



#### TAFINLAR®

Nota importante: Antes de recetar este producto, consulte la información completa para la prescripción de TAFINLAR® (dabrafenib). Cuando se utilice en combinación con MEKINIST® (trametinib), consulte la información completa para la prescripción de ambos productos. Presentación: Cápsula dura: contiene mesilato de dabrafenib en cantidad equivalente a 50 o 75 mg de dabrafenib. Indicaciones: •Dabrafenib en monoterapia o en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600 •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 • Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación BRAF V600. Posología y administración: •Adultos: La dosis recomendada en monoterapia o en combinación con Mekinist es 150 mg dos veces al día. •Modificaciones de la dosis: El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento. Duración del tratamiento: El tratamiento debe de continuar hasta que el paciente no obtenga beneficio clínico del tratamiento o cuando desarrolle una toxicidad intolerable. 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. Poblaciones especiales: •Población pediátrica (< 18 años): seguridad y eficacia no establecidas. Pacientes de edad avanzada (> 65 años): no es necesario ajustar la dosis. •Pacientes con disfunción renal: Leve o moderada: no es necesario ajustar la dosis. Severa: debe emplearse con precaución. •Pacientes con disfunción hepática: Leve: no es necesario ajustar la dosis. Moderada o severa: debe emplearse con precaución. Contraindicaciones: Ninguna. Advertencias y precauciones: •Se ha notificado fiebre con escalofríos intensos, deshidratación e hipotensión (incluida insuficiencia renal aguda). La incidencia y la severidad aumentan cuando se administra combinado con Mekinist. Vigilancia de los niveles de creatinina sérica y la función renal. Se han observado episodios de fiebre intensa de origen no infeccioso. Para el manejo de la fiebre se deben seguir las directrices de modificación de la dosis. •Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE) y nuevo melanoma primario: Exploración dermatológica antes del tratamiento, durante este y en los 6 meses posteriores a su interrupción, o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico. •Neoplasia maligna no cutánea secundaria/recurrente: Vigilancia según esté clínicamente indicado durante un máximo de 6 meses tras la interrupción de Tafinlar® o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico. •Pancreatitis: El dolor abdominal idiopático se debe investigar de inmediato e incluir la determinación de la amilasa y la lipasa séricas. Vigilar estrechamente al reiniciar la administración de Tafinlar. •Uveítis: Vigilar al paciente para detectar signos y síntomas visuales durante el tratamiento. Dabrafenib en combinación con trametinib: •Hemorragia: En pacientes tratados con Tafinlar en combinación con Mekinist se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves o incluso mortales. Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas: Se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y en las 4 semanas posteriores a la interrupción de Tafinlar. •Tafinlar puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales; se debe utilizar otro método anticonceptivo. Embarazo: No se recomienda. Lactancia: No se recomienda. Fecundidad: Posible riesgo de alteración de la espermatogénesis, que podría ser irreversible. Eventos adversos con Tafinlar en monoterapia en el melanoma metastásico: Muy frecuentes (≥ 10%): papiloma, disminución del apetito, cefalea, tos, náuseas, vómitos, diarrea, efectos cutáneos (exantema, hiperqueratosis), alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades, astenia, escalofríos, fatiga y fiebre. Frecuentes (entre el 1 y el 10%): rinofaringitis, acrocordón (fibroma blando), carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo –p.ej., CCE de la piel y CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma–, queratosis seborreica, hipofosfatemia, hiperglucemia, estreñimiento, efectos cutáneos (queratosis actínica, lesiones cutáneas, xerodermia, eritema, prurito), reacción de fotosensibilidad y síndrome pseudogripal. Infrecuentes (entre el 0,1 y el 1%): nuevo melanoma primario, hipersensibilidad, uveítis, pancreatitis, paniculitis, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda. Raros (entre el 0,01 y el 0,1%): nefritis tubulointersticial. Eventos adversos en combinación con Mekinist en el melanoma metastásico: Muy frecuentes (≥ 10%): infección de las vías urinarias, rinofaringitis, neutropenia, disminución del apetito, cefalea, mareo, hipertensión, hemorragia, tos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, xerodermia, prurito, exantema, dermatitis acneiforme, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, fatiga, edema periférico, fiebre, escalofríos, astenia, alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada. Frecuentes (entre el 1 y el 10%): celulitis, foliculitis, paroniquia, exantema pustuloso, carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo –p. ej., CCE de la piel, CCE in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma–, papiloma –incluido el papiloma cutáneo–, queratosis seborreica, acrocordón (fibroma blando), anemia, trombocitopenia, leucopenia, deshidratación, hiperglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia, visión borrosa, deficiencia visual, disminución de la fracción de eyección, bradicardia, hipotensión, linfodema, disnea, boca seca, estomatitis, eritema, queratosis actínica, sudores nocturnos, hiperqueratosis, alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, lesión cutánea, hiperhidrosis, fisuras de la piel, paniculitis, reacción de fotosensibilidad, espasmos musculares, aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre, insuficiencia renal, inflamación de las mucosas, síndrome pseudogripal, edema facial, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y aumento de la  $\gamma$ -glutamyltransferasa. Infrecuentes (entre el 0,1 y el 1%): nuevo melanoma primario, hipersensibilidad, coriorretinopatía, uveítis, desprendimiento de retina, edema periorbitario, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, pancreatitis, rabiomielosis, nefritis e insuficiencia renal aguda. Reacciones adversas en combinación con Mekinist en el carcinoma pulmonar no microcítico avanzado: Muy frecuentes (≥ 10%): neutropenia, hiponatremia, cefalea, mareo, hemorragia, hipotensión, náuseas, vómitos, diarrea, disminución del apetito, estreñimiento, eritema, xerodermia, exantema, prurito, hiperqueratosis (incl. hiperqueratosis, queratosis actínica y seborreica, y queratosis pilaris), espasmos musculares, artralgia, mialgia, fiebre, astenia (incl. fatiga y malestar general), edema (generalizado y periférico), escalofríos, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la aspartato-aminotransferasa, aumento de la alanina-aminotransferasa. Frecuentes (entre el 1 y el 10%): carcinoma de células escamosas cutáneo, leucopenia, deshidratación, desprendimiento de retina o del epitelio pigmentario retiniano, disminución de la fracción de eyección, hipertensión, embolia pulmonar, pancreatitis aguda, insuficiencia renal, nefritis tubulointersticial. Si desea conocer la lista completa, consulte la información completa para la prescripción del producto. Interacciones: •Precaución a la hora de combinarlo con inhibidores o inductores potentes de la CYP2C8 o la CYP3A4. •Precaución con fármacos que afectan el pH gástrico. •Tafinlar puede inducir la expresión de enzimas como la CYP3A4, la CYP2C9, la CYP2B6, la CYP2C8, la CYP2C19, la UGT y la P-gp. Puede que disminuya la eficacia de los medicamentos metabolizados por estas enzimas. Se recomienda vigilancia. Envases y precios: Según el país. Clasificación legal: Según el país. 26 de junio del 2019.

#### MEKINIST®

Nota importante: Antes de recetar este producto, consulte la información completa para la prescripción del trametinib. Cuando se utilice en combinación con dabrafenib, consulte la información completa para la prescripción de ambos productos. Presentación: Comprimidos recubiertos: contienen 0,5 mg o 2 mg de trametinib. Indicaciones: •En monoterapia o en combinación con dabrafenib para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600. • En monoterapia no ha mostrado actividad clínica en pacientes que han presentado progresión durante un tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. • Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma con mutación BRAF V600 en Estadio III, tras una resección completa. • Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación BRAF V600. Posología y administración: •Adultos: La dosis recomendada en monoterapia o en combinación con dabrafenib es de 2 mg una vez al día. •Modificaciones de la dosis: El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento. Duración del tratamiento: El tratamiento debe de continuar hasta que el paciente no obtenga beneficio clínico del tratamiento o cuando desarrolle una toxicidad intolerable. 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. Poblaciones especiales: •Población pediátrica (< 18 años): No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del producto en esta población. •Pacientes de edad avanzada (> 65 años): No es necesario ajustar la dosis. •Pacientes con insuficiencia renal: Leve o moderada: no es necesario ajustar la dosis. Severa: Debe emplearse con precaución. •Pacientes con insuficiencia hepática: Leve: no es necesario ajustar la dosis. Moderada o severa: Debe emplearse con precaución. Contraindicaciones: •Ninguna. Advertencias y precauciones: •Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)/disfunción del ventrículo izquierdo: •Se han notificado casos de reducción de la FEVI. Se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que podrían afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y se debe continuar la evaluación durante el mismo. Se deben tener en cuenta las directrices de modificación de la dosis. •En pacientes tratados con trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib se han producido eventos hemorrágicos, algunos importantes o mortales. •Trastornos visuales: Se han observado trastornos visuales como coriorretinopatía o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión de las venas retinianas (OVR). No se recomienda en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica al inicio y durante el tratamiento, si está clínicamente justificado. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y considerar la remisión a un retinólogo. Si se detecta una OVR se debe interrumpir permanentemente el tratamiento. •Exantema: Observado en el 60% de los pacientes en monoterapia y en el 30% de los pacientes que recibían la combinación con dabrafenib. •Trombosis venosa profunda (TVP)/embolia pulmonar (EP): Pueden producirse cuando se emplea en monoterapia o en combinación con dabrafenib. Se debe solicitar atención médica inmediata si el paciente presenta síntomas de TVP o EP. •El trametinib en combinación con dabrafenib: •Fiebre: Se ha notificado fiebre con escalofríos intensos, deshidratación e hipotensión (incluida insuficiencia renal aguda). La incidencia y la intensidad aumentan cuando el trametinib se administra en combinación con dabrafenib. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios agudos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios de fiebre intensa de origen no infeccioso. Para el manejo de la fiebre se deben seguir las directrices de modificación de la dosis. Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas: Se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante la administración de trametinib y en los 4 meses posteriores a su interrupción. La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir cuando se emplean en combinación con dabrafenib; se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo. Embarazo: No se recomienda. Lactancia: No se recomienda. Fecundidad: Puede afectar la fecundidad humana. Reacciones adversas: •En monoterapia: •Muy frecuentes (≥ 10%): hipertensión, hemorragia, tos, disnea, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, boca seca, exantema, dermatitis acneiforme, piel seca, prurito, alopecia, fatiga, edema periférico y fiebre. •Frecuentes (1% al 10%): foliculitis, paroniquia, celulitis, exantema pustular, anemia, deshidratación, visión borrosa, edema periorbitario, deficiencia visual, disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección, linfodema, epistaxis, neumonitis, estomatitis, aumento de la aspartato-aminotransferasa, aumento de la alaninaaminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, piel agrietada, eritema, síntomas de eritrodisestesia palmoplantar, fisuras de la piel, aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre, edema de cara, inflamación de mucosa y astenia. •Infrecuentes (0,1% al 1%): hipersensibilidad, coriorretinopatía, oclusión de las venas retinianas, papiledema, desprendimiento de retina, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar intersticial. •En combinación con dabrafenib: •Muy frecuentes (≥ 10%): nasofaringitis, disminución del apetito, cefalea, mareos, hipertensión, hemorragia, tos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, aumento de la aspartato-aminotransferasa, aumento de la alaninaaminotransferasa, piel seca, prurito, exantema, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, fatiga, edema periférico, fiebre, escalofríos y astenia. •Frecuentes (1% al 10%): infección del tracto urinario, celulitis, foliculitis, paroniquia, exantema pustular, carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE) –p.ej., CCE de la piel y CCE in situ (enfermedad de Bowen)–, queratoacantoma, papiloma –incluido el papiloma cutáneo–, queratosis seborreica, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, deshidratación, hiperglucemia, hiponatremia, hipofosfatemia, visión borrosa, deficiencia visual, disminución de la fracción de eyección, hipotensión, linfodema, disnea, boca seca, estomatitis, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, dermatitis acneiforme, eritema, queratosis actínica, sudores nocturnos, hiperqueratosis, alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, lesión cutánea, hiperhidrosis, fisuras de la piel, paniculitis, espasmos musculares, aumento de la creatina-cinasa en sangre, insuficiencia renal, inflamación de mucosa, síndrome pseudogripal y edema de cara. •Infrecuentes (0,1% al 1%): acrocordón (papiloma cutáneo), nuevo melanoma primario, hipersensibilidad, coriorretinopatía, uveítis, desprendimiento de retina, edema periorbitario, disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, neumonía, enfermedad pulmonar intersticial, pancreatitis, rabiomielosis, nefritis e insuficiencia renal aguda. Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas con el trametinib: •Frecuentes (1% al 10%): bradicardia\*, reducción de la frecuencia cardíaca\*. •Raras (0,01% al 0,1%): rabiomielosis. \*En función de los datos de frecuencia cardíaca obtenidos en los ensayos clínicos del trametinib solo o del trametinib en combinación con dabrafenib y no únicamente en los informes de casos de eventos adversos graves. Si desea conocer la lista completa de reacciones adversas al medicamento, consulte la información completa para la prescripción del producto. Interacciones: Ninguna conocida. Envases y precios: Según el país. Clasificación legal: Según el país. 26 de junio del 2019.