.7)].
- Hiperglucemia [véase *Advertencias y precauciones* (5.8)].
- Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa [véase *Advertencias y precauciones* (5.9)].
- Linfocitosis hemofagocítica [véase *Advertencias y precauciones* (5.11)].

Hay reacciones adversas adicionales asociadas al trametinib. Consulte la ficha técnica del trametinib para obtener más información.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Peruano de Farmacovigilancia y al Titular de la Autorización de Comercialización (<https://psi.novartis.com/>).

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Poblaciones de seguridad de pacientes adultos

La población de seguridad agrupada que se describe en el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a 150 mg de TAFINLAR por vía oral, dos veces al día en monoterapia en 586 pacientes con diversos tumores sólidos, incluido el melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, inscritos en los estudios BREAK-2, BREAK-3, BREAK-MB, BRF113220 y BRF112680. Entre estos 586 pacientes que recibieron TAFINLAR en monoterapia, el 46% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 15% estuvieron expuestos durante más de un año.

La población de seguridad agrupada que se describe en el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a 150 mg de TAFINLAR por vía oral dos veces al día administrado en combinación con 2 mg de trametinib por vía oral una vez al día en 1087 pacientes inscritos en los estudios COMBI-d, COMBI-v, COMBI-AD y BRF113928 con melanoma irresecable o metastásico, melanoma en el contexto adyuvante o

CPNM. Entre estos 1087 pacientes que recibieron TAFINLAR administrado con trametinib, el 70% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 21% estuvieron expuestos durante más de un año.

Melanoma irresecable o metastásico con la mutación BRAF V600E o V600K

TAFINLAR en monoterapia

La seguridad de TAFINLAR se evaluó en BREAK-3, un ensayo multicéntrico, internacional, sin enmascaramiento, aleatorizado (3:1) y comparativo, en el que se asignó a 250 pacientes con melanoma irresecable o metastásico con la mutación BRAF V600E a recibir 150 mg de TAFINLAR por vía oral dos veces al día ($n = 187$) o 1000 mg/m² de dacarbazina por vía intravenosa cada 3 semanas ($n = 63$) [véase Estudios clínicos (14.1)]. Se excluyó del ensayo a los pacientes con anomalías de la FEVI o de la morfología de las válvulas cardíacas (grado ≥ 2), un intervalo QT corregido ≥ 480 milisegundos en el electrocardiograma o antecedentes conocidos de deficiencia de G6PD. La mediana de la duración del tratamiento fue de 4,9 meses en los pacientes tratados con TAFINLAR y de 2,8 meses en los tratados con dacarbazina. La población expuesta a TAFINLAR estaba formada por un 60% de varones, un 99% era de raza blanca y la mediana de edad era de 53 años.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en los pacientes tratados con TAFINLAR fueron, en orden decreciente de frecuencia: hiperqueratosis, cefalea, pirexia, artralgia, papiloma, alopecia y síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP).

En el estudio BREAK-3, la incidencia de eventos adversos que motivaron la suspensión definitiva de la medicación del estudio fue del 3% en los pacientes tratados con TAFINLAR y del 3% en los tratados con dacarbazina. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que motivaron la reducción de la dosis de TAFINLAR fueron pirexia (9%), SEPP (3%), escalofríos (3%), fatiga (2%) y cefalea (2%). En la Tabla 4 y en la Tabla 5 se presentan las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, de TAFINLAR en monoterapia en el estudio BREAK-3.

Tabla 4. Reacciones adversas de interés que se produjeron en $\geq 10\%$ (todos los grados) o $\geq 2\%$ (grados 3 o 4) de los pacientes tratados con TAFINLAR en el estudio BREAK-3^a

Reacciones adversas	TAFINLAR N = 187		Dacarbazina N = 59	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 ^b (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Hiperqueratosis	37	1	0	0
Alopecia	22	NA	2	NA
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	20	2	2	0
Erupción	17	0	0	0
Sistema nervioso				
Cefalea	32	0	8	0
Generales				
Pirexia	28	3	10	0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Artralgia	27	1	2	0
Dolor de espalda	12	3	7	0
Mialgia	11	0	0	0
Neoplasias				
Papiloma ^c	27	0	2	0
CEC ^d	7	4	0	0
Sistema respiratorio				

Tos	12	0	5	0
Gastrointestinales				
Estreñimiento	11	2	14	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	10	0	3	0

Abreviaciones: CEC, carcinoma epidermoide cutáneo, que incluye el carcinoma epidermoide de la piel y el queratoacantoma; NA, no aplicable.

^a Reacciones adversas notificadas con el MedDRA y clasificadas según los CTCAE, versión 4.0, para la evaluación de la toxicidad.

^b Las reacciones adversas de grado 4 se limitaron a hiperqueratosis ($n = 1$) y estreñimiento ($n = 1$).

^c Incluye el papiloma de la piel y el papiloma.

^d Los casos de CEC debían notificarse como de grado 3 por protocolo.

Tabla 5. Anomalías de laboratorio que empeoraron respecto al inicio con una mayor incidencia en los pacientes tratados con TAFINLAR en el estudio BREAK-3 [diferencia entre grupos $\geq 5\%$ (todos los grados) o $\geq 2\%$ (grados 3 o 4)]^a

Anomalía de laboratorio	TAFINLAR <i>N</i> = 187		Dacarbazina <i>N</i> = 59	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hiper glucemia	50	6	43	0
Hipofosfatemia	37	6 ^b	14	2
Fosfatasa alcalina elevada	19	0	14	2
Hiponatremia	8	2	3	0

^a Reacciones adversas notificadas con el MedDRA y clasificadas según los CTCAE, versión 4.0, para la evaluación de la toxicidad.

^b Las anomalías de laboratorio de grado 4 se limitaron a hipofosfatemia ($n = 1$).

Otras reacciones adversas clínicamente importantes de TAFINLAR en un conjunto de estudios clínicos de TAFINLAR en monoterapia observadas en menos del 10% de los pacientes que recibieron TAFINLAR fueron:

Gastrointestinales: pancreatitis

Sistema inmunitario: hipersensibilidad manifestada como erupción ampollosa

Sistema nervioso: neuropatía periférica

Renales y urinarias: nefritis intersticial

Piel y tejido subcutáneo: fotosensibilidad

TAFINLAR con trametinib

La seguridad de TAFINLAR administrado con trametinib se evaluó en 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico, no tratado previamente, con la mutación BRAF V600E o V600K, que recibieron TAFINLAR en dos ensayos, el estudio COMBI-d ($n = 209$), un ensayo multicéntrico, con doble enmascaramiento, aleatorizado (1:1) y comparativo con tratamiento activo, y el estudio COMBI-v ($n = 350$), un ensayo multicéntrico, sin enmascaramiento, aleatorizado (1:1) y comparativo con tratamiento activo. En ambos ensayos, los pacientes recibieron 150 mg de TAFINLAR por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib por vía oral una vez al día hasta la progresión tumoral o la aparición de toxicidad inaceptable. En los dos ensayos se excluyeron los pacientes con anomalías en la FEVI, antecedentes de síndrome coronario agudo en los 6 meses anteriores, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva de clase II o mayor (New York Heart Association), antecedentes de oclusión venosa retiniana (OVR) o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR), intervalo QTcB ≥ 480 ms, hipertensión resistente al tratamiento, arritmias no controladas, metástasis cerebrales activas o antecedentes conocidos de déficit de G6PD [véase Estudios clínicos (14.2)].

De estos 559 pacientes, 199 (36%) estuvieron expuestos a TAFINLAR durante un periodo de entre >6 y 12 meses, y 185 (33%) estuvieron expuestos a TAFINLAR durante ≥ 1 año. La mediana de edad fue de 55 años (intervalo: 18-91), el 57% eran varones y el 98% blancos, el 72% tenía un estado funcional inicial en la escala

ECOG de 0 y el 28% un estado funcional en la escala ECOG de 1, el 64% tenía cáncer en estadio M1c, el 35% presentaba concentraciones iniciales elevadas de lactato-deshidrogenasa (LDH) y el 0,5% tenía antecedentes de metástasis cerebrales.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) con TAFINLAR entre los pacientes que recibieron TAFINLAR más trametinib en los estudios COMBI-d y COMBI-v fueron: pirexia, erupción, escalofríos, cefalea, artralgia y tos.

Las características demográficas y tumorales iniciales de los pacientes incluidos en el estudio COMBI-d se resumen en los estudios clínicos [véase Estudios clínicos (14.2)]. Los pacientes que recibieron TAFINLAR combinado con trametinib tuvieron una mediana de la duración de la exposición de 11 meses (intervalo: de 3 días a 30 meses) a TAFINLAR. De los 209 pacientes que recibieron TAFINLAR combinado con trametinib, el 26% estuvieron expuestos a TAFINLAR durante un periodo de entre >6 y 12 meses, mientras que el 46% estuvieron expuestos a TAFINLAR durante >1 año.

En el estudio COMBI-d, se produjeron reacciones adversas que provocaron la suspensión definitiva del tratamiento con TAFINLAR en el 11% de los pacientes que recibieron TAFINLAR y trametinib; la más frecuente fue pirexia (1,9%). Se produjeron reacciones adversas que provocaron reducciones de la dosis de TAFINLAR en el 26% de los pacientes que recibieron TAFINLAR combinado con trametinib; las más frecuentes fueron pirexia (14%), neutropenia (1,9%), erupción (1,9%) y escalofríos (1,9%). Se produjeron reacciones adversas que motivaron la interrupción temporal del tratamiento con TAFINLAR en el 56% de los pacientes que recibieron TAFINLAR combinado con trametinib; las más frecuentes fueron pirexia (35%), escalofríos (11%), vómitos (7%), náuseas (5%) y disminución de la fracción de expulsión (5%).

En la Tabla 6 y en la Tabla 7 se presentan las reacciones adversas de interés y las anomalías de laboratorio, respectivamente, observadas en el estudio COMBI-d.

Tabla 6. Reacciones adversas de interés que se produjeron en $\geq 10\%$ (todos los grados) de los pacientes tratados con TAFINLAR en combinación con trametinib en el estudio COMBI-d^a

Reacciones adversas	Población agrupada de TAFINLAR y trametinib N = 559		Estudio COMBI-d			
			TAFINLAR y trametinib N = 209		TAFINLAR N = 211	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 ^b (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Generales						
Pirexia	54	5	57	7	33	1,9
Escalofríos	31	0,5	31	0	17	0,5
Piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^c	32	1,1	42	0	27	1,4
Piel seca	10	0	12	0	16	0
Sistema nervioso						
Cefalea	30	0,9	33	0,5	30	1,4
Mareo	11	0,2	14	0	7	0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo						
Artralgia	25	0,9	26	0,9	31	0
Mialgia	15	0,2	13	0,5	13	0
Sistema respiratorio						
Tos	20	0	21	0	21	0
Gastrointestinales						
Estreñimiento	13	0,2	13	0,5	10	0
Infecciones e infestaciones						
Nasofaringitis	12	0	12	0	10	0

^a CTCAE, versión 4.0.

^b Las reacciones adversas de grado 4 se limitaron a cefalea (n = 1).

^c Incluye erupción generalizada, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papular, erupción vesicular, erupción macular, erupción maculopapular y erupción folicular.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes de TAFINLAR en los estudios COMBI-d y COMBI-v ($N = 559$) observadas en menos del 10% de los pacientes que recibieron TAFINLAR en combinación con trametinib fueron:

Cardíacas: Bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama

Gastrointestinales: colitis, perforación gastrointestinal, pancreatitis

Sistema inmunitario: sarcoidosis

Sistema nervioso: Neuropatía periférica, síndrome de Guillain-Barré

Piel y tejido subcutáneo: paniculitis, fotosensibilidad

Tabla 7. Anomalías de laboratorio de interés que empeoraron con respecto al inicio en $\geq 10\%$ (todos los grados) de los pacientes que recibieron TAFINLAR con trametinib en el estudio COMBI-d

Anomalía de laboratorio	Población agrupada de TAFINLAR y trametinib $N = 559^a$		Estudio COMBI-d			
			TAFINLAR y trametinib $N = 209^b$		TAFINLAR $N = 211^b$	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 ^c (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 ^c (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 ^c (%)
Análisis bioquímico						
Hiper glucemia	60	4,7	65	6	57	4,3
Hipofosfatemia	38	6	38	3,8	35	7
Hiponatremia	25	8	24	6	14	2,9
Análisis hepático						
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	49	2,7	50	1,0	25	0,5

^a Para estas pruebas de laboratorio, el denominador es 556.

^b Para estas pruebas de laboratorio, el denominador es 208 para el grupo de tratamiento combinado y 208-209 para el grupo de TAFINLAR.

^c Las reacciones adversas de grado 4 se limitaron a hiperglucemia ($n = 4$), hiponatremia e hipofosfatemia ($n = 1$ cada una) en la población agrupada de tratamiento combinado, hiperglucemia ($n = 1$) en el grupo de tratamiento combinado del estudio COMBI-d e hipofosfatemia ($n = 1$) en el grupo de TAFINLAR.

Tratamiento adyuvante del melanoma con mutación BRAF V600E o V600K

Se evaluó la seguridad de TAFINLAR administrado con trametinib en 435 pacientes con melanoma en estadio III con mutaciones BRAF V600E o V600K tras la resección completa, que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio en el ensayo COMBI-AD [véase Estudios clínicos (14.3)]. Los pacientes recibieron 150 mg de TAFINLAR por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib por vía oral una vez al día durante 12 meses. En el ensayo se excluyeron los pacientes con anomalías en la FEVI, antecedentes de síndrome coronario agudo, angioplastia coronaria o colocación de endoprótesis en los 6 meses anteriores; insuficiencia cardíaca congestiva de clase II o mayor (New York Heart Association); intervalo QTc ≥ 480 ms; hipertensión resistente al tratamiento; arritmias no controladas o antecedentes de OVR.

Los pacientes que recibieron TAFINLAR en combinación con trametinib tuvieron una mediana de la duración de la exposición a TAFINLAR de 11 meses (intervalo: 0-12). Entre los 435 pacientes que recibieron TAFINLAR en combinación con trametinib, el 71% estuvieron expuestos a TAFINLAR durante >6 meses. La mediana de edad de los pacientes que recibieron TAFINLAR administrado con trametinib fue de 50 años (intervalo: 18-89), el 56% eran varones, el 99% blancos, el 92% tenía un estado funcional inicial en la escala ECOG de 0 y el 8% un estado funcional inicial en la escala ECOG de 1.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en los pacientes que recibieron TAFINLAR administrado con trametinib fueron: pirexia, fatiga, náuseas, cefalea, erupción, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgia y mialgia.

Se produjeron reacciones adversas que motivaron la suspensión definitiva, la reducción de la dosis o la interrupción temporal de la administración de TAFINLAR en el 25%, el 35% y el 66% de los pacientes, respectivamente; las más frecuentes en cada caso fueron pirexia y escalofríos.

En la Tabla 8 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 20% de los pacientes que recibieron TAFINLAR administrado con trametinib.

Tabla 8. Reacciones adversas que se produjeron en $\geq 20\%$ de los pacientes en el estudio COMBI-AD^a

Reacciones adversas	TAFINLAR y trametinib N = 435		Placebo N = 432	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Generales				
Pirexia ^b	63	5	11	<1
Fatiga ^c	59	5	37	<1
Escalofríos	37	1	4	0
Gastrointestinales				
Náuseas	40	<1	20	0
Diarrea	33	<1	15	<1
Vómitos	28	<1	10	0
Sistema nervioso				
Cefalea ^d	39	1	24	0
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción ^e	37	<1	16	<1
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo				
Artralgia	28	<1	14	0
Mialgia ^f	20	<1	14	0

^a CTCAE, versión 4.0.

^b Incluye pirexia e hiperpirexia.

^c Incluye fatiga, astenia y malestar general.

^d Incluye cefalea y cefalea tensional.

^e Incluye erupción, erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción nodular, erupción vesicular y erupción pustulosa.

^f Incluye mialgia, dolor osteomuscular y dolor torácico osteomuscular.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes de TAFINLAR en el estudio COMBI-AD observadas en menos del 20% de los pacientes que recibieron TAFINLAR administrado con trametinib fueron: visión borrosa (6%), disminución de la fracción de expulsión (5%), neuropatía periférica (2,5%), rabdomiólisis (<1%), bloqueo auriculoventricular (<1%), síndrome de Guillain-Barré (>1%) y sarcoidosis (<1%).

En la Tabla 9 se resumen las anomalías de laboratorio.

Tabla 9. Anomalías de laboratorio que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en $\geq 20\%$ de los pacientes del estudio COMBI-AD

Anomalía de laboratorio	TAFINLAR y trametinib ^a N = 435		Placebo ^a N = 432	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Análisis bioquímico				
Hiper glucemia	63	3	47	2
Hipofosfatemia	42	7	10	<1
Hipoalbuminemia	25	<1	<1	0
Análisis hepático				
AST elevada	57	6	11	<1
ALT elevada	48	5	18	<1
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	38	1	6	<1
Análisis hematológicos				
Neutropenia	47	6	12	<1
Linfopenia	26	5	6	<1
Anemia	25	<1	6	<1

Abreviaciones: ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

^a La incidencia se basa en el número de pacientes que tenían una determinación inicial y al menos una determinación de laboratorio durante el estudio: TAFINLAR y trametinib (intervalo: 429 a 431) y grupo del placebo (intervalo: 426 a 428).

Ensayo COMBI-aPlus (estudio sobre el tratamiento de la pirexia)

En el estudio COMBI-aPlus se evaluó el efecto de los resultados relacionados con la pirexia de un algoritmo revisado de tratamiento de la pirexia en los pacientes que recibieron dabrafenib administrado con trametinib en el tratamiento adyuvante del melanoma con mutación BRAF V600 tras la resección completa. De acuerdo con el algoritmo de tratamiento de la pirexia, la administración tanto de dabrafenib como de trametinib debía interrumpirse cuando la temperatura del paciente fuera $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ($100,4^{\circ}\text{F}$).

Se observó pirexia de grados 3-4 en el 4,3% de los pacientes, hospitalizaciones por pirexia en el 5,1% de los pacientes, pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, disfunción renal, síncope, escalofríos severos) en el 2,2% de los pacientes y se produjo la suspensión definitiva del tratamiento por pirexia en el 2,5% de los pacientes.

Cáncer pulmonar no microcítico metastásico con la mutación BRAF V600E

Se evaluó la seguridad de TAFINLAR administrado con trametinib en 93 pacientes con CPNM metastásico con la mutación BRAF V600E no tratado previamente ($n = 36$) y tratado previamente ($n = 57$) en un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, sin enmascaramiento y con múltiples cohortes (estudio BR113928). Los pacientes recibieron 150 mg de TAFINLAR por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib por vía oral una vez al día hasta la progresión tumoral o la aparición de toxicidad inaceptable. En el ensayo se excluyeron los pacientes con anomalías en la FEVI, antecedentes de síndrome coronario agudo en los 6 meses anteriores, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva de clase II o mayor (New York Heart Association), intervalo QTc ≥ 480 ms, hipertensión resistente al tratamiento, arritmias no controladas, metástasis cerebrales activas, antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o antecedentes o presencia de OVR [véase Estudios clínicos (14.4)].

De estos 93 pacientes, 53 (57%) estuvieron expuestos a TAFINLAR y trametinib durante >6 meses y 27 (29%) estuvieron expuestos a TAFINLAR y trametinib durante ≥ 1 año. La mediana de edad fue de 65 años (intervalo: 41-91); el 46% eran varones y el 85% blancos; el 32% tenía un estado funcional inicial en la escala ECOG de 0 y el 61% un estado funcional en la escala ECOG de 1; el 98% presentaba un tipo histológico no epidermoide; el 12% eran fumadores en ese momento, el 60% exfumadores y el 28% nunca había fumado.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en estos 93 pacientes fueron: pirexia, fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, piel seca, disminución del apetito, edema, erupción cutánea, escalofríos, hemorragia, tos y disnea.

Se produjeron reacciones adversas que provocaron la suspensión definitiva del tratamiento con TAFINLAR en el 18% de los pacientes; las más frecuentes fueron pirexia (2,2%), disminución de la fracción de expulsión (2,2%) y dificultad respiratoria (2,2%). Se observaron reacciones adversas que provocaron reducciones de la dosis de TAFINLAR en el 35% de los pacientes; las más frecuentes fueron pirexia (10%), diarrea (4,3%), náuseas (4,3%), vómitos (4,3%) y neutropenia (3,2%). Se produjeron reacciones adversas que motivaron la interrupción temporal del tratamiento con TAFINLAR en el 62% de los pacientes; las más frecuentes fueron pirexia (27%), vómitos (11%), neutropenia (8%) y escalofríos (6%).

En la Tabla 10 y en la Tabla 11 se presentan las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, asociadas a TAFINLAR administrado con trametinib en el estudio BRF113928.

Tabla 10. Reacciones adversas que se produjeron en $\geq 20\%$ (todos los grados) de los pacientes tratados con TAFINLAR en combinación con trametinib en el estudio BRF113928^a

Reacciones adversas	TAFINLAR y trametinib N = 93	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Generales		
Pirexia	55	5
Fatiga ^b	51	5
Edema ^c	28	0
Escalofríos	23	1,1
Gastrointestinales		
Náuseas	45	0
Vómitos	33	3,2
Diarrea	32	2,2
Apetito disminuido	29	0
Piel y tejido subcutáneo		
Piel seca	31	1,1
Erupción ^d	28	3,2
Vasculares		
Hemorragia ^e	23	3,2
Sistema respiratorio		
Tos	22	0
Disnea	20	5

^a CTCAE, versión 4.0.

^b Incluye fatiga, malestar general y astenia.

^c Incluye edema periférico, edema y edema generalizado.

^d Incluye erupción, erupción generalizada, erupción papular, erupción macular, erupción maculopapular y erupción pustulosa.

^e Incluye hemoptisis, hematoma, epistaxis, púrpura, hematuria, hemorragia subaracnoidea, hemorragia gástrica, hemorragia de la vejiga urinaria, contusión, hematoquecia, hemorragia en la zona de inyección, hemorragia pulmonar y hemorragia retroperitoneal.

Otras reacciones adversas de importancia clínica asociadas a TAFINLAR en el estudio BRF113928 observadas en menos del 20% de los pacientes que recibieron TAFINLAR administrado con trametinib fueron:

Cardíacas: bloqueo auriculoventricular

Gastrointestinales: pancreatitis

Sistema nervioso: neuropatía periférica

Renales y urinarias: nefritis tubulointersticial

Tabla 11. Anomalías de laboratorio surgidas durante el tratamiento que se produjeron en $\geq 20\%$ (todos los grados) de los pacientes que recibieron TAFINLAR y trametinib en el estudio BRF113928

Anomalía de laboratorio	TAFINLAR y trametinib N = 93	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Análisis bioquímico^a		
Hiperglucemia	71	9
Hiponatremia	57	17
Hipofosfatemia	36	7
Creatinina elevada	21	1,1
Análisis hepático^a		
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	64	0
AST elevada	61	4,4
ALT elevada	32	6
Análisis hematológicos^b		
Leucopenia	48	8
Anemia	46	10
Neutropenia	44	8
Linfopenia	42	14

Abreviaciones: ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

^a Para estas pruebas de laboratorio, el denominador es 90.

^b Para estas pruebas de laboratorio, el denominador es 91.

Tumores avanzados con mutación BRAF V600E

Estudio BRF117019

Se evaluó la seguridad de TAFINLAR administrado con trametinib en un estudio multicéntrico, no aleatorizado, sin enmascaramiento y con múltiples cohortes en pacientes adultos con cánceres con la mutación BRAF V600E (estudio BRF117019). En el ensayo participaron en total 206 pacientes, de los cuales 36 se incluyeron en la cohorte de CAT, 105 en cohortes específicas de tumores sólidos y 65 en otras neoplasias malignas [véase *Estudios clínicos (14.5, 14.6)*]. Los pacientes recibieron 150 mg de TAFINLAR por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib por vía oral una vez al día hasta la progresión tumoral o la aparición de toxicidad inaceptable.

De estos 206 pacientes, 103 (50%) estuvieron expuestos a TAFINLAR durante ≥ 1 año y 101 (49%) estuvieron expuestos al trametinib durante ≥ 1 año. La mediana de edad fue de 60 años (intervalo: 18-89), el 56% eran varones, el 79% blancos; el 34% tenía un estado funcional inicial en la escala ECOG de 0 y el 60% un estado funcional en la escala ECOG de 1.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 45% de los pacientes que recibieron TAFINLAR en combinación con trametinib. Las reacciones adversas graves en $>5\%$ de los pacientes fueron pirexia (11%) y neumonía (6%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3,9% de los pacientes que recibieron TAFINLAR en combinación con trametinib. Las reacciones adversas mortales que se presentaron en $>1\%$ de los pacientes fueron de sepsis (1,9%).

Se suspendió definitivamente el tratamiento debido a una reacción adversa en el 13% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la suspensión definitiva del tratamiento en $>1\%$ de los pacientes fueron náuseas (1,5%).

En el 55% de los pacientes fue necesario interrumpir la administración debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que precisaron la interrupción del tratamiento en $>5\%$ de los pacientes fueron pirexia (22%), escalofríos (9%), fatiga (6%), neutropenia (6%) y náuseas (5%).

En el 44% de los pacientes hubo que reducir la dosis a causa de una reacción adversa. Las reacciones adversas que precisaron reducciones de la dosis en >5% de los pacientes fueron pirexia (18%), escalofríos (8%) y fatiga (6%).

En la Tabla 12 y en la Tabla 13 se presentan las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$), incluidas las anomalías de laboratorio.

En la Tabla 12 se resumen las reacciones adversas observadas en el estudio BRF117019.

Tabla 12. Reacciones adversas ($\geq 20\%$) en pacientes adultos tratados con TAFINLAR y trametinib en el estudio BRF117019

Reacciones adversas	TAFINLAR y trametinib ^a (N = 206)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Generales		
Pirexia	55	4,9
Fatiga ^b	50	5
Escalofríos	30	0,5
Edema periférico ^c	22	0
Gastrointestinales		
Náuseas	40	1,5
Estreñimiento	27	0
Vómitos	27	1,5
Diarrea	26	2,9
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción ^d	40	2,4
Sistema nervioso		
Cefalea	30	1,5
Vasculares		
Hemorragia ^e	29	4,4
Sistema respiratorio		
Tos ^f	29	0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo		
Mialgia ^g	24	0,5
Artralgia	23	0,5

^a CTCAE, versión 4.0.

^b Incluye fatiga, astenia y malestar general.

^c Incluye edema periférico e hinchazón periférica.

^d Incluye erupción, erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pustulosa y erupción papular.

^e Incluye epistaxis, hematuria, contusión, hematoma, hemoptisis, hemorragia conjuntival, hematoquecia, hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, melena, púrpura, contusión ocular, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, hemorragia gingival, hematemesis, hemorragia intracraneal, ictus hemorrágico, hemotórax, propensión aumentada a los cardenales, hemorragia del intestino grueso, hemorragia bucal, petequias, hemorragia faríngea, tiempo de protrombina prolongado, hematoma pulmonar, hemorragia retiniana, hemorragia vaginal y hemorragia vítrea.

^f Incluye tos y tos productiva.

^g Incluye mialgia, dolor torácico osteomuscular y dolor osteomuscular.

Las reacciones adversas de interés clínico de TAFINLAR en el estudio BRF117019 observadas en menos del 20% de los pacientes que recibieron TAFINLAR en combinación con trametinib fueron: neuropatía periférica (9%), fracción de expulsión disminuida (8%), bloqueo auriculoventricular (2,9%), uveítis (1,9%), hipersensibilidad (1,9%) y síndrome de Guillain-Barré (<1%).

En la Tabla 13 se resumen las anomalías de laboratorio observadas en el estudio BRF117019.

Tabla 13. Anomalías de laboratorio de interés ($\geq 20\%$) que empeoraron con respecto al inicio en pacientes adultos tratados con TAFINLAR y trametinib en el estudio BRF117019

Anomalía de laboratorio	TAFINLAR y trametinib ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Análisis bioquímico		
Hiperglucemia	61	8
Sodio disminuido	35	10
Magnesio disminuido	24	0
Creatinina elevada	21	1,5
Análisis hepático		
Fosfatasa alcalina elevada	51	5
AST elevada	51	4,6
ALT elevada	39	3
Análisis hematológicos		
Hemoglobina disminuida	44	9

Abreviaciones: ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

^a El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 199 a 202 en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

Tumores sólidos con la mutación BRAF V600E en pacientes pediátricos

Estudio CTMT212X2101 (X2101)

La seguridad de TAFINLAR administrado con trametinib se evaluó en el estudio X2101, un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento y con varias cohortes en pacientes pediátricos ($n = 48$) con tumores sólidos resistentes al tratamiento o recurrentes [véase Estudios clínicos (14.6)]. La mediana de la duración de la exposición a TAFINLAR en las partes C (aumento escalonado de la dosis) y D (administración ampliada de la dosis en las cohortes) fue de 20,8 y 24,9 meses, respectivamente. La mediana de la duración de la exposición al trametinib en las partes C y D fue de 20,8 y 24,4 meses, respectivamente. La mediana de edad de los pacientes pediátricos que recibieron TAFINLAR con trametinib fue de 9 años (intervalo: de 1 a 17).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 46% de los pacientes que recibieron TAFINLAR en combinación con trametinib. Las reacciones adversas graves que se produjeron en $>5\%$ de los pacientes fueron pirexia (25%) y fracción de expulsión disminuida (6%). Se suspendió definitivamente el tratamiento debido a una reacción adversa en el 21% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la suspensión definitiva del tratamiento en $>3\%$ de los pacientes fueron ALT elevada (6%), AST elevada (4,2%) y fracción de expulsión disminuida (4,2%). En el 73% de los pacientes fue necesario interrumpir la administración debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que precisaron la interrupción del tratamiento en $>5\%$ de los pacientes fueron pirexia (56%), vómitos (19%), neutropenia (13%), erupción (13%), fracción de expulsión disminuida (6%) y uveítis (6%). En el 25% de los pacientes hubo que reducir la dosis a causa de una reacción adversa. Las reacciones adversas que precisaron reducciones de la dosis en $>5\%$ de los pacientes fueron de pirexia (13%).

En la Tabla 14 y en la Tabla 15 se presentan las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$), incluidas las anomalías de laboratorio.

En la Tabla 14 se resumen las reacciones adversas observadas en el estudio X2101.

Tabla 14. Reacciones adversas ($\geq 20\%$) en pacientes pediátricos tratados con TAFINLAR y trametinib en el estudio X2101^a

Reacciones adversas	TAFINLAR y trametinib ^a (N = 48)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Generales		
Pirexia	75	17
Fatiga ^b	48	0
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción ^c	73	2,1
Piel seca	48	0
Dermatitis acneiforme ^d	40	0
Gastrointestinales		
Vómitos	52	4,2
Diarrea	42	2,1
Dolor abdominal ^e	33	4,2
Náuseas	33	2,1
Estreñimiento	23	0
Sistema respiratorio		
Tos	44	0
Sistema nervioso		
Cefalea	35	0
Vasculares		
Hemorragia ^f	33	0
Infecciones e infestaciones		
Paroniquia	23	0

^a CTCAE, versión 4.0.

^b Incluye fatiga, astenia y malestar general.

^c Incluye erupción, erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción papular, erupción pustulosa y erupción macular.

^d Incluye dermatitis acneiforme y acné.

^e Incluye dolor abdominal y dolor en la parte superior del abdomen.

^f Incluye epistaxis, hematuria, contusión, hematoma, petequias, hemorragia rectal y recuento de glóbulos rojos disminuido.

Las reacciones adversas de interés clínico de TAFINLAR en el estudio X2101 observadas en menos del 20% de los pacientes (N=48) que recibieron TAFINLAR en combinación con trametinib fueron: bloqueo auriculoventricular (2,1%).

En la Tabla 15 se resumen las anomalías de laboratorio del estudio X2101.

Tabla 15. Anomalías de laboratorio de interés ($\geq 20\%$) que empeoraron con respecto al inicio en pacientes pediátricos tratados con TAFINLAR y trametinib en el estudio X2101

Anomalía de laboratorio	TAFINLAR y trametinib ^a	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Análisis bioquímico		
Hiperglucemia	65	2,2
Hipoalbuminemia	48	2,1
Hipocalcemia	40	2,1
Fosfato disminuido	38	0
Magnesio disminuido	33	2,1
Hipernatremia	27	0
Hipopotasemia	21	2,1
Análisis hepático		
AST elevada	55	4,2
ALT elevada	40	6
Fosfatasa alcalina elevada	28	6
Bilirrubina total elevada	21	2,1
Análisis hematológicos		
Hemoglobina disminuida	60	6

Neutrófilos disminuidos	49	28
-------------------------	----	----

Abreviaciones: ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

^a El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 39 a 48 en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efectos de otros medicamentos sobre TAFINLAR

Los inhibidores potentes de las enzimas CYP3A4 o CYP2C8 pueden aumentar la concentración de dabrafenib [véase *Farmacología clínica* (12.3)]. Se recomienda sustituir los inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2C8 durante el tratamiento con TAFINLAR. Si el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2C8 es inevitable, se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones adversas cuando reciban inhibidores potentes.

7.2 Efectos de TAFINLAR sobre otros fármacos

El dabrafenib redujo la exposición sistémica al midazolam (un sustrato de CYP3A4), a la S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) y a la R-warfarina (un sustrato de CYP3A4 y CYP1A2) [véase *Farmacología clínica* (12.3)]. Se deben vigilar los valores del índice internacional normalizado (IIN) con mayor frecuencia en pacientes que reciben warfarina durante el inicio o tras la suspensión del tratamiento con dabrafenib. La administración conjunta de TAFINLAR con otros sustratos de estas enzimas, como la dexametasona o los anticonceptivos hormonales, puede reducir las concentraciones de tales fármacos y provocar una pérdida de eficacia [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)]. Se deben sustituir estos medicamentos o vigilar a los pacientes por si se produce pérdida de eficacia si el uso de estos medicamentos es inevitable.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Según los resultados de los estudios de reproducción en animales y en función del mecanismo de acción [véase *Farmacología clínica* (12.1)], TAFINLAR puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. No hay datos suficientes en embarazadas expuestas a TAFINLAR para evaluar los riesgos. El dabrafenib fue teratogénico y embriotóxico en ratas en dosis tres veces superiores a la exposición humana con la dosis clínica recomendada en adultos, de 150 mg dos veces al día (véase *Datos*). Se debe informar a las embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de base estimado de malformaciones congénitas más importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio combinado de fecundidad de las hembras y desarrollo embriofetal en ratas realizado durante el periodo de organogénesis, la toxicidad para el desarrollo consistió en letalidad embriológica, comunicación interventricular y variaciones en la forma del timo con la dosis de 300 mg/kg/día de dabrafenib (aproximadamente tres veces la exposición humana con la dosis recomendada en adultos basada en el área bajo la curva [AUC]). Con dosis de 20 mg/kg/día o superiores (equivalentes a la exposición humana con la dosis recomendada en adultos basada en el AUC), las ratas mostraron retrasos en el desarrollo óseo y reducción del peso corporal fetal.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos sobre la presencia de dabrafenib en la leche humana, ni sobre los efectos del dabrafenib en el lactante o en la producción de leche. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas

graves en los lactantes, se aconseja a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con TAFINLAR y durante las 2 semanas posteriores a la última dosis.

8.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Pruebas de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con TAFINLAR compruebe si las mujeres con capacidad de procrear están o no embarazadas.

Anticoncepción

Según los datos de los estudios en animales y en función del mecanismo de acción, TAFINLAR puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas [véase *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Mujeres

Aconseje a las pacientes con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con TAFINLAR y durante las 2 semanas posteriores a la última dosis. Recomiende a las pacientes que utilicen un método anticonceptivo no hormonal, ya que TAFINLAR puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales [véase *Interacciones farmacológicas (7.2)*].

Varones

Para evitar la posible exposición a fármacos por parte de parejas embarazadas y parejas femeninas con capacidad de procrear, aconseje a los pacientes varones (incluso a aquellos que se realizaron una vasectomía) con parejas femeninas con capacidad de procrear que utilicen preservativos durante el tratamiento con TAFINLAR y durante al menos las 2 semanas posteriores a la última dosis.

Esterilidad

Mujeres

Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que TAFINLAR puede afectar a la fecundidad. Se observó una disminución de la fecundidad en ratas hembra expuestas a dosis equivalentes a la exposición humana con la dosis recomendada. Se observó una reducción del número de cuerpos lúteos en ratas preñadas con exposiciones a dosis equivalentes a aproximadamente tres veces la exposición humana con la dosis recomendada en adultos [véase *Toxicología preclínica (13.1)*].

Varones

Se debe advertir a los pacientes varones del posible riesgo de alteración de la espermatogénesis, que puede ser irreversible. Se han observado efectos en la espermatogénesis en animales tratados con dabrafenib con exposiciones equivalentes a hasta tres veces la exposición humana con la dosis recomendada en adultos [véase *Toxicología preclínica (13.1)*].

8.4 Uso geriátrico

De los 586 pacientes con diversos tumores sólidos que recibieron TAFINLAR en monoterapia, el 22% tenían 65 años o más. De los 187 pacientes con melanoma que recibieron TAFINLAR en monoterapia en el estudio BREAK-3, el 21% era mayor de 65 años [véase *Estudios clínicos (14.1)*]. No se observaron diferencias generales en la eficacia o la seguridad de TAFINLAR entre los pacientes geriátricos y los adultos más jóvenes en el estudio BREAK-3.

De los 994 pacientes con melanoma que recibieron TAFINLAR y trametinib en los estudios COMBI-d, COMBI-v y COMBI-AD [véase *Estudios clínicos (14.2, 14.3)*], el 21% era mayor de 65 años y el 5% era mayor de 75 años. No se observaron diferencias generales en la eficacia de TAFINLAR combinado con trametinib en los pacientes geriátricos en comparación con los adultos más jóvenes en estos estudios sobre el melanoma. Las incidencias de edema periférico (26% frente al 12%) y anorexia (21% frente al 9%) aumentaron en los pacientes geriátricos en comparación con los adultos más jóvenes en estos estudios.

De los 171 pacientes con CPNM que recibieron TAFINLAR en el estudio BRF113928, el número de pacientes geriátricos fue insuficiente para determinar si respondían de forma diferente a los adultos más jóvenes [véase Estudios clínicos (14.4)].

De los 26 pacientes con CAT que recibieron TAFINLAR en el estudio BRF117019, el 77% era mayor de 65 años y el 31% era mayor de 75 años [véase Estudios clínicos (14.5)]. Este estudio sobre el CAT no incluyó un número suficiente de adultos más jóvenes para determinar si responden de forma diferente en comparación con los pacientes geriátricos.

8.5 Disfunción hepática

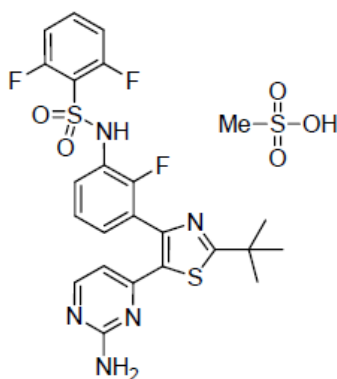
No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina $\leq$ límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato-transaminasa [AST] $>$ LSN o bilirrubina >1 a 1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST). Dado que el metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales vías de eliminación del dabrafenib y sus metabolitos, los pacientes con disfunción hepática moderada (bilirrubina $>1,5$ a 3 veces el LSN y cualquier valor de AST) o severa (bilirrubina >3 a 10 veces el LSN y cualquier valor de AST) podrían presentar una mayor exposición. No se ha determinado la dosis adecuada para los pacientes con disfunción hepática moderada o severa [véase Farmacología clínica (12.3)].

9 SOBREDOSIS

No se dispone de información sobre la sobredosis de TAFINLAR. Dado que el dabrafenib se encuentra unido en gran medida a las proteínas plasmáticas, es probable que la hemodiálisis no sea eficaz en el tratamiento de la sobredosis con TAFINLAR.

10 DESCRIPCIÓN

El mesilato de dabrafenib es un inhibidor de cinasas. El nombre químico del mesilato de dabrafenib es *N*-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobenceno sulfonamida, sal de metanosulfonato. Su fórmula molecular es $C_{23}H_{20}F_3N_5O_2S_2 \cdot CH_4O_3S$ y su peso molecular es de 615,68 g/mol. El mesilato de dabrafenib tiene la siguiente estructura química:



El mesilato de dabrafenib es un sólido de color blanco a ligeramente coloreado con tres pK_a : 6,6, 2,2 y $-1,5$. Es muy poco soluble a pH 1 y prácticamente insoluble por encima de pH 4 en medio acuoso.

El producto TAFINLAR (dabrafenib) cápsulas para uso oral se suministra en forma de cápsulas de 75 mg para administración oral. Cada cápsula de 75 mg contiene 88,88 mg de mesilato de dabrafenib, equivalentes a 75 mg de dabrafenib como base libre. Los excipientes de TAFINLAR en cápsulas son dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de acción

El dabrafenib es un inhibidor de algunas formas mutadas de las cinasas BRAF con valores de CI_{50} *in vitro* de 0,65, 0,5 y 1,84 nM para las enzimas BRAF V600E, BRAF V600K y BRAF V600D, respectivamente. El dabrafenib también inhibe las cinasas BRAF y CRAF de tipo normal con valores de CI_{50} de 3,2 y 5,0 nM,

respectivamente, y otras cinasas, como SIK1, NEK11 y LIMK1 a concentraciones mayores. Algunas mutaciones en el gen *BRAF*, incluidas las que producen la mutación BRAF V600E, pueden dar lugar a la activación constitutiva de las cinasas BRAF, que podrían estimular la proliferación de las células tumorales [véase Indicaciones y uso (1)]. El dabrafenib inhibe la proliferación celular de varios tumores con mutación BRAF V600 tanto *in vitro* como *in vivo*.

El dabrafenib y el trametinib se dirigen a dos cinasas diferentes de la vía RAS/RAF/MEK/ERK. El uso de dabrafenib y trametinib en combinación produjo una mayor inhibición de la proliferación de líneas celulares tumorales con mutación BRAF V600 *in vitro* y la inhibición prolongada del crecimiento tumoral en xenoinjertos tumorales con mutación BRAF V600, en comparación con cualquiera de los dos fármacos por separado.

En el contexto del cáncer colorrectal con la mutación de *BRAF*, se ha identificado la inducción de la reactivación de la vía de la MAPK mediada por el EGFR como un mecanismo de resistencia intrínseca a los inhibidores de BRAF [véase Indicaciones y uso (1.8)].

11.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

El posible efecto de TAFINLAR sobre el intervalo QT se evaluó en un estudio específico de dosis múltiples en 32 pacientes que presentaban tumores con mutación BRAF V600. No se detectaron cambios importantes en el intervalo QT medio (es decir, >20 ms) con la administración de 300 mg de dabrafenib dos veces al día (el doble de la dosis recomendada).

En los ensayos clínicos, se produjo prolongación del intervalo QTc (intervalo QT corregido según la frecuencia cardíaca) de hasta ≥ 500 ms en el 0,8% de los 264 pacientes que recibieron TAFINLAR con trametinib y en el 1,5% de los pacientes que recibieron TAFINLAR en monoterapia. El intervalo QTc aumentó >60 ms con respecto al valor inicial en el 3,8% de los pacientes que recibieron TAFINLAR con trametinib y en el 3% de los pacientes tratados con TAFINLAR en monoterapia.

11.3 Farmacocinética

Tras la administración de TAFINLAR en cápsulas, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del dabrafenib aumentaron de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 12 mg (0,08 veces la dosis recomendada autorizada para adultos) a 300 mg (2 veces la dosis recomendada autorizada para adultos), pero el aumento fue infraproporcional a la dosis tras la administración dos veces al día en estado de equilibrio. Tras la administración dos veces al día, el índice de acumulación medio fue de 0,7 y la variabilidad interindividual (CV%) del AUC en estado de equilibrio fue del 38%.

Absorción

La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$) es de 2 horas. La biodisponibilidad absoluta media es del 95% para TAFINLAR en cápsulas.

Efecto de los alimentos

Tras la administración de TAFINLAR en cápsulas, una comida rica en grasas (aproximadamente 1000 calorías, 58-75 g de lípidos, 58 g de hidratos de carbono y 33 g de proteína) redujo la $C_{\text{máx}}$ en un 51%, redujo el AUC en un 31% y retrasó la mediana del $t_{\text{máx}}$ en 3,6 horas en comparación con la administración en ayunas.

Distribución

El dabrafenib se une a las proteínas plasmáticas humanas en un 99,7%. El volumen aparente de distribución (V_z) es de 70,3 l.

Eliminación

La vida media de eliminación terminal media es de 8 horas. La vida media de eliminación terminal media del hidroxidabrafenib (10 horas) es paralela a la del dabrafenib, mientras que los metabolitos carboxidabrafenib y desmetildabrafenib presentan vidas medias más largas (21-22 horas). La depuración aparente del dabrafenib es

de 17 l/h después de una dosis única y de 34 l/h después de la administración dos veces al día durante 2 semanas.

Metabolismo

El metabolismo del dabrafenib está mediado principalmente por el CYP2C8 y el CYP3A4 para formar hidroxidabrafenib. El hidroxidabrafenib es oxidado por el CYP3A4 para formar carboxidabrafenib y, posteriormente, se excreta en la bilis y la orina. El carboxidabrafenib se descarboxila para formar desmetildabrafenib; el desmetildabrafenib puede reabsorberse en el intestino. El desmetildabrafenib es metabolizado por el CYP3A4 para dar lugar a metabolitos oxidativos. Los cocientes medios del AUC de los metabolitos respecto al compuesto original tras la administración de dosis repetidas son de 0,9, 11 y 0,7 para el hidroxidabrafenib, el carboxidabrafenib y el desmetildabrafenib, respectivamente. Según la exposición sistémica, la potencia relativa y las propiedades farmacocinéticas, es probable que tanto el hidroxidabrafenib como el desmetildabrafenib contribuyan a la actividad clínica del dabrafenib.

Excreción

La principal vía de eliminación es la excreción fecal, que representa el 71% de la dosis radioactiva, en tanto que la urinaria representó el 23% de la radioactividad total en forma de metabolitos únicamente.

Poblaciones específicas

La edad (de 18 a 93 años), el sexo biológico, el peso (de 36 a 170 kg), y la disfunción renal (FGe de 15 a 89 ml/min/1,73 m²) no tienen ningún efecto de interés clínico sobre la farmacocinética del dabrafenib..

Pacientes con disfunción hepática

La disfunción hepática leve (bilirrubina $\leq$ LSN y AST $>$ LSN o bilirrubina $>$ 1-1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST) no tiene ningún efecto en la exposición sistémica al dabrafenib y sus metabolitos. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática moderada (bilirrubina $>$ 1,5-3 veces el LSN y cualquier valor de AST) o severa (bilirrubina $>$ 3-10 veces el LSN y cualquier valor de AST).

Estudios de interacciones farmacológicas

Efecto del trametinib sobre el dabrafenib: La coadministración de 75 mg de TAFINLAR dos veces al día y 2 mg de trametinib al día produjo un aumento del 23% en el AUC del dabrafenib, un aumento del 33% en el AUC del desmetildabrafenib y ningún cambio en el AUC del hidroxidabrafenib en comparación con la administración de dabrafenib.

Efecto de los inhibidores potentes de CYP3A4 o CYP2C8 sobre el dabrafenib: La coadministración de 75 mg de TAFINLAR dos veces al día y ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) durante 4 días aumentó el AUC del dabrafenib en un 71%, el AUC del hidroxidabrafenib en un 82% y el AUC del desmetildabrafenib en un 68%.

La coadministración de 75 mg de TAFINLAR dos veces al día y gemfibrozilo (un inhibidor potente de CYP2C8) durante 4 días aumentó el AUC del dabrafenib en un 47% y no produjo cambios en el AUC de los metabolitos del dabrafenib.

Efecto de los inductores potentes de CYP3A4 o de los inductores moderados de CYP2C8 sobre el dabrafenib: La coadministración de 150 mg de TAFINLAR dos veces al día y rifampicina (un inductor potente de CYP3A4 y moderado de CYP2C8) durante 10 días redujo el AUC del dabrafenib en un 34% y el AUC del desmetildabrafenib en un 30%, y no tuvo ningún efecto en el AUC del hidroxidabrafenib.

Efecto de los reductores de la acidez gástrica sobre el dabrafenib: La coadministración de 150 mg de TAFINLAR dos veces al día y rabeprazol durante 4 días no produjo cambios de interés clínico en la exposición al dabrafenib y sus metabolitos.

Efecto del dabrafenib sobre los sustratos del CYP: La coadministración de 150 mg de TAFINLAR dos veces al día durante 15 días y una dosis única de midazolam (un sustrato de CYP3A4) redujo el AUC del midazolam en un 65%. La coadministración de 150 mg de TAFINLAR dos veces al día durante 15 días y una dosis única de

warfarina redujo el AUC de la S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) en un 37% y el AUC de la R-warfarina (un sustrato de CYP3A4/CYP1A2) en un 33%.

Los datos *in vitro* demuestran que el dabrafenib es un inductor de CYP3A4 y CYP2B6 a través de la activación de dos tipos de receptores nucleares, el receptor X de pregnanos (PXR) y el receptor constitutivo del androstano (RCA). El dabrafenib también puede inducir las enzimas del CYP2C a través del mismo mecanismo.

Efecto de los transportadores sobre el dabrafenib: El dabrafenib y sus metabolitos, hidroxidabrafenib y desmetildabrafenib, son sustratos de la glicoproteína P (gpP) humana y de la proteína de resistencia en el cáncer de mama (BCRP), pero no son sustratos del transportador 1 de cationes orgánicos (OCT1) ni del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1) *in vitro*.

Efecto del dabrafenib sobre los transportadores: La coadministración de 150 mg de TAFINLAR dos veces al día y una dosis única de rosuvastatina (un sustrato sensible de OATP1B1 y OATP1B3) aumentó la $C_{\text{máx}}$ de rosuvastatina en 2,6 veces, pero no modificó su AUC.

El dabrafenib y sus metabolitos (hidroxidabrafenib, carboxidabrafenib y desmetildabrafenib) son inhibidores del transportador de aniones orgánicos (OAT1 y OAT3) *in vitro*. El dabrafenib y el desmetildabrafenib son inhibidores del OCT2 y la BCRP *in vitro*.

12 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

12.1 Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fecundidad

No se han realizado estudios de carcinogenia con el dabrafenib. TAFINLAR aumentó el riesgo de carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) en los pacientes que participaron en los ensayos clínicos.

El dabrafenib no fue mutágeno *in vitro* en la prueba de retromutaciones bacterianas (prueba de Ames) ni en el ensayo de mutación génica en células de linfoma de ratón L5178Y TK+/-, y no fue clastógeno en un ensayo de los micronúcleos de médula ósea de rata *in vivo*.

En un estudio combinado de fecundidad de las hembras y desarrollo embrionario en ratas, se observó una reducción de la fecundidad con dosis iguales o superiores a 20 mg/kg/día (equivalentes a la exposición humana con la dosis recomendada en adultos basada en el AUC). Se observó una reducción en el número de cuerpos lúteos ováricos en las hembras preñadas con la dosis de 300 mg/kg/día (que equivale aproximadamente a tres veces la exposición humana con la dosis recomendada en adultos basada en el AUC).

No se han realizado estudios de fecundidad masculina con el dabrafenib; sin embargo, en estudios de toxicidad tras dosis repetidas, se observó degeneración/agotamiento testicular en ratas y perros con dosis equivalentes y de tres veces la exposición humana con la dosis recomendada en adultos basada en el AUC, respectivamente.

12.2 Toxicología y farmacología en animales

Se observaron efectos adversos cardiovasculares en perros con dosis de 50 mg/kg/día de dabrafenib (aproximadamente cinco veces la exposición humana con la dosis recomendada en adultos basada en el AUC) o mayores, cuando se administró durante un máximo de 4 semanas. Los efectos adversos consistieron en degeneración/necrosis y hemorragia coronarias, así como en hipertrofia/hemorragia de las válvulas auriculoventriculares cardíacas.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E: TAFINLAR en monoterapia

Estudio BREAK-3

Se evaluó la seguridad y eficacia de TAFINLAR en monoterapia en un ensayo internacional, multicéntrico, aleatorizado (3:1), sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio BREAK-3; NCT01227889) en 250 pacientes con melanoma irresecable o metastásico con la mutación BRAF V600E sin tratamiento previo. Se excluyó a los pacientes con cualquier uso previo de inhibidores de BRAF o de MEK. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 150 mg de TAFINLAR por vía oral dos veces al día ($n = 187$) o 1000 mg/m² de dacarbazina por vía intravenosa cada 3 semanas ($n = 63$). La aleatorización se estratificó por

estadio tumoral inicial: melanoma irresecable en estadio III (afectación ganglionar regional o metástasis en tránsito), M1a (metástasis cutáneas, subcutáneas o ganglionares a distancia) o M1b (metástasis pulmonares) frente a melanoma en estadio M1c (todas las demás metástasis viscerales o LDH sérica elevada). El criterio de eficacia principal fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el investigador. Además, un comité de evaluación radiológica independiente (IRRC) evaluó los siguientes criterios de eficacia mediante análisis complementarios especificados de antemano: SSP, tasa de respuesta global (TRG) confirmada y duración de la respuesta (DR).

La mediana de edad de los pacientes del estudio BREAK-3 era de 52 años. La mayoría de la población del ensayo eran varones (60%), blancos (99%) y tenían un estado funcional en la escala ECOG de 0 (67%), cáncer en estadio M1c (66%) y un valor de LDH normal (62%). Todos los pacientes tenían tejido tumoral con mutación BRAF V600E determinada mediante una prueba para ensayo clínico en un centro de análisis centralizado. Las muestras tumorales de 243 pacientes (97%) se analizaron de forma retrospectiva mediante una prueba diagnóstica acompañante aprobada por la FDA, el ensayo tHxID™-BRAF.

La mediana de la duración del seguimiento antes del inicio del tratamiento alternativo en los pacientes aleatorizados para recibir TAFINLAR fue de 5,1 meses, mientras que en el grupo de tratamiento con dacarbazina fue de 3,5 meses. En el momento de la progresión tumoral, 28 (44%) pacientes pasaron del grupo de tratamiento con dacarbazina al de TAFINLAR.

El estudio BREAK-3 demostró un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia sin progresión en los pacientes tratados con TAFINLAR. En la Tabla 16 y la Figura 1 se resumen los resultados de la SSP.

Tabla 16. Resultados de supervivencia sin progresión evaluada por el investigador y de respuesta global confirmada en el estudio BREAK-3

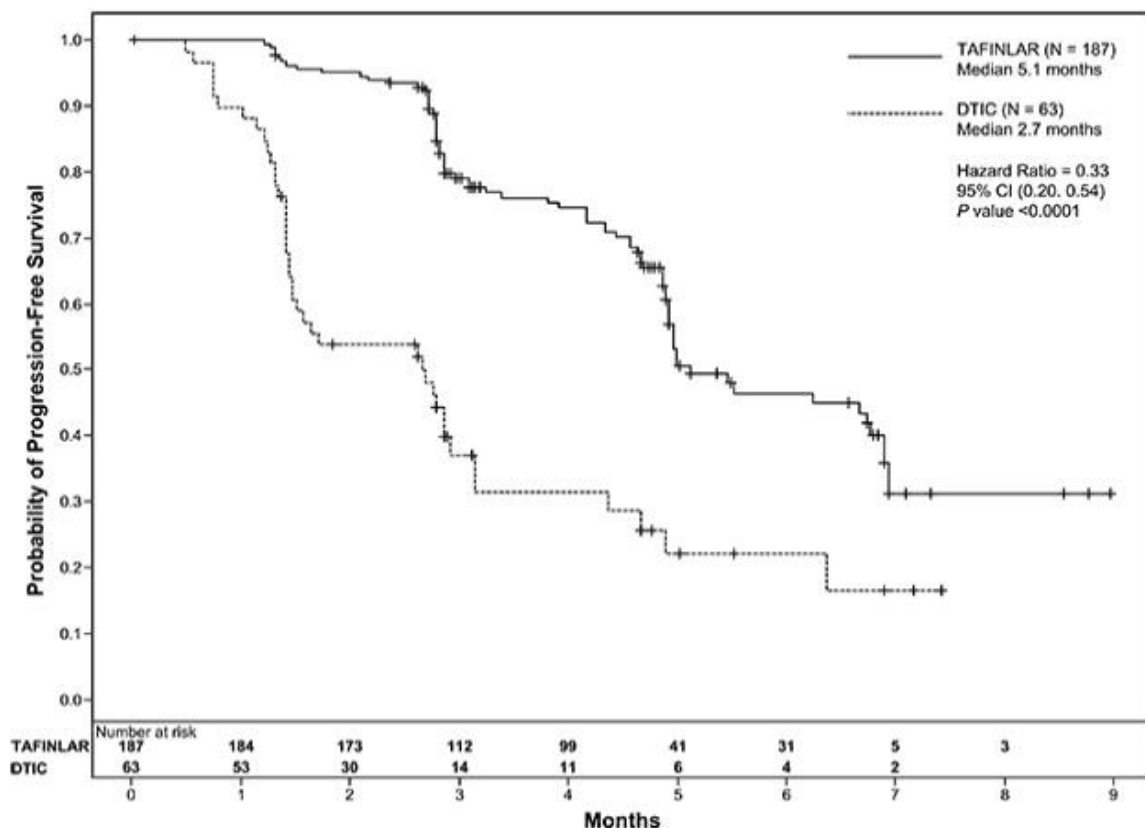
Criterios de valoración evaluados por el investigador	TAFINLAR N = 187	Dacarbazina N = 63
Supervivencia sin progresión		
Número de eventos (%)	78 (42%)	41 (65%)
Progresión del cáncer	76	41
Muerte	2	0
Mediana, meses (IC del 95%)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)
HR ^a (IC del 95%)	0,33 (0,20; 0,54)	
Valor de <i>p</i> ^b	<0,0001	
Respuestas tumorales confirmadas		
Tasa de respuesta global (IC del 95%)	52% (44%, 59%)	17% (9%, 29%)
Respuesta completa, <i>n</i> (%)	6 (3%)	0
Respuesta parcial, <i>n</i> (%)	91 (48%)	11 (17%)
Duración de la respuesta		
Mediana de la DR, meses (IC del 95%)	5,6 (5,4; NA)	NA (5,0; NA)

Abreviaciones: IC: intervalo de confianza; DR: duración de la respuesta; HR: cociente de riesgos instantáneos; NA: no alcanzado.

^a Estimador de Pike, estratificado según el estado de la enfermedad.

^b Prueba del orden logarítmico estratificada.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por el investigador en el estudio BREAK-3



En los análisis complementarios basados en la evaluación del IRRC y en un análisis exploratorio por subgrupos de pacientes con melanoma con mutación V600E confirmada de forma retrospectiva con el ensayo tHxID™-BRAF, los resultados de SSP concordaron con los del análisis principal de la eficacia.

Estudio BREAK-MB

Se evaluó la actividad de TAFINLAR para el tratamiento del melanoma con mutación BRAF V600E y metástasis cerebrales en un ensayo multicéntrico, sin enmascaramiento, de un solo grupo y con dos cohortes (estudio BREAK-MB; NCT01266967). Todos los pacientes recibieron 150 mg de TAFINLAR dos veces al día. Los pacientes de la cohorte A ($n = 74$) no habían recibido ningún tratamiento local previo para las metástasis cerebrales, mientras que los pacientes de la cohorte B ($n = 65$) habían recibido al menos un tratamiento local para las metástasis cerebrales, como resección quirúrgica, radioterapia holocraneal o radiocirugía estereotáctica con bisturí de rayos γ , aceleración lineal o partículas cargadas. Además, los pacientes de la cohorte B debían presentar signos de progresión tumoral en una lesión tratada previamente o una lesión no tratada. Otros criterios de inclusión fueron la presencia de al menos una lesión mensurable de 0,5 cm o más de diámetro mayor en la RM con contraste, una dosis estable o decreciente de corticoesteroides y un máximo de dos tratamientos sistémicos previos para la enfermedad metastásica. El criterio de eficacia principal fue el valor estimado de la tasa de respuesta intracraneal global (TRIG) en cada cohorte.

La mediana de edad de los pacientes de la cohorte A era de 50 años, el 72% eran varones, el 100% eran de raza blanca, el 59% tenían un estado funcional en la escala ECOG de 0 antes del tratamiento y el 57% tenían un valor elevado de LDH al inicio. La mediana de edad de los pacientes de la cohorte B era de 51 años, el 63% eran varones, el 98% eran blancos, el 66% tenían un estado funcional en la escala ECOG de 0 antes del tratamiento y el 54% tenían un valor elevado de LDH al inicio. La tasa de respuesta intracraneal determinada por un comité de evaluación radiológica independiente, enmascarado respecto a las evaluaciones de la respuesta por el investigador, fue del 18% (IC del 95%: 10%; 28%) en la cohorte A y del 18% (IC del 95%: 10%; 30%) en la cohorte B. La mediana de la duración de la respuesta intracraneal fue de 4,6 meses en ambas cohortes.

13.2 Melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K: TAFINLAR con trametinib

Estudio COMBI-d y estudio COMBI-v

La seguridad y la eficacia de TAFINLAR administrado con trametinib se evaluaron en dos ensayos internacionales, aleatorizados y comparativos con tratamiento activo: un ensayo con doble enmascaramiento (estudio COMBI-d; NCT01584648) y un ensayo sin enmascaramiento (estudio COMBI-v; NCT01597908).

En el estudio COMBI-d se comparó la combinación de TAFINLAR y trametinib con la coadministración de TAFINLAR y placebo como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma cutáneo irresecable (estadio IIIc) o metastásico (estadio IV) con la mutación BRAF V600E o V600K. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 150 mg de TAFINLAR dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día, o bien, 150 mg de TAFINLAR dos veces al día y un placebo equivalente. La aleatorización se estratificó según la concentración de LDH ($>$ LSN frente a $\leq$ LSN) y el subtipo de mutación de *BRAF* (V600E frente a V600K). El criterio de eficacia principal fue la SSP evaluada por el investigador según los criterios RECIST, versión 1.1, y los criterios de eficacia adicionales fueron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta global (TRG) confirmada.

En el estudio COMBI-v se comparó la combinación de TAFINLAR y trametinib con la coadministración de trametinib y vemurafenib como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma cutáneo irresecable (estadio IIIc) o metastásico (estadio IV) con la mutación BRAF V600E o V600K. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 150 mg de TAFINLAR dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día o 960 mg de vemurafenib dos veces al día. La aleatorización se estratificó según la concentración de LDH ($>$ LSN frente a $\leq$ LSN) y el subtipo de mutación de *BRAF* (V600E frente a V600K). El criterio de eficacia principal fue la SG. Otros criterios de eficacia fueron la SSP y la TRG evaluadas por el investigador conforme a los criterios RECIST, versión 1.1.

En el estudio COMBI-d, 423 pacientes fueron aleatorizados para recibir TAFINLAR y trametinib ($n = 211$) o TAFINLAR y placebo ($n = 212$). La mediana de edad fue de 56 años (intervalo: 22-89), el 53% eran varones, $>99\%$ eran blancos, el 72% tenía un estado funcional en la escala ECOG de 0, el 4% tenía cáncer en estadio IIIC, el 66% tenía cáncer en estadio M1c, el 65% presentaba concentraciones normales de LDH y 2 pacientes tenían antecedentes de metástasis cerebrales. Todos los pacientes tenían tumores con mutaciones BRAF V600E o V600K, según se determinó mediante el análisis centralizado con la prueba diagnóstica acompañante aprobada por la FDA; el 85% presentaba melanoma con mutación BRAF V600E y el 15% melanoma con mutación BRAF V600K.

En el estudio COMBI-v, se aleatorizó a 704 pacientes para recibir TAFINLAR y trametinib ($n = 352$) o vemurafenib en monoterapia ($n = 352$). La mediana de edad fue de 55 años (intervalo: 18-91), el 96% eran blancos, el 55% eran varones, el 6% tenía cáncer en estadio IIIC, el 61% tenía cáncer en estadio M1c, el 67% tenía una concentración normal de LDH, el 70% tenía un estado funcional en la escala ECOG de 0, el 89% tenía melanoma con la mutación BRAF V600E y un paciente tenía antecedentes de metástasis cerebrales.

Los estudios COMBI-d y COMBI-v demostraron mejorías estadísticamente significativas en la SG y la SSP. En la Tabla 17 y las Figuras 2 y 3 se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 17. Resultados de eficacia en pacientes con melanoma irresecable o metastásico y mutación BRAF V600E o V600K^a

Criterio de valoración	Estudio COMBI-d		Estudio COMBI-v	
	TAFINLAR y trametinib N = 211	TAFINLAR y placebo N = 212	TAFINLAR y trametinib N = 352	Vemurafenib N = 352
Supervivencia global				
Número de muertes (%)	99 (47%)	123 (58%)	100 (28%)	122 (35%)
Mediana, meses (IC del 95%)	25,1 (19,2; NA)	18,7 (15,2; 23,1)	NA (18,3; NA)	17,2 (16,4; NA)
HR (IC del 95%)	0,71 (0,55; 0,92)		0,69 (0,53; 0,89)	
Valor de <i>p</i> (prueba del orden logarítmico)	0,01		0,005 ^a	
Supervivencia sin progresión ^b				
Número de eventos (%)	102 (48%)	109 (51%)	166 (47%)	217 (62%)
Mediana, meses (IC del 95%)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)
HR (IC del 95%)	0,75 (0,57; 0,99)		0,56 (0,46; 0,69)	
Valor de <i>p</i> (prueba del orden logarítmico)	0,035		<0,001	
Tasa de respuesta global ^b				
TRG (IC del 95%)	66% (60%, 73%)	51% (44%, 58%)	64% (59%, 69%)	51% (46%, 56%)
Valor de <i>p</i>	<0,001		<0,001	
Respuesta completa	10%	8%	13%	8%
Respuesta parcial	56%	42%	51%	43%
Mediana de la DR, meses (IC del 95%)	9,2 (7,4; NA)	10,2 (7,5; NA)	13,8 (11,0; NA)	7,5 (7,3; 9,3)

Abreviaciones: IC: intervalo de confianza; DR: duración de la respuesta; HR: cociente de riesgos instantáneos; NA: no alcanzado; TRG: tasa de respuesta global.

^a El valor de *p* se compara con el α asignado de 0,021 para el análisis intermedio, basado en el 77% de la información.

^b El investigador evaluó la SSP y la TRG.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el estudio COMBI-d

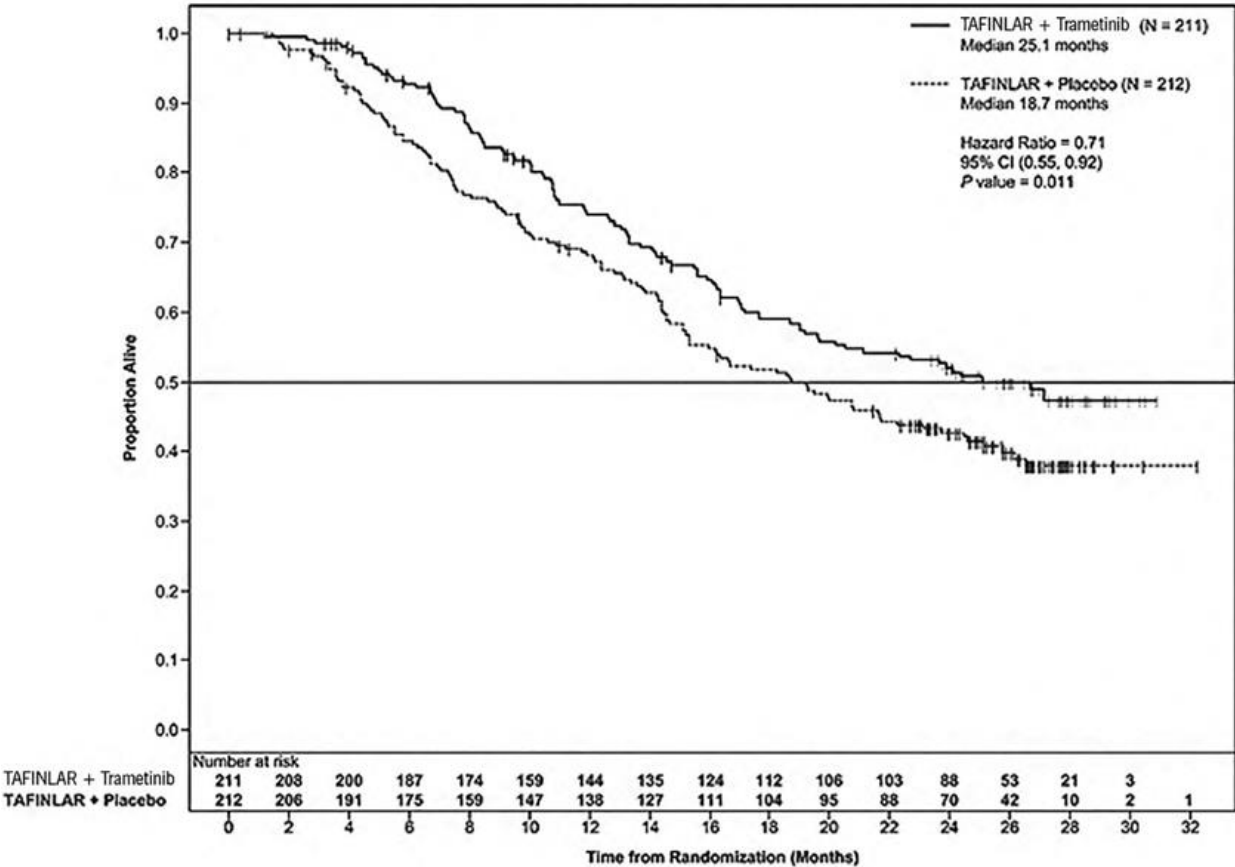
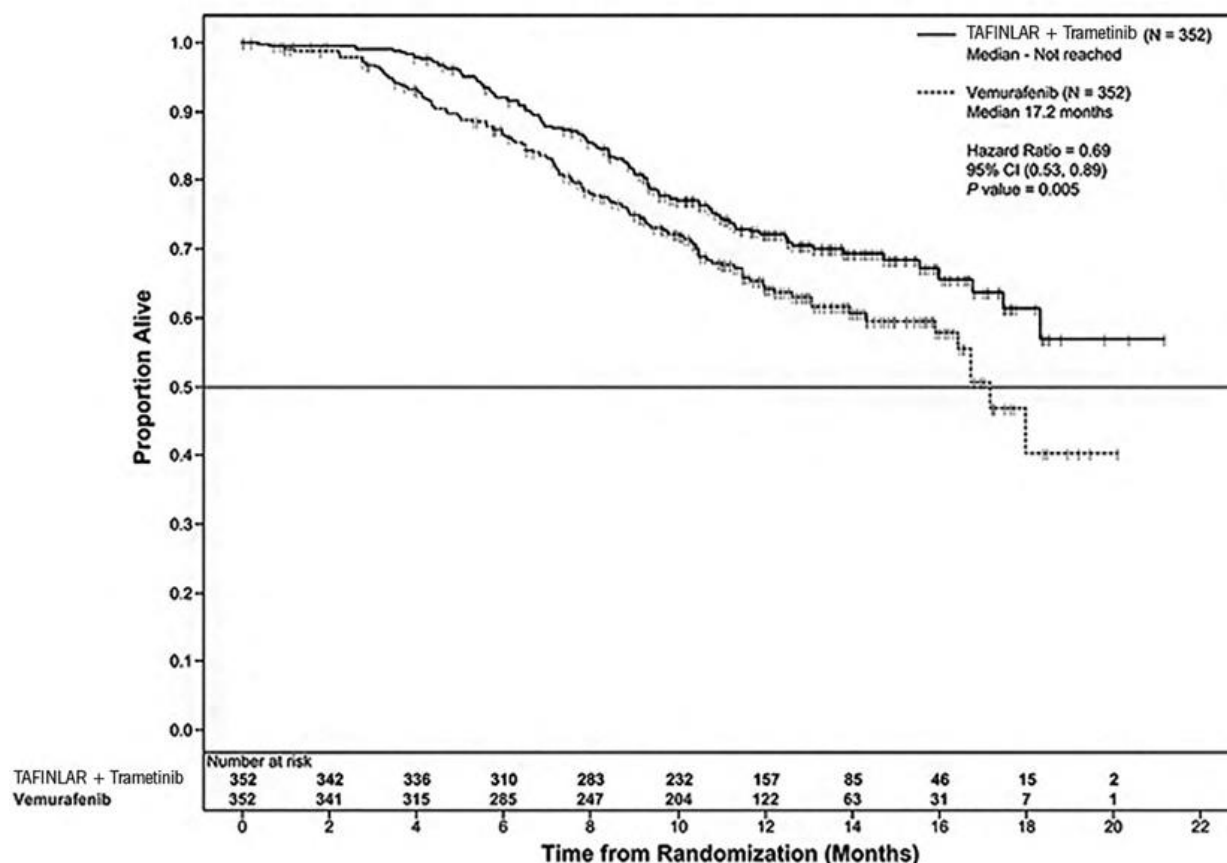


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el estudio COMBI-v



Estudio COMBI-MB

Se evaluó la actividad de TAFINLAR con trametinib para el tratamiento del melanoma con mutación BRAF V600E o V600K y metástasis cerebrales en un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, sin enmascaramiento y con múltiples cohortes (estudio COMBI-MB; NCT02039947). Los pacientes idóneos debían tener al menos una lesión intracraneal mensurable y no tener enfermedad leptomeníngea, metástasis cerebrales parenquimatosas de más de 4 cm de diámetro, melanoma ocular ni melanoma mucoso primario. Los pacientes recibieron 150 mg de TAFINLAR por vía oral dos veces al día y 2 mg de trametinib por vía oral una vez al día hasta la progresión tumoral o la aparición de toxicidad inaceptable. El criterio de eficacia principal fue la tasa de respuesta intracraneal, definida como el porcentaje de pacientes con una respuesta intracraneal confirmada según los criterios RECIST, versión 1.1, modificada para permitir hasta cinco lesiones indicadoras intracraneales de al menos 5 mm de diámetro, según la evaluación independiente.

En el estudio COMBI-MB participaron 121 pacientes con una mutación BRAF V600E (85%) o V600K (15%). La mediana de edad fue de 54 años (intervalo: 23-84), el 58% eran varones, el 100% eran blancos, el 8% eran estadounidenses, el 65% presentaba valores normales de LDH al inicio y el 97% tenía un estado funcional en la escala ECOG de 0 o 1. Las metástasis intracraneales fueron asintomáticas en el 87% y sintomáticas en el 13% de los pacientes; el 22% recibió tratamiento local previo para metástasis cerebrales y el 87% también presentó metástasis extracraneales.

La tasa de respuesta intracraneal fue del 50% (IC del 95%: 41; 60), con una tasa de respuesta completa del 4,1% y una tasa de respuesta parcial del 46%. La mediana de la duración de la respuesta intracraneal fue de 6,4 meses (intervalo: de 1 a 31). De los pacientes con respuesta intracraneal, el 9% presentó cáncer estable o progresión del cáncer como mejor respuesta global.

13.3 Tratamiento adyuvante del melanoma con mutación BRAF V600E o V600K

La eficacia de TANFINLAR administrado con trametinib se evaluó en un ensayo internacional, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo (COMBI-AD: NCT 01682083) en el que se inscribieron pacientes con melanoma en estadio III con mutaciones BRAF V600E o V600K, detectadas mediante el ensayo tHxID™-BRAF, y afectación anatomopatológica de los ganglios linfáticos regionales. La inscripción en el estudio requirió la resección completa del melanoma con linfadenectomía completa en el lapso de las 12 semanas previas a la aleatorización. En el ensayo se excluyeron los pacientes con melanoma mucoso u ocular, metástasis irresecables en tránsito, cáncer con metástasis a distancia o tratamiento antineoplásico sistémico previo, incluida radioterapia. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir 150 mg de TAFINLAR dos veces al día en combinación con 2 mg de trametinib una vez al día o dos placebos durante un máximo de 1 año. La aleatorización se estratificó según el estado mutacional de BRAF (V600E o V600K) y el estadio tumoral (IIIA, IIIB o IIIC) según el American Joint Committee on Cancer (AJCC, 7.^a edición). El criterio de eficacia principal fue la supervivencia sin recaída (SSR), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recidiva del cáncer (metástasis localizada, regional o a distancia), melanoma primario nuevo o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero según la evaluación del investigador. Los pacientes se sometieron a estudios de imágenes para detectar la recidiva tumoral cada 3 meses durante los dos primeros años y cada 6 meses a partir de entonces.

En el estudio COMBI-AD se aleatorizó a un total de 870 pacientes: 438 para recibir TAFINLAR administrado en combinación con trametinib y 432 para recibir placebo. La mediana de edad fue de 51 años (intervalo: 18-89); el 55% eran varones, el 99% blancos y el 91% tenía un estado funcional en la escala ECOG de 0. Las características nosológicas fueron las siguientes: estadio IIIA (18%), estadio IIIB (41%), estadio IIIC (40%) y estadio desconocido (1%) según la AJCC; mutación BRAF V600E (91%), mutación BRAF V600K (9%); ganglios linfáticos macroscópicos (65%); y úlceras tumorales (41%).

La mediana de la duración del seguimiento en el momento del análisis principal fue de 2,8 años.

En el estudio COMBI-AD se observó una mejoría estadísticamente significativa de la SSR en los pacientes aleatorizados a recibir TAFINLAR en combinación con trametinib, en comparación con los del grupo del placebo. En la Tabla 18 y la Figura 4 se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 18. Resultados de eficacia en el estudio COMBI-AD, en el tratamiento adyuvante del melanoma

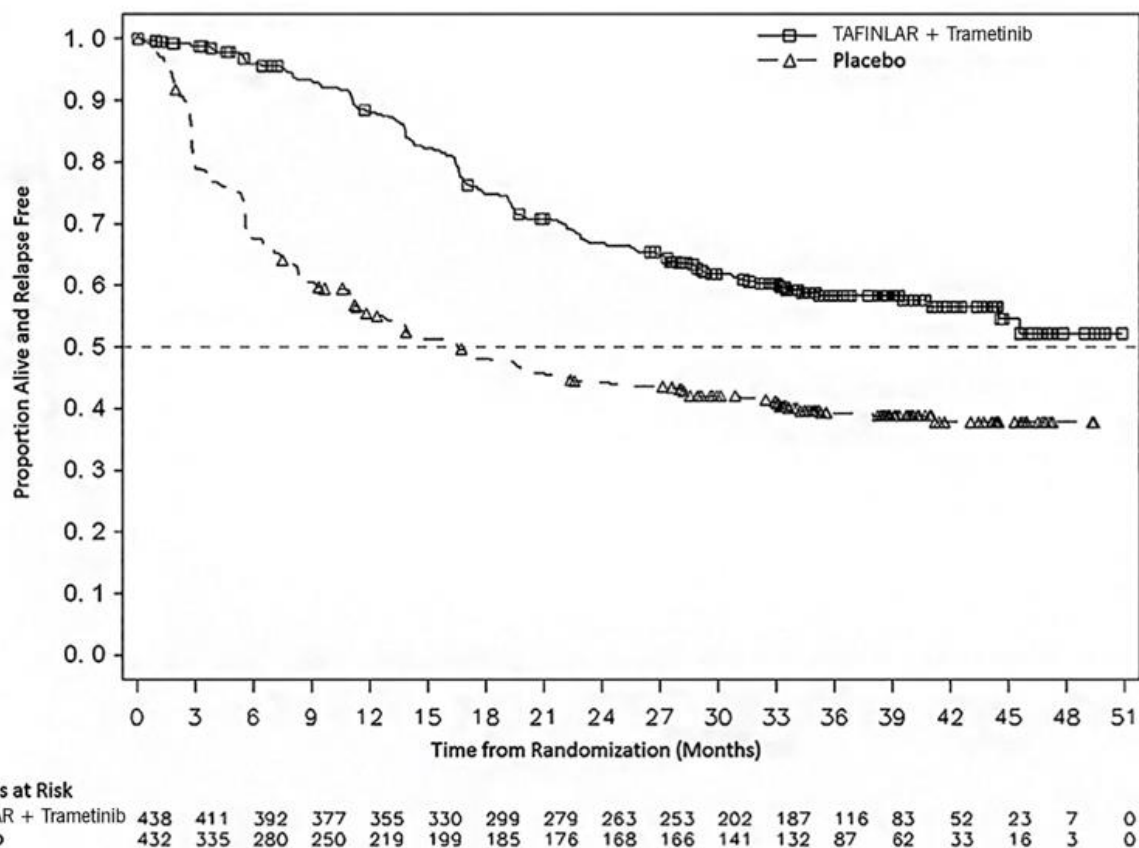
Criterio de valoración evaluado por el investigador	TAFINLAR y trametinib N = 438	Placebo N = 432
Supervivencia sin recaída		
Número de eventos (%)	166 (38)	248 (57)
Mediana, meses (IC del 95%)	NE (44,5; NE)	16,6 (12,7; 22,1)
HR (IC del 95%) ^a	0,47 (0,39; 0,58)	
Valor de <i>p</i> ^b	<0,0001	

Abreviaciones: IC: intervalo de confianza; HR: cociente de riesgos instantáneos; NE: no estimable.

^a Estimador de Pike obtenido de la prueba del orden logarítmico estratificada.

^b Prueba del orden logarítmico estratificada según el estadio del cáncer (IIIA frente a IIIB frente a IIIC) y el tipo de mutación BRAF V600 (V600E frente a V600K).

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin recaída evaluada por el investigador en el estudio COMBI-AD, en el tratamiento adyuvante del melanoma



La mediana de duración del seguimiento en el momento del análisis final de supervivencia global fue de 8,0 años. El cociente de riesgos instantáneos (HR) estimado para la supervivencia global fue de 0,80 (IC del 95%: 0,62; 1,01; $p = 0,063$), con 125 eventos (29%) en el grupo de la combinación y 136 eventos (31%) en el grupo del placebo. La mediana de supervivencia global no fue estimable en ninguno de los grupos.

13.4 Cáncer pulmonar no microcítico metastásico con la mutación BRAF V600E

Se evaluó la seguridad y eficacia de TAFINLAR en monoterapia o administrado con trametinib en un ensayo multicéntrico, con tres cohortes, no aleatorizado, sin enmascaramiento y con estimación de la actividad (estudio BRF113928; NCT01336634). Los principales criterios de selección fueron: CPNM metastásico con mutación BRAF V600E confirmada localmente, ausencia de exposición previa a inhibidores de BRAF o MEK y ausencia de mutación de EGFR o reordenamiento de ALK (a menos que los pacientes hubieran presentado progresión durante un tratamiento previo con inhibidores de tirosina-cinasas). Los pacientes incluidos en las cohortes A y B debían haber recibido al menos una pauta de quimioterapia previa con derivados del platino para el CPNM con progresión demostrada del cáncer, pero no más de tres pausas sistémicas previas. Los pacientes incluidos en la cohorte C no podían haber recibido tratamiento sistémico previo para el CPNM metastásico. Los pacientes de la cohorte A recibieron 150 mg de TAFINLAR dos veces al día. Los pacientes de las cohortes B y C recibieron 150 mg de TAFINLAR dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día. El criterio de eficacia principal fue la tasa de respuesta global (TRG) según los criterios RECIST, versión 1.1, valorada por el comité de evaluación independiente (IRC), y la duración de la respuesta (DR).

Se inscribieron en total 171 pacientes, que incluyeron 78 pacientes en la cohorte A, 57 pacientes en la cohorte B y 36 pacientes en la cohorte C. Las características de la población del estudio eran las siguientes: mediana de edad de 66 años; 48% varones; 81% blancos, 14% asiáticos, 3% negros y 2% hispanos; el 60% eran exfumadores, el 32% nunca había fumado y el 8% eran fumadores activos; el 27% tenía un estado funcional en la escala ECOG de 0, el 63% un estado funcional en la escala ECOG de 1 y el 11% un estado funcional en la

escala ECOG de 2; el 99% presentaba cáncer metastásico, de los cuales el 6% tenía metástasis cerebrales al inicio y el 14% metástasis hepáticas al inicio; el 11% había recibido tratamiento antineoplásico sistémico como tratamiento adyuvante y el 58% de los 135 pacientes tratados previamente solo tenía una línea de tratamiento sistémico previo para el cáncer metastásico, y el 98% presentaba cáncer no epidermoide según el análisis histológico.

En la Tabla 19 se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 19. Resultados de eficacia basados en la evaluación independiente del estudio BRF113928

Tratamiento	TAFINLAR		
Población	Tratados previamente <i>N</i> = 78	Tratados previamente <i>N</i> = 57	Sin tratamiento previo <i>N</i> = 36
Tasa de respuesta global^a			
TRG (IC del 95%)	27% (18%; 38%)	61% (48; 74%)	61% (44%; 77%)
Respuesta completa	1%	5%	8%
Respuesta parcial	26%	56%	53%
Duración de la respuesta^a			
Mediana de la DR, meses (IC del 95%)	18,0 (4,2; 40,1)	9,0 (5,8; 26,2)	15,2 (7,8; 23,5)

Abreviaciones: IC: intervalo de confianza; DR: duración de la respuesta; TRG: tasa de respuesta global.

^a Representa los resultados del análisis final (fecha límite del 24 de febrero de 2021) de las cohortes de pacientes con respuesta del análisis principal.

En un análisis de subgrupos de pacientes con CPNM con mutación BRAF V600E confirmada de forma retrospectiva mediante un análisis centralizado con la prueba Oncomine™ Dx Target Test, los resultados de la TRG fueron similares a los presentados en la Tabla 22.

13.5 Cáncer anaplásico de tiroides localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E

La seguridad y la eficacia de TAFINLAR administrado con trametinib se evaluaron en un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, sin enmascaramiento, con nueve cohortes y con estimación de la actividad (estudio BRF117019; NCT02034110) en pacientes con cánceres raros con mutación BRAF V600E, incluido el CAT localmente avanzado, irresecable o metastásico sin opciones de tratamiento locorregional estándar. En el ensayo BRF117019 se excluyeron los pacientes que no pudieran tragar ni retener la medicación, que hubieran recibido tratamiento previo con inhibidores de BRAF o MEK, que presentaran metástasis sintomáticas o no tratadas en el SNC o que tuvieran obstrucción de las vías respiratorias. Los pacientes recibieron 150 mg de TAFINLAR dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día. El criterio de eficacia principal fue la tasa de respuesta global (TRG) según los criterios RECIST, versión 1.1, valorado por el comité de evaluación independiente sin conocimiento del tratamiento asignado (BIRC), y la duración de la respuesta (DR).

Se incluyeron 36 pacientes, que fueron evaluables en cuanto a la respuesta en la cohorte de CAT. La mediana de edad fue de 71 años (intervalo: 47-85); el 44% eran varones, el 50% blancos, el 44% asiáticos; y el 94% tenía un estado funcional en la escala ECOG de 0 o 1. Los tratamientos antineoplásicos previos fueron cirugía y radioterapia externa (83% cada una) y tratamiento sistémico (67%).

En la Tabla 20 se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 20. Resultados de eficacia en la cohorte con CAT basados en la evaluación independiente del estudio BRF117019

Población de la cohorte con CAT	<i>N</i> = 36
Tasa de respuesta global	
TRG (IC del 95%)	53% (35,5%; 69,6%)
Respuesta completa	6%
Respuesta parcial	47%
Duración de la respuesta	<i>n</i> = 19

Mediana de la DR, meses (IC del 95%)	13,6 (3,8; NE)
% con DR $\geq$ 6 meses	68%
% con DR $\geq$ 12 meses	53%

Abreviaciones: CAT: cáncer anaplásico de tiroides; IC: intervalo de confianza; DR: duración de la respuesta; NE: no estimable; TRG: tasa de respuesta global.

13.6 Tumores sólidos irresecables o metastásicos con mutación BRAF V600E

Se evaluó la seguridad y eficacia de TAFINLAR en combinación con trametinib para el tratamiento de tumores sólidos irresecables o metastásicos con mutación BRAF V600E en los ensayos BRF117019, NCI-MATCH y CTMT212X2101, que fueron respaldadas con los resultados de los ensayos COMBI-d, COMBI-v [véase Estudios clínicos (14.2)] y BRF113928 [véase Estudios clínicos (14.4)]. En los estudios con población adulta, los pacientes recibieron 150 mg de TAFINLAR dos veces al día y 2 mg de trametinib una vez al día. Los criterios de eficacia principales fueron la TRG según los criterios RECIST, versión 1.1, RANO [GAG] o RANO modificados [GBG], y la duración de la respuesta (DR).

14 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

TAFINLAR cápsulas duras:

Cápsulas de 75 mg: cápsula de color rosado oscuro con la impresión «GS LHF» y «75 mg» en frascos de 120 unidades con cierre a prueba de niños. Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice.

Conservar a no más de 30°C. Conservar y dispensar en el frasco original con el desecante.

15 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el prospecto para el paciente.

Nuevas neoplasias malignas primarias cutáneas y no cutáneas

Informe a los pacientes de que TAFINLAR aumenta el riesgo de padecer nuevas neoplasias malignas primarias cutáneas y no cutáneas. Recomiende a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente ante cualquier lesión nueva, cambio en las lesiones existentes en la piel, o si aparecen signos y síntomas de otras neoplasias malignas [véase Advertencias y precauciones (5.1)].

Hemorragia

Informe a los pacientes de que TAFINLAR administrado con trametinib aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal y gastrointestinal. Recomiende a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional sanitario para que busquen atención médica inmediata ante la presencia de signos o síntomas de sangrado o hemorragia inusuales [véase Advertencias y precauciones (5.3)].

Miocardopatía

Advierta a los pacientes de que TAFINLAR puede causar miocardopatía y que deben informar inmediatamente a su profesional sanitario de cualquier signo o síntoma de insuficiencia cardíaca [véase Advertencias y precauciones (5.4)].

Uveítis

Informe a los pacientes de que TAFINLAR puede causar uveítis, incluidas iritis e iridociclitis, y que deben ponerse en contacto con su profesional sanitario si presentan algún cambio en la visión [véase Advertencias y precauciones (5.5)].

Reacciones febriles graves

Indique a los pacientes que TAFINLAR puede causar pirexia (fiebre), incluidas reacciones febriles graves. Informe a los pacientes de que la incidencia y la severidad de la pirexia aumentan cuando TAFINLAR se administra con trametinib. Indique a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si presentan fiebre durante el tratamiento con TAFINLAR [véase Advertencias y precauciones (5.6)].

Toxicidades cutáneas graves

Informe a los pacientes de que TAFINLAR puede causar toxicidades cutáneas graves que pueden requerir hospitalización y que deben ponerse en contacto con su médico ante erupciones progresivas o intolerables. Recomiende a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional sanitario inmediatamente si presentan signos y síntomas de una reacción cutánea severa [véase *Advertencias y precauciones* (5.7)].

Hiperglucemia

Indique a los pacientes que TAFINLAR puede alterar el control de la glucosa en los pacientes diabéticos, con la consiguiente necesidad de un tratamiento hipoglucemiante más intensivo, y que deben ponerse en contacto con su médico para comunicarle los síntomas de hiperglucemia severa [véase *Advertencias y precauciones* (5.8)].

Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD)

Advierta a los pacientes de que TAFINLAR puede causar anemia hemolítica en personas con déficit de G6PD. Aconseje a los pacientes con déficit conocido de G6PD que se pongan en contacto con su médico para comunicarle los signos o síntomas de anemia o hemólisis [véase *Advertencias y precauciones* (5.9)].

Toxicidad embriofetal

- Advierta a las embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear sobre el riesgo potencial para el feto [véase *Advertencias y precauciones* (5.12), *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].
- Recomiende a las mujeres que se pongan en contacto con su profesional sanitario ante una confirmación o sospecha de embarazo.
- Aconseje a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento y durante las 2 semanas siguientes a la suspensión definitiva del tratamiento con TAFINLAR.
- Recomiende a los pacientes varones con parejas femeninas con capacidad de procrear que utilicen preservativo durante el tratamiento con TAFINLAR y durante las 2 semanas siguientes a la última dosis.

Lactancia

Aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con TAFINLAR y durante las 2 semanas siguientes a la última dosis [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.2)].

Infertilidad

Advierta a los varones y las mujeres con capacidad de procrear sobre el riesgo potencial de deterioro de la fecundidad asociado a TAFINLAR [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.3)].

Administración

- TAFINLAR cápsulas debe tomarse en ayunas (al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida) [véase *Posología y administración* (2.3)].

VIDA ÚTIL: 36 meses

FABRICANTE: Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC - Eslovenia

Corresponde a la versión de USPI de FDA para el Core: Labeling Package – 2024-PSB/GLC-1433-s con fecha 02 sep 2024

Fecha de Aprobación: 07-mar-2025 Fecha de publicación: 07-abr-2025