

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tafinlar 50 mg cápsulas duras

Tafinlar 75 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tafinlar 50 mg cápsulas duras

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

Tafinlar 75 mg cápsulas duras

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Tafinlar 50 mg cápsulas duras

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

Tafinlar 75 mg cápsulas duras

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Melanoma

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

Tratamiento adyuvante de melanoma

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

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

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

4.2 Posología y forma de administración

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

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

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

Posología

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

Duración del tratamiento

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

Dosis olvidadas

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

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

Modificaciones de dosis

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

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

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

El tratamiento se debe interrumpir si la temperatura del paciente es $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Se debe examinar a los pacientes en busca de signos y síntomas de infección (ver sección 4.4).

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

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

Tabla 1 Reducciones de dosis recomendadas

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

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

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

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

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

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

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

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

Pirexia

Si la temperatura del paciente es $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib cuando se utiliza solo o en combinación con trametinib (para como modificar la dosis, ver la Tabla 2). Se debe continuar con la misma dosis de trametinib. Se debe iniciar un tratamiento antipirético con ibuprofeno o acetaminofeno/paracetamol. En aquellos casos en los que los antipiréticos no son suficientes se debe considerar utilizar corticoides orales. Se deben evaluar los signos y síntomas de infección y en caso necesario, se deberían tratar de acuerdo con las prácticas locales (ver sección 4.4).

Una vez resuelta la pirexia, puede reiniciarse dabrafenib con un tratamiento antipirético adecuado profiláctico incluso 1) a la misma dosis o 2) a un nivel de dosis inferior si la pirexia fuera recurrente y/o se acompañara de otros síntomas como la deshidratación, hipotensión o fallo renal.

Uveítis

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

Cáncer no-cutáneo con mutación-RAS-positiva

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

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

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

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / Pneumonitis

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia hepática de moderada a grave y no se ha podido determinar la posible necesidad de ajustar la dosis (ver sección 5.2). El metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación de dabrafenib y sus metabolitos, por lo que los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave pueden presentar un aumento de la exposición. Dabrafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave cuando se administre como monoterapia o en combinación con trametinib.

Poblaciones especiales

Pacientes no Caucásicos

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

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

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

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

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

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Test mutación BRAF V600

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

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

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

Nuevos cánceres

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

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE)

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

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

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

Nuevo melanoma primario

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

Neoplasias malignas no cutáneas

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

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

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

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

Hemorragias

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

Alteraciones visuales

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

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

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

Pirexia

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

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

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

Se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib si la temperatura del pacientes es $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (por favor consulte la Tabla 2 de esquema de modificación de dosis). Se debe examinar a los pacientes en busca de signos y síntomas de infección. El tratamiento con dabrafenib se puede reiniciar cuando la fiebre remita mediante el uso profiláctico adecuado de antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol. Si la fiebre se asocia con otros signos o síntomas graves, se debe reiniciar el tratamiento con dabrafenib a una dosis reducida una vez que la fiebre remita y de acuerdo a la clínica del paciente (ver sección 4.2). No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib

Reducción de la FEVI/Disfunción del ventrículo izquierdo

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

Fallo renal

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

Acontecimientos hepáticos

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

Hipertensión

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

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) /Pneumonitis

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

Erupción

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

Rabdomiolisis

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

Pancreatitis

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

Trombosis venosa profunda / embolismo pulmonar

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

Reacciones adversas cutáneas graves

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

Trastornos gastrointestinales

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

Efectos de otros medicamentos sobre dabrafenib

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

Efectos de dabrafenib sobre otros medicamentos

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

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre dabrafenib

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

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

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

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

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

Efectos de dabrafenib sobre otros medicamentos

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

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

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

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

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

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

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

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

Efectos de dabrafenib sobre los sistemas transportadores de sustancias

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

Combinación con trametinib

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

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

Efectos de los alimentos sobre dabrafenib

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

Población pediátrica

Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil /Anticoncepción en mujeres

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA, ordenadas por frecuencias y de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en la población de seguridad integrada de dabrafenib en monoterapia en los estudios BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 y BRF112680 (n = 578)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Muy frecuentes	Papiloma
	Frecuentes	Carcinoma cutáneo de células escamosas
		Queratosis seborreica
		Acrocordón
		Carcinoma de células basales
	Poco frecuentes	Nuevo melanoma primario
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Hipofosfatemia
		Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea

Trastornos oculares	Poco frecuentes	Uveítis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náusea
		Vómitos
		Diarrea
	Frecuentes	Estreñimiento
	Poco frecuentes	Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Hiperqueratosis
		Alopecia
		Erupción cutánea
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
	Frecuentes	Piel seca
		Prurito
		Queratosis actínica
		Lesión en la piel
		Eritema
		Fotosensibilidad
	Poco frecuentes	Paniculitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia
		Mialgia
		Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Fallo renal, fallo renal agudo
		Nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia
		Fatiga
		Escalofríos
		Astenia
	Frecuentes	Enfermedad parecida a la gripe

Tabla 4 Reacciones adversas comunicadas en la población de seguridad integrada de dabrafenib en combinación con trametinib en los estudios MEK115306, MEK116513^a, BRF113928, y BRF115532 (n = 1076)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
		Celulitis
		Foliculitis
		Paroniquia
		Erupción pustular
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuentes	Carcinoma de células escamosas ^b
		Papiloma ^c
		Queratosis seborreica
	Poco frecuentes	Nuevo melanoma primario ^d
		Acrocordón (marcas en la piel)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Neutropenia
		Anemia
		Trombocitopenia
		Leucopenia

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad ^e
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Deshidratación
		Hiponatremia
		Hipofosfatemia
		Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
		Mareo
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
		Alteraciones visuales
		Uveítis
	Poco frecuentes	Coriorretinopatía
		Desprendimiento de retina
		Edema periorbital
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Disminución de la fracción de eyección
	Poco frecuentes	Bradicardia
	No conocida	Miocarditis
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
		Hemorragia ^f
	Frecuentes	Hipotensión
		Linfoedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea
	Poco frecuentes	Pneumonitis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^g
		Estreñimiento
		Diarrea
		Nausea
		Vómitos
	Frecuentes	Sequedad de boca
		Estomatitis
	Poco frecuentes	Pancreatitis
		Colitis
	Raros	Perforación gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Piel seca
		Prurito
		Erupción
		Eritema ^h
	Frecuentes	Dermatitis acneiforme
		Queratosis actínica
		Sudores nocturnos
		Hiperqueratosis
		Alopecia
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
		Lesiones de piel
		Hiperhidrosis
		Paniculitis
		Fisuras de la piel
		Fotosensibilidad

	No conocida	Síndrome Stevens-Johnson
		Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos
		Dermatitis exfoliativa generalizada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia
		Mialgia
		Dolor en las extremidades
		Espasmos musculares ⁱ
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Fallo renal
		Nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
		Escalofríos
		Astenia
		Edema periférico
		Pirexia
		Síntomas gripales
	Frecuentes	Inflamación de la mucosa
		Edema facial
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada
		Aspartato aminotransferasa elevada
	Frecuentes	Fosfatasa alcalina en sangre elevada
		Gamma glutamiltransferasa elevada
		Creatina fosfoquinasa en sangre elevada

^a El perfil de seguridad de MEK116513 es generalmente similar al de MEK115306 con las siguientes excepciones: 1) Las siguientes reacciones adversas tienen una categoría de frecuencia superior en comparación con MEK115306: espasmo muscular (muy frecuentes), fallo renal y linfedema (frecuentes), fallo renal agudo (poco frecuentes); 2) Las siguientes reacciones adversas han ocurrido en MEK116513 pero no en MEK115306: fallo cardíaco, disfunción del ventrículo izquierdo, enfermedad pulmonar intersticial (poco frecuentes). 3) La siguiente reacción adversa ha ocurrido en MEK116513 y BRF115532 pero no en MEK115306 ni BRF113928: rabdomiolisis (poco frecuentes).

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

^c Papiloma, papiloma de piel

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

^e Incluye hipersensibilidad a fármaco

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

^g Dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior

^h Eritema, eritema generalizado

ⁱ Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Carcinoma cutáneo de células escamosas(CCE)

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

Nuevo melanoma primario

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

Neoplasia maligna no cutánea

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

Hemorragias

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

Reducción de la FEVI/Disfunción del ventrículo izquierdo

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

Pirexia

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

Acontecimientos hepáticos

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

Hipertensión

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

Artralgia

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

Hipofosfatemia

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

Pancreatitis

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

Fallo renal

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

Poblaciones especiales

Pacientes de avanzada edad

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

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

Dabrafenib en combinación con trametinib en pacientes con metástasis cerebrales

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE23

Mecanismo de acción

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

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

Tabla 5 Actividad inhibidora de dabrafenib contra quinasas RAF

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

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

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

Combinación con trametinib

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

Determinación del estado de la mutación BRAF

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Melanoma no resecable o metastásico

• Dabrafenib en combinación con trametinib

Pacientes que no habían recibido un tratamiento previo

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

MEK115306 (COMBI-d):

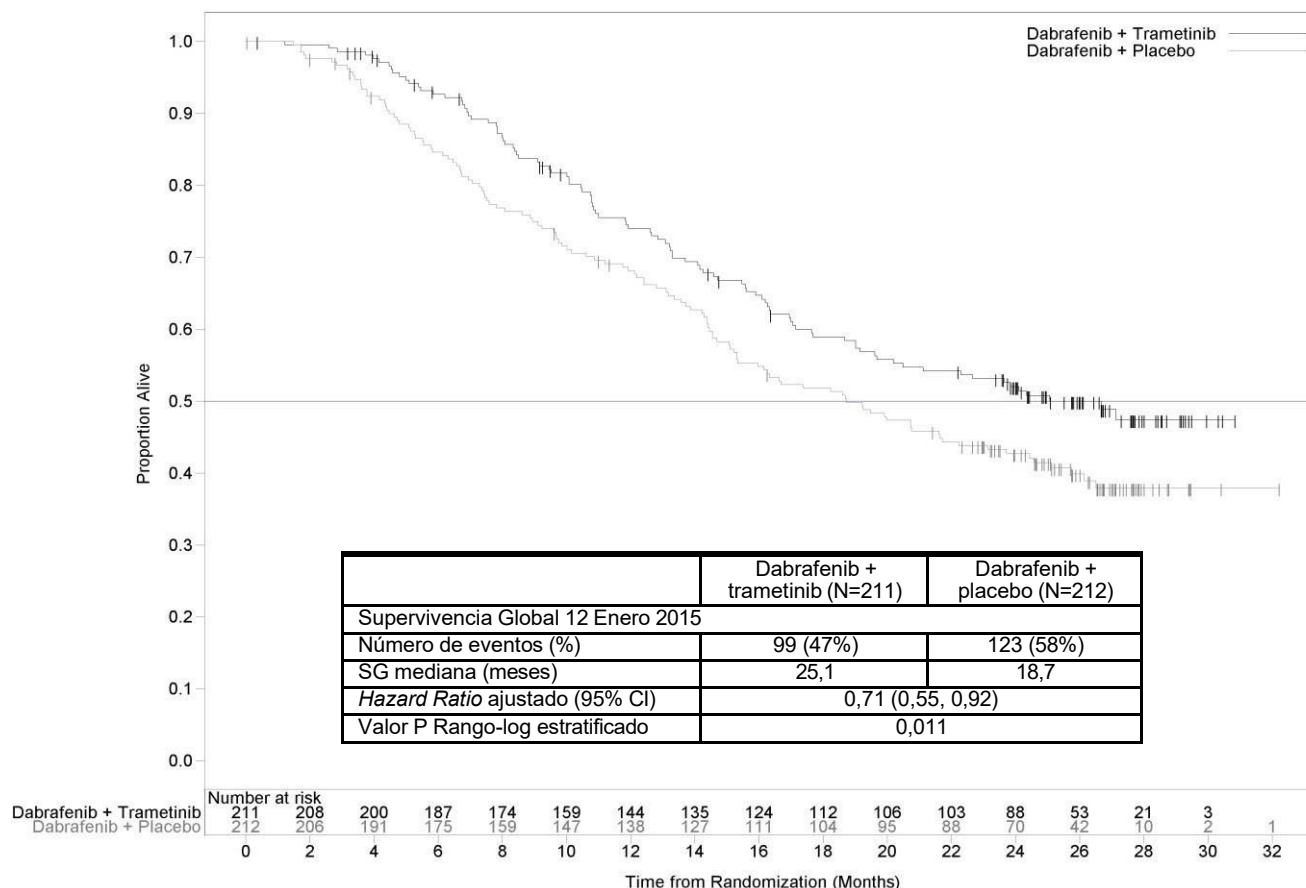
MEK115306 es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego que compara la combinación de dabrafenib y trametinib con dabrafenib y placebo en primera línea para pacientes con melanoma no resecable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV) con mutación BRAF V600. La variable primaria del estudio fue la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

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

El análisis final de la supervivencia global (a 12 de enero de 2015) demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SG con la combinación en comparación con dabrafenib en monoterapia (Figura 1). Se estima una mayor supervivencia global para el brazo de la combinación (74% al año y 51% a los 2 años) que en dabrafenib en monoterapia (68% y 42%, respectivamente).

El análisis de la supervivencia global actualizado (15 de febrero de 2016) demostró una mejora de la SG para la combinación en comparación con dabrafenib en monoterapia. La SG a los 3 años estimada para el brazo de la combinación fue superior que para dabrafenib en monoterapia (44% frente a 32% respectivamente). La mediana de la SG para el brazo de la combinación fue de aproximadamente 8 meses más que la mediana de la SG para dabrafenib en monoterapia (26,7 meses frente 18,7 meses). Estos datos también han demostrado una reducción del riesgo de muerte (HR=0,75, 95% IC: 0,58, 0,96) que es congruente con el análisis principal de SG.

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



Se observaron mejorías estadísticamente significativas en la variable principal, SLP y en la variable secundaria, tasa de respuesta global (TRG). Se observó también una mayor duración de la respuesta (DdR) (tabla 6).

Tabla 6 Resultados de eficacia del estudio MEK115306 (COMBI-d)

Objetivo	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + Placebo (N=212)	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + Placebo (N=212)
Fecha de corte de datos	26 Agosto2013		12 Enero 2015	
SLP ^a				
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
SLP mediana (meses) (95% IC)	9,3 (7,7, 11,1)	8,8 (5,9, 10,9)	11,0 (8,0, 13,9)	8,8 (5,9, 9,3)
HR (Hazard Ratio) (95% IC)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)	
valor P	0,035		<0,001	
TRG ^b (95% IC)	67 (59,9, 73,0)	51 (44,5, 58,4)	69 (61,8,74,8)	53 (46,3, 60,2)
Diferencia TRG (95% IC)	15 ^c (5,9, 24,5)		15 ^c (6.0, 24,5)	
valor P	0,0015		0.0014	
DdR ^c mediana (meses) (95% CI)	9,2 ^d (7,4, NA)	10,2 ^d (7,5, NA)	12,9 (9,4,19,5)	10,6 (9,1, 13,8)

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

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

c – Duración de la respuesta (DdR)

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

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

NA = No alcanzado

MEK116513 (COMBI-v):

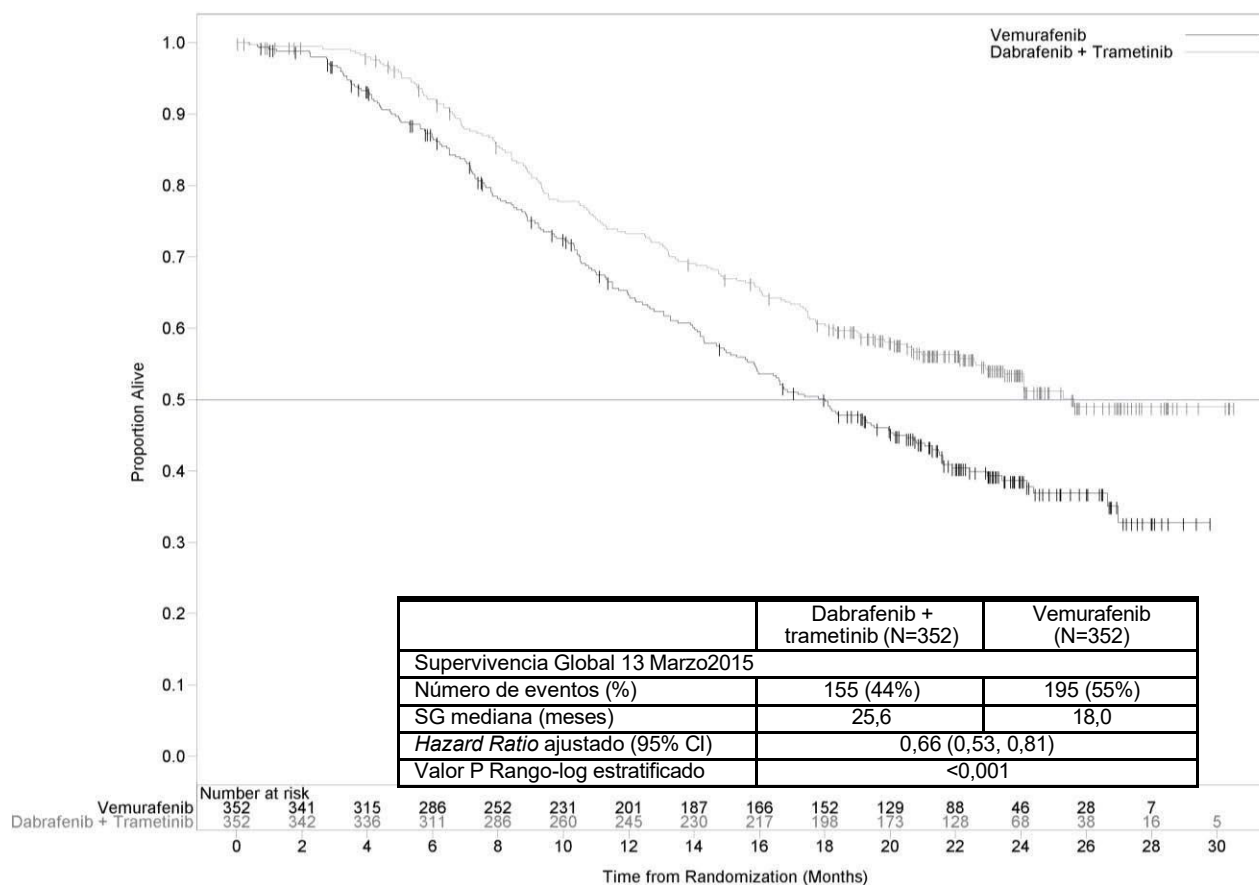
MEK116513 es un estudio abierto fase III, aleatorizado, que compara la combinación de dabrafenib y trametinib con vemurafenib en monoterapia en pacientes con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600. La variable primaria del estudio fue la SG con SLP, como variable secundaria. Los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

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

El análisis final actualizado de SG (13 de marzo de 2015) demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SG con la combinación en comparación con vemurafenib en monoterapia (Figura 2). Al año, se estima una supervivencia global del 72% para el tratamiento de la combinación y de un 65% para vemurafenib.

Un análisis actualizado de SG (15 de julio de 2016) demostró una mejora de la supervivencia global para la combinación en comparación con vemurafenib en monoterapia. La SG estimada a 3 años fue 45% para la combinación y 31% para vemurafenib. La mediana de la SG para el brazo de la combinación fue de aproximadamente 8 meses más que la mediana de la SG para vemurafenib en monoterapia (26,1 meses frente a 17,8 meses). Estos datos también demostraron una reducción del riesgo de muerte (HR=0,68, 95% IC: 0,56, 0,83) que es congruente con el análisis principal de la SG.

Figura 2 Curvas Kaplan-Meier del análisis de SG actualizado para el estudio MEK116513



Se observaron mejorías significativas en la variable secundaria SLP y en la TRG. Se observó también una mayor DdR (Tabla 7).

Tabla 7 Resultados de eficacia del estudio MEK116513 (COMBI-v)

Objetivo	Dabrafenib + Trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
SLP		
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)
SLP mediana (meses) (95% IC)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)
HR (Hazard Ratio) (95% IC)	0,56 (0,46, 0,69)	
valor P	<0,001	
TRG^b (95% IC)	226 (64) (59,1, 69,4)	180 (51) (46,1, 56,8)
Diferencia TRG (95% IC)	13 (5,7, 20,2)	
valor P	0,0005	
DdR^c mediana (meses) (95% CI)	13,8 (11,0, NR)	7,5 (7,3, 9,3)

Tratamiento previo con un inhibidor BRAF

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

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

Pacientes con metástasis cerebrales

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

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

La variable principal del estudio fue la respuesta intracraneal en la Cohorte A, definida como el porcentaje de pacientes con una respuesta intracraneal confirmada evaluada por el investigador empleando la versión 1.1 de los “Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos” (RECIST por sus siglas en inglés) modificada. La respuesta intracraneal evaluada por el investigador en las Cohortes B, C y D fueron las variables secundarias del estudio. Debido al tamaño de muestra pequeño reflejado por un IC 95% amplio, los resultados en las Cohortes B, C y D deben interpretarse con precaución. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8 Datos de eficacia del estudio COMBI-MB evaluados por el investigador

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

IC = Intervalo de confianza

NA = No alcanzado

- *Dabrafenib en monoterapia*

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

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

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

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

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

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

En el análisis pre-específico con fecha de corte de datos 19 de diciembre de 2011, se alcanzó una mejora significativa en la variable primaria SLP (HR=0,30; IC 95% 0,18 - 0,51; $p<0,0001$). En la Tabla 9 se presenta un resumen de los resultados de eficacia procedentes del análisis primario y de los análisis post-hoc con un seguimiento adicional de 6 meses. Los datos de SG de un análisis post-hoc posterior se muestran en la Figura 3.

Tabla 9 Eficacia en pacientes no tratados previamente (Estudio BREAK-3, 25 Junio 2012)

	Resultados a 19 de diciembre 2011		Resultados a 25 de junio de 2012	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
Supervivencia Libre de Progresión				
Mediana, meses (IC 95%)	5,1 (4,9, 6.9)	2,7 (1,5, 3.2)	6,9 (5.2,9.0)	2,7 (1.5,3.2)
HR (IC 95%)	0,30 (0,18, 0,51) P<0.0001		0,37 (0,24, 0,58) P<0.0001	
Respuesta global ^a				
% (IC 95%)	53 (45,5, 60,3)	19 (10,2, 30,9)	59 (51,4, 66,0)	24 (14, 36,2)
Duración de la respuesta				
Mediana, meses (IC 95%)	N=99 5,6 (4,8, NR)	N=12 NR (5,0, NR)	N=110 8,0 (6,6, 11.5)	N=15 7,6 (5,0, 9,7)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; DTIC: dacarbazina; HR: hazard ratio; NR: sin respuesta.
a Definida como respuesta completa confirmada + respuesta parcial.

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

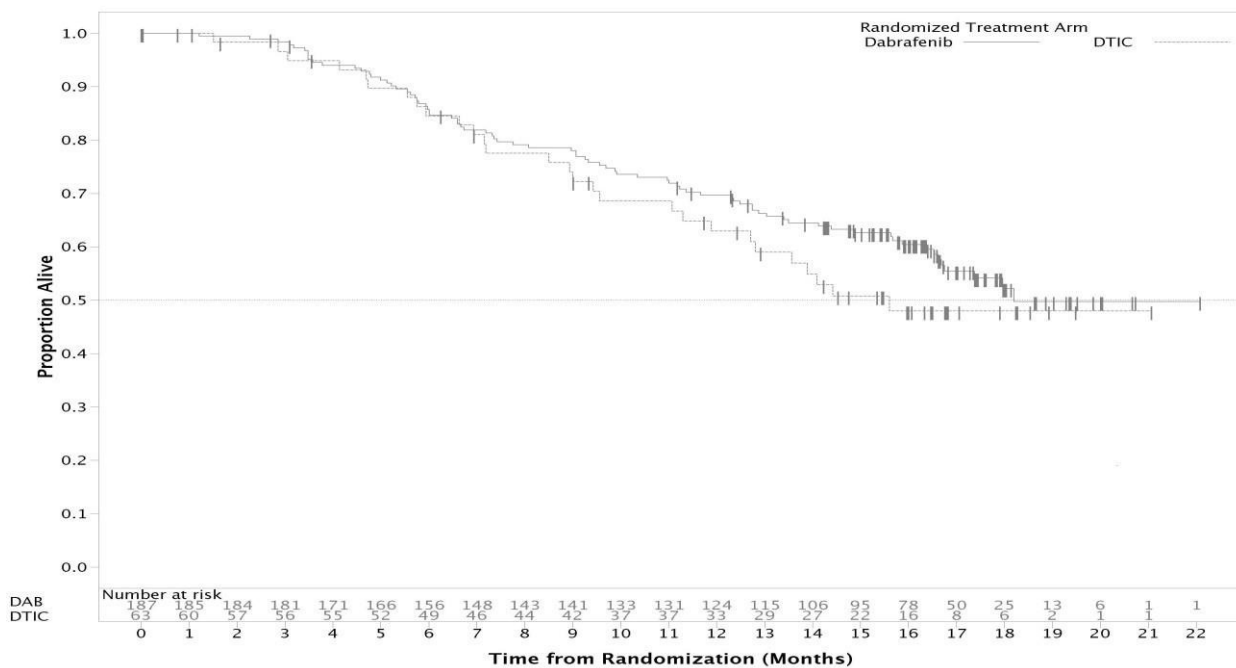
Tabla 10 Datos de supervivencia procedentes del análisis primario y análisis post-hoc.

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

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

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

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



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

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

La variable primaria del estudio fue la tasa de respuesta global intracraneal (OIRR) en la población de pacientes con mutación V600E, según la evaluación de los investigadores. En la Tabla 11 se muestran los resultados según la evaluación del investigador de la OIRR confirmada y otros resultados de eficacia.

Tabla 11 Datos de la eficacia en pacientes con metástasis cerebrales (Estudio BREAK-MB)

	Población de sujetos tratados			
	BRAF V600E (Primaria)		BRAF V600K	
	Cohorte A N=74	Cohorte B N=65	Cohorte A N=15	Cohorte B N=18
Tasa de respuesta global intracraneal, % (IC 95%)^a				
	39% (28,0, 51,2) P<0,001 ^b	31% (19,9, 43,4) P<0,001 ^b	7% (0,2, 31,9)	22% (6,4, 47,6)
Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC95%)				
	N=29 4,6 (2,8, NR)	N=20 6,5 (4,6, 6,5)	N=1 2,9 (NR, NR)	N=4 3,8 (NR, NR)
Respuesta global, % (IC 95 %)^a				
	38% (26,8, 49,9)	31% (19,9, 43,4)	0 (0, 21,8)	28% (9,7, 53,5)
Duración de la respuesta, mediana, meses (IC 95%)				
	N=28 5,1 (3,7, NR)	N=20 4,6 (4,6, 6,5)	NA	N=5 3,1 (2,8, NR)
Supervivencia libre de progresión, mediana, meses (IC 95%)				
	3,7 (3,6, 5,0)	3,8 (3,6, 5,5)	1,9 (0,7, 3,7)	3,6 (1,8, 5,2)
Supervivencia global, mediana, meses (IC 95%)				
Mediana, meses	7,6 (5,9, NR)	7,2 (5,9, NR)	3,7 (1,6, 5,2)	5,0 (3,5, NR)

Abreviaturas: IC: intervalo de confianza; NR: respuesta no alcanzada; NA: no aplicable

a Respuesta confirmada.

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

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

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

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

Tratamiento adyuvante de melanoma en Estadío III

BRF115532 (COMBI-AD)

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

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

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

Los resultados del análisis primario de SLR se muestran en la Tabla 12. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa para el resultado de la variable principal SLR entre los dos grupos del tratamiento, con una mediana de SLR de 16,6 meses para el grupo con placebo y aún no alcanzada para el grupo de la combinación (HR: 0,47; intervalo de confianza 95%: (0,39, 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). El beneficio de SLR observado se demostró de forma consistente en todos los subgrupos de pacientes incluyendo edad, sexo y raza. Los resultados también fueron consistentes a lo largo de los factores de estratificación para el estadio de la enfermedad y del tipo de mutación BRAF V600.

Tabla 12 Resultados de SLR evaluada por el investigador en el estudio BRF115532 (COMBI-AD)

Parámetro SLR	Dabrafenib + Trametinib N = 438	Placebo N = 432
Número de acontecimientos, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recurrencia	163 (37%)	247 (57%)
Recaída con metástasis distante	103 (24%)	133 (31%)
Muerte	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana(meses)	NE	16,6
(95% IC)	(44,5, NE)	(12,7, 22,1)
Hazard ratio ^[1]	0,47	
(95% IC)	(0.39, 0.58)	
Valor-p ^[2]	1.53×10 ⁻¹⁴	
Tasa año 1 (95% CI)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
Tasa año 2 (95% CI)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
Tasa año 3 (95% CI)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

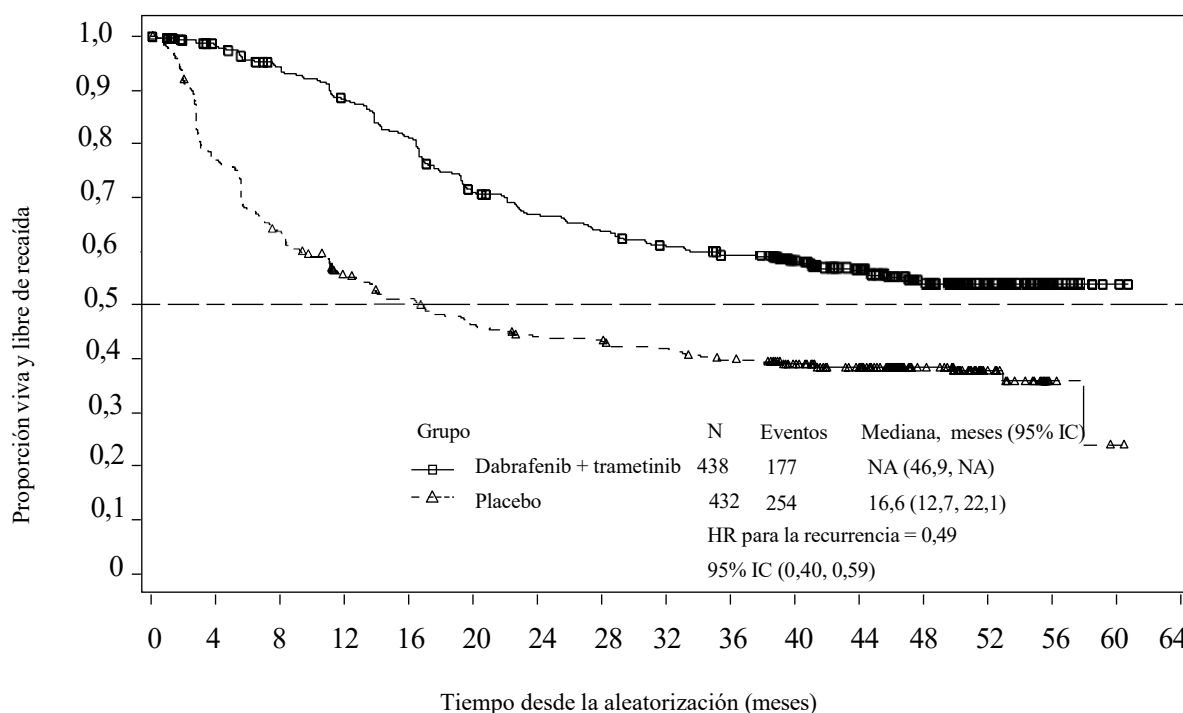
^[1] Hazard ratio obtenido del modelo estratificado de Pike.

^[2] Valor-p obtenido de la prueba logrank bilateral estratificada (los factores de estratificación fueron el estadio de la enfermedad: IIIA vs IIIB vs IIIC y tipo de mutación BRAF V600: V600E vsV600K)

NE = no estimado

Según los datos actualizados con un seguimiento adicional de 10 meses en comparación con el análisis primario (seguimiento mínimo de 40 meses), el beneficio del SLR se mantuvo con un HR estimado de 0,49 [IC de 95%: (0,40, 0,59)] (Figura 4).

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



Pacientes en riesgo																	
Dabrafenib + Trametinib	438	405	381	354	324	281	262	249	236	227	183	148	92	47	13	2	0
Placebo	432	322	263	219	198	178	168	164	157	147	128	107	63	27	4	1	0

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

Cáncer de pulmón no microcítico

Estudio BRF113928

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

Las cohortes se reclutaron de modo secuencial:

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

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

Para la variable principal TRG evaluada por el investigador, la TRG en la población tratada en primera línea fue 61,1% (IC del 95%, 43,5%, 76,9%) y en la población tratada de forma previa fue 66,7% (IC del 95%, 52,9%, 78,6%). Estos resultados eran estadísticamente significativos para rechazar la hipótesis nula de que la TRG de dabrafenib en combinación con trametinib para esta población con CPNM era inferior o igual al 30%. Los resultados de TRG evaluados por el CRI fueron consistentes con la evaluación realizada por el investigador. En la evaluación realizada por el investigador, la respuesta fue duradera con una mediana de DdR en la población previamente tratada de 9,8 meses (IC del 95% 6,9, 16,0). En la población en primera línea, 68% de los pacientes no había sufrido progresión después de 9 meses. La mediana de DdR y la SLP aún no eran estimables (Tabla 13). La eficacia de la combinación con trametinib fue superior cuando se comparó de forma indirecta con dabrafenib en monoterapia en la cohorte A.

Tabla 13 Resumen de la eficacia en las cohortes con tratamiento en combinación basada en la evaluación realizada por el investigador y una revisión radiológica independiente

Variable	Análisis	Combinación 1ª línea N = 36 ¹	Combinación 2ª línea plus N = 57 ¹
Respuesta confirmada global n (%) (IC del 95%)	Por investigador	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	38 (66,7%) (52,9, 78,6)
	Por CRI	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	36 (63,2%) (49,3, 75,6)
Mediana de DdR meses (IC del 95%)	Por investigador	NE ² (8,3, NE)	9,8 (6,9, 16,0)
	Por CRI	NE (6,9, NE)	12,6 (5,8, NE)
Mediana de SLP meses (IC del 95%)	Por investigador	- ³	10,2 (6,9, 16,7)
	By CRI	- ³	8,6 (5,2, 16,8)
Mediana de SG Meses (IC del 95%)	-	24,6 (11,7, NE) ⁴	18,2 (14,3, NE)

¹ corte de datos: 8 de agosto de 2016

² NE: No Evaluable

³ Mediana SLP: actualmente no estimable

⁴ Frecuencia de acontecimientos para el cálculo de la SG fue del 28% por lo que el valor definido de la mediana necesita aún establecerse

Prolongación del intervalo QT

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

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Evaluación *in vitro* del potencial de interacción entre medicamentos

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

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

Eliminación

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

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Pacientes de edad avanzada

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

Peso corporal y género

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

Raza

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

Población pediátrica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

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

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

Combinación con trametinib

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