



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DABRAFENIB

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la proteína quinasa. Inhibidores de B-Raf serina-treonina quinasa (BRAF).

Código ATC: L01EC02.

3.1. Farmacodinamia

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 en *BRAF* se han identificado de manera muy frecuente en tipos de cáncer específicos, siendo aproximadamente el 50% melanomas. La mutación de *BRAF* observada con mayor frecuencia es la V600E que representa aproximadamente el 90% de las mutaciones de *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 *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 una 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.

Asociación 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 asociación proporciona una doble inhibición de esta vía. La asociación de trametinib con dabrafenib ha demostrado actividad antitumoral *in vitro* en las líneas celulares con melanoma con una mutación BRAF V600 y ha retrasado la aparición de resistencias *in vivo* en injertos con melanoma con una mutación BRAF V600.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Dabrafenib se absorbe por vía oral con una mediana de tiempo de 2 horas hasta alcanzar el pico de concentración plasmática, tras la administración de dosis única. 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 incrementa de forma proporcional a la dosis entre 12 y 300 mg tras la administración de una dosis única, pero este incremento es 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} , $AUC_{0-\infty}$ y la concentración antes de la dosis (C_2) 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

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

Biotransformación

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

Eliminación

La vida media terminal 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. 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

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

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.

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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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

Peso corporal y sexo

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional, se determinó que el ser de uno u otro sexo, así como 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.

Origen étnico

El análisis de farmacocinética poblacional no mostró diferencias significativas en la farmacocinética de dabrafenib entre pacientes de origen asiático y caucásico. Los datos que hay son insuficientes para evaluar el posible efecto de otros orígenes en la farmacocinética de dabrafenib.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Las pruebas *in vitro* realizadas en bacterias y cultivos celulares de mamíferos y el ensayo *in vivo* en micronúcleos de roedores, mostraron que dabrafenib no fue mutagénico o clastógeno.

En los estudios combinados de fertilidad femenina, estudios en embriones tempranos y de desarrollo embrionario fetal 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 y defectos en el septo ventricular, y a dosis mayor o igual a 20 mg/Kg/día (mayor o igual 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 (mayor o igual 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.

En perros, se observaron efectos cardiovasculares, incluyendo degeneración/necrosis de la arteria coronaria y/o hemorragia, hipertrofia/hemorragia de la válvula auriculo-ventricular cardíaca y proliferación fibrovascular auricular (mayor o igual 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) (mayor o igual 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 (mayor o igual 0,6 veces la exposición clínica). En algunos perros se observó inflamación bronco-alveolar en los pulmones a dosis mayor o igual a 20 mg/Kg/día (mayor o igual 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 (mayor o igual a 10 y 1,4 veces la exposición clínica, respectivamente).

En estudios de toxicidad en ratas jóvenes se observaron efectos 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), toxicidad testicular (degeneración y dilatación tubular) y apertura temprana de la vagina (sin efectos asociados sobre el peso de los ovarios o cambios morfológicos en el tejido reproductor femenino).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

4. INDICACIONES

Adultos

Tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con una mutación BRAF V600 Positiva.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

150 mg cada 12 horas.

5.2. Dosis máxima

Adultos: 300 mg. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

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. Dabrafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave cuando se administre como monoterapia o en asociación 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. 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 asociación con trametinib.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis inicial.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dabrafenib en niños y adolescentes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

El producto se debe tomar al menos una hora antes o 2 horas después de las comidas. Si el paciente vomita después del producto, no debe volver a tomar la dosis, y debe esperar a la siguiente toma.

Duración del tratamiento:

El tratamiento debe de continuar hasta que el paciente no obtenga beneficio clínico del tratamiento o cuando desarrolle una 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 asociación 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. No se recomienda realizar modificaciones o interrupciones del tratamiento por reacciones adversas de carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE) o nuevo melanoma primario.

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.

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.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)

Muy frecuentes: Papiloma.

Frecuentes: Acrocordones (marcas en la piel), carcinoma cutáneo de células escamosas, incluyendo queratoacantoma y enfermedad de Bowen, queratosis seborreica.

Poco frecuentes: Nuevo melanoma primario.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad, sarcoidosis.

Frecuencia desconocida: Linfocitosis hemofagocítica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Disminución del apetito.

Frecuentes: Hipofosfatemia, hiperglicemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Uveítis.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Tromboembolia venosa¹.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos, diarrea.

Frecuentes: Estreñimiento.

Poco frecuentes: Pancreatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Exantema, hiperqueratosis, alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar.

Frecuentes: Efectos cutáneos (queratosis actínica, lesión cutánea, xerodermia, eritema, prurito), Reacción de fotosensibilidad.

Poco frecuentes: Paniculitis.

- 1) Tromboembolia venosa incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia y trombosis venosa.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Artralgia, mialgia, dolor en las extremidades.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal.

Raras: Nefritis tubulointersticial.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia, escalofríos, fatiga, pirexia.

Frecuentes: Pseudo-influenza, rinofaringitis.

Reacciones adversas asociadas al uso concomitante de dabrafenib y trametinib

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infecciones del tracto urinario, nasofaringitis.

Frecuentes: Celulitis, foliculitis, paroniquia, erupción pústular.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)

Frecuentes: Carcinoma de células escamosas, papiloma, queratosis seborreica.

Poco frecuentes: Nuevo melanoma primario, acrocordón (marcas en la piel).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia.

Frecuentes: Anemia, trombocitopenia, leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de 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.

Poco frecuentes: Coriorretinopatía, uveítis, desprendimiento de retina, edema periorbital.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Disminución de la fracción de eyección.

Poco frecuentes: Bradicardia.

No conocida: Miocarditis.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Hipertensión, hemorragia.

Frecuentes: Hipotensión, linfodema.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Tos.

Frecuentes: Disnea, neumonitis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis aguda.

Frecuentes: Sequedad de boca, estomatitis.

Poco frecuentes: Pancreatitis, perforación gastrointestinal, colitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Piel seca, prurito, erupción eritema.

Frecuentes: Dermatitis acneiforme, queratosis actínica, sudores nocturnos, hiperqueratosis, alopecia, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, lesiones de piel, hiperhidrosis, paniculitis, fisuras de la piel, reacción de fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Espasmos musculares, artralgia, mialgia, dolor en las extremidades.

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Insuficiencia renal.

Poco frecuentes: Nefritis.

Frecuentes: Inflamación de la mucosa, Síntomas gripales, edema facial.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga, escalofríos, astenia, edema periférico, pirexia.

Frecuentes: Inflamación de la mucosa, Síntomas gripales, 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Efectos de otros medicamentos sobre dabrafenib.

Dabrafenib es un sustrato de las enzimas metabólicas CYP2C8 y CYP3A4, mientras que los metabolitos activos, hidroxi-dabrafenib y desmetil-dabrafenib son sustratos de CYP3A4.

Los medicamentos que actúan como inhibidores o inductores potentes del Citocromo CYP2C8 o CYP3A4, tienden a aumentar o disminuir las concentraciones de dabrafenib, respectivamente.

Se debe tener precaución cuando se administren inhibidores potentes, pueden aumentar las concentraciones séricas del dabrafenib, por ejemplo: ketoconazol, gemfibrozilo, nefazodona, claritromicina, ritonavir, saquinavir, telitromicina, Itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir.

Se debe evitar la coadministración de dabrafenib con inductores potentes de CYP2C8 o CYP3A4. Pueden disminuir las concentraciones séricas del dabrafenib (por ejemplo, rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)).

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 H₂, 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

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

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 (puede aumentar los niveles séricos de este principio activo), antiepilépticos (p. ej. carbamazepina, fenitoína, primidona, ácido valproico), antipsicóticos (p. ej. haloperidol), bloqueantes de canales de calcio (p. ej. diltiazem, felodipino, nifedipino, verapamilo), glucósidos cardiacos (p. ej. digoxina, puede reducir los niveles séricos de este principio activo), corticosteroides (p. ej. dexametasona, metilprednisolona), antivirales para el VIH (p. ej. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdina, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir), anticonceptivos hormonales, hipnóticos (p. ej. diazepam, midazolam, zolpidem), Inmunosupresores (p. ej. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), estatinas metabolizadas por CYP3A4 (p. ej. atorvastatina, simvastatina).

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

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

del 7%). No es probable que el aumento de la C_{max} de rosuvastatina tenga relevancia clínica.

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 asociación con dabrafenib, un inductor CYP3A4.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han reportado.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

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. Dabrafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma BRAF no mutado ni con CPNM BRAF no mutado.

La seguridad y eficacia de la asociación de dabrafenib y trametinib no se ha evaluado en pacientes con melanoma BRAF V600 positivo con metástasis en el cerebro.

Antes de iniciar la administración del producto, durante la terapia (cada 2 meses durante los primeros 6 meses y luego a intervalos de 3 meses) y posterior a la suspensión del mismo (2 meses después) se debe realizar una exploración periódica de la piel para descartar la aparición de Carcinoma cutáneo de células escamosas y de nuevos melanomas primarios.

Durante el tratamiento se recomienda monitorizar al paciente para descartar la aparición de otras neoplasias malignas no cutáneas.

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 asociación con dabrafenib.

Se debe monitorizar el electrocardiograma (ECG) y los electrolitos de todos los pacientes, antes del tratamiento con este producto, tras un mes de tratamiento y después de realizar modificaciones de la pauta posológica.

Se han dado casos de hemorragias, incluidas hemorragias graves y mortales, en pacientes en tratamiento con dabrafenib en asociación con trametinib



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib si la temperatura del paciente es $\geq 38,5$ °C. 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

En ensayos clínicos con dabrafenib en asociación con trametinib, se han notificado acontecimientos adversos hepáticos. Se recomienda realizar una monitorización de la función hepática cada cuatro semanas durante 6 meses tras iniciar el tratamiento con dabrafenib en asociación con trametinib.

Se han notificado casos de pancreatitis en $<1\%$ de los pacientes tratados con dabrafenib en monoterapia y en asociación con trametinib en ensayos clínicos en melanoma metastásico y en alrededor de 4% de los pacientes tratados con dabrafenib en asociación 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 y volvió a aparecer tras administrar una dosis reducida. 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.

Dabrafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave cuando se administre como monoterapia o en asociación con trametinib.

Cuando dabrafenib se utiliza en monoterapia o en asociación 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, edema de brazos o piernas, debe buscar atención médica urgente. Interrumpir trametinib y dabrafenib de manera permanente por riesgo de muerte por embolismo pulmonar.

En pacientes tratados con dabrafenib en asociación con trametinib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, incluyendo desenlace mortal.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

Desde la comercialización del producto, se ha observado LHH en pacientes tratados con Dabrafenid en combinación con trametinib. Si se sospecha LHH, debe interrumpirse el tratamiento. Si se confirma LHH, se debe suspender el tratamiento e iniciar el manejo pertinente de la LHH.

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.4. Fertilidad

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante las 4 semanas siguientes a la suspensión del tratamiento de dabrafenib y 4 meses tras la última dosis de trametinib, cuando se ha dado en asociación con dabrafenib. Dabrafenib puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe utilizar otro método anticonceptivo alternativo, tales como un método de barrera.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se ha definido la toxicidad aguda del dabrafenib debida a sobredosis.

10.2. Tratamiento

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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2019