

Departamento de Registro Farmacéutico

MEKINIST[®]
(trametinib)

0.5 mg y 2 mg comprimidos recubiertos con película

INSERTO

Fecha de entrada en vigor:	11-Jul-2024
Número de Referencia del SLC:	Corresponde a la versión de USPI de FDA para el Core Labeling Package – 2023-PSB/GLC-1381-s con fecha 13-nov-2023. El documento se puede encontrar en esta dirección: label (fda.gov)
Versión del documento:	Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

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

MEKINIST® 0,5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

MEKINIST® 2 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Melanoma irresecable o metastásico con la mutación BRAF V600E o V600K

MEKINIST®, en monoterapia en pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de BRAF o en combinación con dabrafenib, está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutaciones BRAF V600E o V600K [véase Posología y administración (2.1)].

1.2 Tratamiento adyuvante del melanoma con la mutación BRAF V600E o V600K

MEKINIST, en combinación con dabrafenib, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con mutaciones BRAF V600E o V600K, y afectación ganglionar tras la resección completa [véase Posología y administración (2.1)].

1.3 Cáncer pulmonar no microcítico metastásico con la mutación BRAF V600E

MEKINIST, en combinación con dabrafenib, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) metastásico con la mutación BRAF V600E, [véase Posología y administración (2.1)].

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

MEKINIST, en combinación con dabrafenib, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer anaplásico de tiroides (CAT) localmente avanzado o metastásico con la mutación BRAF V600E y sin opciones locorregionales satisfactorias de tratamiento [véase Posología y administración (2.1)].

1.5 Tumores sólidos irresecables o metastásicos con la mutación BRAF V600E

MEKINIST, en combinación con dabrafenib, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos mayores de 6 años con tumores sólidos irresecables o metastásicos con la mutación BRAF V600E que han presentado progresión después del tratamiento previo y que no tienen opciones satisfactorias de tratamiento [véase Posología y administración (2.1)]. Esta indicación está autorizada por vía de la aprobación acelerada, sobre la base de la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta [véase Estudios clínicos (14.6)]. La autorización permanente para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en estudios confirmatorios.

1.6 Limitaciones de uso

MEKINIST no está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal debido a la resistencia intrínseca conocida a la inhibición de BRAF [véase Indicaciones y uso (1.5), Farmacología clínica (12.1)].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Melanoma

- Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E o V600K en muestras tumorales antes de iniciar el tratamiento con MEKINIST en monoterapia o en combinación con dabrafenib [véase Estudios clínicos (14.1, 14.2)].

Cáncer pulmonar no microcítico

- Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E en muestras tumorales antes de iniciar el tratamiento con MEKINIST y dabrafenib [véase Estudios clínicos (14.3)].

Cáncer anaplásico de tiroides

- Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E en muestras tumorales antes de iniciar el tratamiento con MEKINIST y dabrafenib [véase Estudios clínicos (14.4)]

Tumores sólidos

- Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E en muestras tumorales antes de iniciar el tratamiento con MEKINIST y dabrafenib [véase Estudios clínicos (14.6)].

2.2 Posología recomendada

Comprimidos de MEKINIST

Pacientes adultos

La dosis recomendada de comprimidos de MEKINIST en pacientes adultos es de 2 mg por vía oral una vez al día [véase Posología y Administración (2.3)].

Pacientes pediátricos

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

Tabla 1. Dosis recomendada de comprimidos de MEKINIST en pacientes pediátricos (en función del peso)

Peso corporal	Dosis recomendada
26 a 37 kg	1 mg por vía oral una vez al día
38 a 50 kg	1,5 mg por vía oral una vez al día
51 kg o más	2 mg por vía oral una vez al día

2.3 Administración

- Tome MEKINIST a la misma hora cada día, con una separación aproximada de 24 horas.
- Tome MEKINIST al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida [véase *Farmacología clínica* (12.3)].
- No tome una dosis omitida de MEKINIST en las 12 horas anteriores a la siguiente dosis de MEKINIST.
- Si vomita después de la administración de MEKINIST, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis a la hora programada.

Comprimidos de MEKINIST

- No triture ni rompa los comprimidos de MEKINIST.

2.4 Modificaciones posológicas en caso de reacciones adversas

Las reducciones de la dosis en caso de reacciones adversas asociadas a MEKINIST se presentan en las Tabla 2.

Tabla 2. Reducciones recomendadas de la dosis de comprimidos de MEKINIST en caso de reacciones adversas

Dosis recomendada	1 mg por vía oral una vez al día	1,5 mg por vía oral una vez al día	2 mg por vía oral una vez al día
Primera reducción de la dosis	0,5 mg por vía oral una vez al día	1 mg por vía oral una vez al día	1,5 mg por vía oral una vez al día
Segunda reducción de la dosis	NA	0,5 mg por vía oral una vez al día	1 mg por vía oral una vez al día
Modificación posterior	Suspenda definitivamente el tratamiento con los comprimidos de MEKINIST si no tolera un máximo de dos reducciones de la dosis.		

Las modificaciones posológicas en caso de reacciones adversas asociadas a MEKINIST se presentan en la Tabla 3.

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

Severidad de la reacción adversa ^a	Modificación de la dosis de MEKINIST ^b
<i>Hemorragia [véase Advertencias y precauciones (5.2)]</i>	
• Grado 3	Interrumpa la administración de MEKINIST. • Si se observa mejoría, reanude el tratamiento con MEKINIST en una dosis más baja. • Si no hay mejoría, suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.
• Grado 4	Suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.
<i>Eventos tromboembólicos venosos [véase Advertencias y precauciones (5.4)]</i>	
• Trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP) sin complicaciones	Interrumpa la administración de MEKINIST durante un máximo de 3 semanas. • Si se observa mejoría a grados 0-1, reanude el tratamiento con MEKINIST en una dosis más baja. • Si no hay mejoría, suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.
• Embolia pulmonar potencialmente mortal	Suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.
<i>Miocardopatía [véase Advertencias y precauciones (5.5)]</i>	
• Disminución asintomática y absoluta de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) igual o superior al 10% con respecto al inicio que es inferior al límite inferior de la normalidad (LIN) del centro con respecto al valor previo al tratamiento	Interrumpa la administración de MEKINIST durante un máximo de 4 semanas. • Si la FEVI aumenta a valores normales, reanude el tratamiento con MEKINIST en una dosis más baja. • Si no se regresa a valores normales de FEVI, suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.

• Miocardiopatía sintomática • Disminución absoluta de la FEVI superior al 20% con respecto al valor inicial que es inferior al límite inferior de la normalidad	Suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.
<i>Toxicidades oculares [véase Advertencias y precauciones (5.6)]</i>	
• Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)	Interrumpa la administración de MEKINIST durante un máximo de 3 semanas. • Si se observa mejoría, reanude el tratamiento con MEKINIST a la misma dosis o en una dosis más baja. • Si no hay mejoría, suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST o reanúdelo en una dosis más baja.
• Oclusión venosa retiniana (OVR)	Suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.
<i>Pulmonar [véase Advertencias y precauciones (5.7)]</i>	
• Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis	Suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.
<i>Reacciones febriles [véase Advertencias y precauciones (5.8)]</i>	
• Fiebre entre 38 °C y 40 °C (entre 100,4 °F y 104 °F) (o primeros síntomas en caso de recaída)	Interrumpa la administración de MEKINIST hasta que desaparezca la fiebre y, luego, reanude el tratamiento a la misma dosis o en una dosis más baja.
• Fiebre superior a 40 °C (104 °F) • Fiebre complicada por escalofríos, hipotensión, deshidratación o insuficiencia renal	• Interrumpa la administración de MEKINIST hasta que las reacciones febriles desaparezcan durante al menos 24 horas y, luego, reanude el tratamiento en una dosis más baja. O • Suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.
<i>Toxicidades cutáneas [véase Advertencias y precauciones (5.9)]</i>	
• Grado 2 intolerable • Grados 3 o 4	Interrumpa la administración de MEKINIST durante un máximo de 3 semanas. • Si se observa mejoría, reanude el tratamiento con MEKINIST en una dosis más baja. • Si no hay mejoría, suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.
• Reacciones adversas cutáneas severas (RACS)	Suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.
<i>Otras reacciones adversas^c</i>	
• Grado 2 intolerable • Cualquier grado 3	Interrumpa la administración de MEKINIST. • Si se observa mejoría a grados 0-1, reanude el tratamiento con MEKINIST en una dosis más baja. • Si no hay mejoría, suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.
• Primera aparición de cualquier grado 4	• Interrumpa la administración de MEKINIST hasta que se observe una mejoría a grados 0-1 y, luego, reanude MEKINIST en una dosis más baja. O • Suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.
• Grado 4 recurrente	Suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST.

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

^bEn las Tablas 3 y 4 se encuentran las reducciones recomendadas de la dosis de MEKINIST.

^cNo se recomienda modificar la dosis de MEKINIST cuando se administra con dabrafenib para las siguientes reacciones adversas del dabrafenib: neoplasias malignas no cutáneas y uveítis. No es necesario modificar la dosis de MEKINIST en el caso de nuevas neoplasias malignas cutáneas primarias.

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos de MEKINIST:

- Comprimidos de 0,5 mg: comprimidos recubiertos de color amarillo, biconvexos, con forma ovalada modificada, impresos en relieve hundido con «GS» en una cara y «TFC» en la cara opuesta.
- Comprimidos de 0,5 mg: comprimidos recubiertos de color amarillo, biconvexos, con forma ovaloide, sin ranurar, con bordes biselados, impresos en relieve hundido con el logotipo de Novartis en una cara y «TT» en la cara opuesta.
- Comprimidos de 2 mg: comprimidos recubiertos de color rosa, redondos, biconvexos, impresos en relieve hundido con «GS» en una cara y «HMJ» en la cara opuesta.
- Comprimidos de 2 mg: comprimidos recubiertos de color rosa, redondos, biconvexos, sin ranurar, con bordes biselados, impresos en relieve hundido con el logotipo de Novartis en una cara y «LL» en la cara opuesta.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Neoplasias malignas primarias nuevas

Neoplasias malignas cutáneas

MEKINIST administrado con dabrafenib (adultos): En la población de seguridad agrupada [véase *Reacciones adversas (6.1)*] aparecieron carcinomas epidermoides cutáneos (CEC) y queratoacantomas en el 2% de los pacientes. Hubo casos de carcinoma basocelular y melanoma primario nuevo en el 3% y <1% de los pacientes, respectivamente.

MEKINIST administrado con dabrafenib (pediátricos): en la población de seguridad agrupada hubo casos de nuevo melanoma primario en <1% de los pacientes.

Deben realizarse evaluaciones dermatológicas antes del inicio del tratamiento con MEKINIST cuando se utilice con dabrafenib, cada 2 meses durante el tratamiento y durante un máximo de 6 meses después de la suspensión definitiva de la biterapia.

Neoplasias malignas no cutáneas

En función del mecanismo de acción, el dabrafenib puede promover el crecimiento y desarrollo de neoplasias malignas con activación de la vía RAS mediante mutaciones u otros mecanismos; consúltese la ficha técnica del dabrafenib.

En la población de análisis de la seguridad agrupada de los pacientes tratados con MEKINIST en combinación con dabrafenib, se produjeron neoplasias malignas no cutáneas en el 1% de los pacientes.

Es necesario vigilar estrechamente a los pacientes que reciben MEKINIST y dabrafenib para detectar signos o síntomas de neoplasias malignas no cutáneas. No se necesita modificar la dosis de MEKINIST en pacientes que padezcan neoplasias malignas no cutáneas.

5.2 Hemorragia

Con MEKINIST pueden producirse hemorragias, incluida la hemorragia mayor definida como el sangrado sintomático en un área u órgano críticos. Se han notificado casos mortales.

MEKINIST administrado con dabrafenib (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase *Reacciones adversas (6.1)*] se produjeron eventos hemorrágicos en el 17% de los pacientes, hemorragias digestivas en el

3% de los pacientes, hemorragias intracraneales en el 0,6% de los pacientes y hemorragias mortales en el 0,5% de los pacientes. Los eventos mortales fueron hemorragia cerebral y hemorragia del tronco encefálico.

MEKINIST administrado con dabrafenib (pediátricos): en la población de seguridad agrupada, se produjeron eventos hemorrágicos en el 25% de los pacientes; el tipo de hemorragia más frecuente fue la epistaxis (16%). En el 3,6% de los pacientes se produjeron eventos graves de hemorragia, entre ellos, hemorragia gastrointestinal (1,2%), hemorragia cerebral (0,6%), hemorragia uterina (0,6%), hemorragia posterior a un procedimiento (0,6%) y epistaxis (0,6%).

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

5.3 Colitis y perforación gastrointestinal

Se ha notificado colitis y perforación gastrointestinal, incluso desenlaces mortales, en pacientes tratados con:

MEKINIST en monoterapia y administrado con dabrafenib (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase *Reacciones adversas (6.1)*], se produjo colitis en <1% de los pacientes y perforación gastrointestinal en <1% de los pacientes.

MEKINIST administrado con dabrafenib (pediátricos): en la población de seguridad agrupada, se produjeron eventos de colitis en <1% de los pacientes.

Es necesario vigilar estrechamente a los pacientes para detectar colitis y perforaciones gastrointestinales.

5.4 Eventos tromboembólicos venosos

MEKINIST administrado con dabrafenib (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase *Reacciones adversas (6.1)*] se produjo trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en el 2% de los pacientes.

MEKINIST administrado con dabrafenib (pediátricos): en la población de seguridad agrupada se produjeron eventos embólicos en <1% de los pacientes.

Debe aconsejarse a los pacientes que acudan inmediatamente al médico si tienen síntomas de TVP o EP, tales como dificultad para respirar (disnea), dolor torácico o hinchazón de brazos o piernas. Suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST en caso de embolia pulmonar potencialmente mortal. Interrumpa la administración de MEKINIST ante la presencia de TVP y EP sin complicaciones durante un máximo de 3 semanas; si se observa mejoría, puede reanudarse el tratamiento con MEKINIST en una dosis más baja [véase *Posología y administración (2.4)*].

5.5 Miocardiopatía

MEKINIST puede producir miocardiopatía, incluida la insuficiencia cardíaca.

MEKINIST administrado con dabrafenib (adultos): en la población de seguridad agrupada [véase *Reacciones Adversas (6.1)*], el 6% de los pacientes presentaron miocardiopatía, definida como una disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 10\%$ respecto al inicio y por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro. La aparición de miocardiopatía dio lugar a la interrupción temporal de la administración o la suspensión definitiva del tratamiento con MEKINIST en el 3% y <1% de los pacientes, respectivamente. La miocardiopatía se resolvió en 45 de los 50 pacientes que recibieron MEKINIST junto con dabrafenib.

MEKINIST administrado con dabrafenib (pediátricos): en la población de seguridad agrupada, el 9% de los pacientes presentaron miocardiopatía, definida como una disminución de la FEVI $\geq 10\%$ respecto al inicio y por debajo del LIN del centro.

Debe evaluarse la FEVI mediante ecocardiografía o ventriculografía isotópica (MUGA) antes de iniciar el tratamiento con MEKINIST en monoterapia o con dabrafenib, un mes después del inicio del tratamiento y, luego, a intervalos de 2 a 3 meses durante el tratamiento. Para una disminución asintomática absoluta de la FEVI igual o superior al 10% con respecto al valor inicial que es inferior al LIN, interrumpa la administración de MEKINIST durante un máximo de 4 semanas. Si la FEVI aumenta a valores normales, reanude el tratamiento con MEKINIST en una dosis más baja. Si no se regresa a valores normales de FEVI en un plazo de 4 semanas, suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST. En caso de miocardiopatía sintomática o de una disminución absoluta de la FEVI superior al 20% con respecto al valor inicial que es inferior al LIN, suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST [véase Posología y administración (2.4)].

5.6 Toxicidades oculares

Oclusión venosa retiniana

En la población de seguridad agrupada [véase Reacciones adversas (6.1)] tratada con MEKINIST en monoterapia, la incidencia de oclusión venosa retiniana (OVR) fue del 0,6%. En la población de seguridad agrupada [véase Reacciones adversas (6.1)] tratada con MEKINIST administrado con dabrafenib, no hubo casos de OVR. La OVR puede provocar edema macular, disminución de la función visual, neovascularización y glaucoma.

Debe realizarse con urgencia (en un plazo de 24 horas) una evaluación oftalmológica para detectar la pérdida de visión u otros trastornos visuales notificados por el paciente. Suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST en pacientes con OVR confirmada [véase Posología y administración (2.4)].

Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano

MEKINIST puede generar desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR). Los desprendimientos de la retina pueden ser bilaterales y multifocales, y se producen en la región macular central de la retina o en otras partes de la retina. En los ensayos en pacientes con melanoma y con CPNM no se llevó a cabo un control sistemático de los pacientes para detectar DEPR asintomático; por lo tanto, se desconoce la incidencia real de este hallazgo.

MEKINIST administrado con dabrafenib (pediátricos): en la población de seguridad se produjeron eventos de DEPR en <1% de los pacientes.

Debe realizarse una evaluación oftalmológica de forma periódica y en cualquier momento en que un paciente refiera trastornos visuales. Interrumpa la administración de MEKINIST si se diagnostica desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano. Si se confirma la resolución del DEPR tras la repetición de la evaluación oftalmológica en un plazo de 3 semanas, reanude el tratamiento con MEKINIST con la misma dosis o una dosis reducida. Si no se observa mejoría después de 3 semanas, reanude MEKINIST con la dosis reducida o suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST [véase Posología y administración (2.4)].

5.7 Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

En la población de seguridad agrupada [véase Reacciones adversas (6.1)] tratada con MEKINIST en monoterapia apareció enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis en el 2% de los pacientes. En la población de seguridad agrupada [véase Reacciones adversas (6.1)] tratada con MEKINIST administrado con dabrafenib, apareció enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis en el 1% de los pacientes.

Interrumpa la administración de MEKINIST en pacientes que presenten síntomas y signos pulmonares nuevos o progresivos, como tos, disnea, hipoxia, derrame pleural o infiltrados, hasta que se realicen exploraciones clínicas. Suspenda definitivamente el tratamiento con MEKINIST en los pacientes con diagnóstico de EPI o neumonitis relacionadas con el tratamiento [véase Posología y administración (2.4)].

5.8 Reacciones febriles graves

Cuando MEKINIST se administra con dabrafenib pueden producirse reacciones febriles graves y fiebre con cualquier grado de severidad, acompañadas de hipotensión, escalofríos moderados o intensos, deshidratación o insuficiencia renal.

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

MEKINIST administrado con dabrafenib (pediátricos): en la población de seguridad agrupada [véase *Reacciones adversas (6.1)*] se produjo pirexia en el 66% de los pacientes.

Interrumpa la administración de MEKINIST, tanto en monoterapia como en combinación con dabrafenib, si la temperatura del paciente es ≥ 38 °C. En caso de recurrencia, también puede interrumpirse el tratamiento ante la aparición del primer síntoma de pirexia [véase *Reacciones adversas (6.1)*]. La fiebre puede complicarse con hipotensión, escalofríos moderados o intensos, deshidratación o insuficiencia renal. Es necesario evaluar los signos y síntomas de infección, y controlar las concentraciones séricas de creatinina y otros signos del funcionamiento renal mientras se presenta pirexia severa y una vez que esta desaparece. Si procede, se puede reanudar el tratamiento con MEKINIST, o con la combinación de MEKINIST y dabrafenib, si el paciente se ha recuperado de la reacción febril durante al menos 24 horas, ya sea a la misma dosis o con una dosis menor [véase *Posología y administración (2.4)*]. Se pueden administrar antipiréticos como profilaxis secundaria cuando se reanude el tratamiento con MEKINIST si el paciente ha tenido un episodio previo de reacción febril severa o fiebre asociada a complicaciones. Administre corticoesteroides (p. ej., 10 mg diarios de prednisona) durante al menos 5 días ante un segundo episodio de pirexia, o un episodio de pirexia posterior, si la temperatura no recupera los valores iniciales en los 3 días siguientes a la aparición de la pirexia, o en caso de pirexia asociada a complicaciones, tales como deshidratación, hipotensión, insuficiencia renal o escalofríos severos, y no hay indicios de infección activa.

5.9 Toxicidades cutáneas graves

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

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

MEKINIST administrado con dabrafenib (pediátricos): en la población de seguridad agrupada, se produjeron eventos adversos graves de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo en el 1,8% de los pacientes.

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

5.10 Hiperglucemia

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

MEKINIST administrado con dabrafenib (pediátricos): En la población de seguridad agrupada se produjeron eventos de hiperglucemia de grado 3 y 4 en <1% de los pacientes.

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

5.11 Riesgos asociados a la biterapia

MEKINIST está indicado para usarse en combinación con dabrafenib. Revise la ficha técnica del dabrafenib para obtener información sobre los riesgos graves del dabrafenib antes de comenzar a administrar MEKINIST junto con dabrafenib.

5.12 Linfohistiocitosis hemofagocítica

Se ha observado linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) desde la comercialización de MEKINIST cuando se administró con dabrafenib. Si se sospecha una linfohistiocitosis hemofagocítica, interrumpa el tratamiento. Si se confirma la LHH, suspenda el tratamiento e inicie el tratamiento adecuado de la LHH.

5.13 Toxicidad embriofetal

Según los resultados de los estudios en animales y en función del mecanismo de acción, MEKINIST puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. El trametinib fue embriotóxico y abortivo en conejos con dosis mayores o iguales a las que dieron lugar a exposiciones aproximadamente 0,3 veces mayores que la exposición humana con la dosis clínica recomendada en adultos. Informe a las embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconseje a las pacientes con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MEKINIST y durante los 4 meses posteriores al tratamiento [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Neoplasias malignas primarias nuevas [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].
- Hemorragia [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)].
- Colitis y perforación gastrointestinal [véase *Advertencias y precauciones* (5.3)].
- Eventos tromboembólicos venosos [véase *Advertencias y precauciones* (5.4)].
- Miocardiopatía [véase *Advertencias y precauciones* (5.5)].
- Toxicidades oculares [véase *Advertencias y precauciones* (5.6)].
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis [véase *Advertencias y precauciones* (5.7)].
- Reacciones febriles graves [véase *Advertencias y precauciones* (5.8)].
- Toxicidades cutáneas graves [véase *Advertencias y precauciones* (5.9)].
- Hiperglucemia [véase *Advertencias y precauciones* (5.10)].
- Linfohistiocitosis hemofagocítica [véase *Advertencias y precauciones* (5.12)].

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

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

Poblaciones de seguridad de pacientes adultos

La población de seguridad agrupada que se describe en el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a 2 mg de MEKINIST por vía oral, una vez al día en monoterapia en 329 pacientes con diversos tumores sólidos, inscritos en los estudios METRIC, MEK113583 y MEK111054. Entre los 329 pacientes que recibieron MEKINIST en monoterapia, el 33% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 9% estuvieron expuestos durante más de un año.

La población de seguridad agrupada que se describe en el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a 2 mg de MEKINIST por vía oral una vez al día administrado en combinación con 150 mg de dabrafenib por vía oral dos veces al día en 1087 pacientes inscritos en los estudios COMBI-d, COMBI-v, COMBI-AD y BRF113928 con melanoma irresecable o metastásico, melanoma en el contexto adyuvante o CPNM. Entre los 1087 pacientes que recibieron MEKINIST administrado con dabrafenib, el 70% estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 21% estuvieron expuestos durante más de un año.

Población de seguridad de pacientes pediátricos

La población de seguridad pediátrica agrupada descrita en el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a MEKINIST en función del peso por vía oral, administrado una vez al día en combinación con dabrafenib, en 166 pacientes pediátricos en dos ensayos: un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento y con varias cohortes en pacientes pediátricos con glioma con mutación BRAF V600E que precisaron tratamiento sistémico (estudio G2201; $n = 123$) y un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento y con varias cohortes en pacientes pediátricos con tumores sólidos resistentes al tratamiento o recurrentes con activación de la vía de la MAPK (estudio X2101; $n = 43$) [véase Estudios clínicos (14.6, 14.7)]. Entre los 166 pacientes que recibieron MEKINIST administrado con dabrafenib, el 85% estuvieron expuestos durante 6 meses y el 69% estuvieron expuestos durante más de un año. Las reacciones adversas más frecuentes ($>20\%$) fueron pirexia (66%), erupción (54%), cefalea (40%), vómitos (38%), dolor osteomuscular (36%), fatiga (31%), piel seca (31%), diarrea (30%), náuseas (26%), epistaxis y otros eventos hemorrágicos (25%), dolor abdominal (24%) y dermatitis acneiforme (23%). Las anomalías de laboratorio más frecuentes ($>2\%$) de grados 3 o 4 fueron recuento de neutrófilos disminuido (20%), alanina-transaminasa elevada (3,1%) y aspartato-transaminasa (3,1%) elevada.

Melanoma irresecable o metastásico con la mutación BRAF V600E o V600K

MEKINIST en monoterapia

Se evaluó la seguridad de MEKINIST en el estudio METRIC, un ensayo aleatorizado y sin enmascaramiento en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con la mutación BRAF V600E o V600K que recibieron 2 mg de MEKINIST ($N = 211$) por vía oral una vez al día o quimioterapia ($N = 99$) (1000 mg/m² de dacarbazina cada 3 semanas o 175 mg/m² de paclitaxel cada 3 semanas) [véase Estudios clínicos (14.1)]. Se excluyeron los pacientes con anomalías en la FEVI, antecedentes de síndrome coronario agudo en los 6 meses anteriores o signos actuales de insuficiencia cardíaca congestiva de clase II o mayor (New York Heart Association). La mediana de la duración del tratamiento con MEKINIST fue de 4,3 meses.

En este estudio, el 9% de los pacientes que recibieron MEKINIST presentaron reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión definitiva de la medicación del ensayo. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión definitiva del tratamiento con MEKINIST fueron disminución de la FEVI, neumonitis, insuficiencia renal, diarrea y erupción cutánea. Las reacciones adversas trajeron como consecuencia reducciones de la dosis en el 27% de los pacientes tratados con MEKINIST. La erupción cutánea y la disminución de la FEVI fueron los motivos más frecuentes citados para reducir la dosis de MEKINIST. En la Tabla 6 y la Tabla 7 se presentan las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, de MEKINIST en monoterapia en el estudio METRIC.

Tabla 4. Reacciones adversas de interés que se presentaron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron MEKINIST y con una incidencia superior ($\geq 5\%$) que en el grupo de quimioterapia o reacciones adversas (grados 3 o 4) $\geq 2\%$ en el estudio METRIC

Reacciones adversas	MEKINIST $N = 211$		Quimioterapia $N = 99$	
	Todos los grados ^a (%)	Grados 3 y 4 ^b (%)	Todos los grados ^a (%)	Grados 3 y 4 ^b (%)
Piel y tejido subcutáneo				
Erupción	57	8	10	0
Dermatitis acneiforme	19	<1	1	0

Piel seca	11	0	0	0
Prurito	10	2	1	0
Paroniquia	10	0	1	0
Gastrointestinales				
Diarrea	43	0	16	2
Estomatitis ^c	15	2	2	0
Dolor abdominal ^d	13	1	5	1
Vasculares				
Linfedema ^e	32	1	4	0
Hipertensión	15	12	7	3
Hemorragia ^f	13	<1	0	0

^aCTCAE, versión 4.0.

^bReacciones adversas de grado 4 limitadas a erupción cutánea ($n = 1$) en el grupo de trametinib y diarrea ($n = 1$) en el grupo de quimioterapia.

^cIncluye estomatitis, estomatitis aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosa.

^dIncluye dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen y dolor abdominal a la palpación.

^eIncluye linfedema, edema y edema periférico.

^fIncluye epistaxis, hemorragia gingival, hematoquecia, hemorragia rectal, melena, hemorragia vaginal, hemorragia hemorroidal, hematuria y hemorragia conjuntival.

Tabla 4. Anomalías de laboratorio con una mayor incidencia en los pacientes que recibieron MEKINIST en el estudio METRIC [diferencia entre grupos $\geq 5\%$ (todos los grados) o $\geq 2\%$ (grados 3 o 4)^a]

Anomalía de laboratorio	MEKINIST <i>N</i> = 211		Quimioterapia <i>N</i> = 99	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
AST elevada	60	2	16	1
Hipoalbuminemia	42	2	23	1
ALT elevada	39	3	20	3
Anemia	38	2	26	3
Fosfatasa alcalina elevada	24	2	18	3

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

^aSe notificaron únicamente reacciones adversas de grado 3 en cualquiera de los dos grupos de tratamiento.

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

Cardíacas: bradicardia, bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama

Gastrointestinales: boca seca.

Infecciones e infestaciones: foliculitis, erupción pustulosa, celulitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo: rabdomiólisis.

Sistema nervioso: mareo, disgeusia, neuropatía periférica.

Oculares: visión borrosa, ojo seco.

MEKINIST con dabrafenib

Se evaluó la seguridad de MEKINIST administrado con dabrafenib en 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico con la mutación BRAF V600 no tratado previamente, que recibieron MEKINIST en dos ensayos, el estudio COMBI-d ($n = 209$), un ensayo multicéntrico, con doble enmascaramiento, aleatorizado (1:1) y comparativo con tratamiento activo, y el estudio COMBI-v ($n = 350$), un ensayo multicéntrico, sin enmascaramiento, aleatorizado (1:1) y comparativo con tratamiento activo. En ambos ensayos, los pacientes recibieron 2 mg de MEKINIST por vía oral una vez al día y 150 mg de dabrafenib por vía oral dos veces al día

hasta la progresión tumoral o la aparición de toxicidad inaceptable. En ambos ensayos se excluyeron los pacientes con anomalías en la FEVI, antecedentes de síndrome coronario agudo en los 6 meses anteriores, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva de clase II o mayor (New York Heart Association), antecedentes de OVR o DEPR, intervalo QTcB ≥ 480 ms, hipertensión no controlada, arritmias no controladas, metástasis cerebrales activas o antecedentes conocidos de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [véase Estudios clínicos (14.1)].

De estos 559 pacientes, 197 (35%) estuvieron expuestos a MEKINIST un período de entre >6 y 12 meses mientras que 185 (33%) estuvieron expuestos a MEKINIST durante >1 año. La mediana de edad fue de 55 años (intervalo: 18-91), el 57% eran varones y el 98% blancos, el 72% tenía un estado funcional inicial en la escala ECOG de 0 y el 28% un estado funcional en la escala ECOG de 1, el 64% tenía cáncer en estadio M1c, el 35% presentaba concentraciones iniciales elevadas de lactato-deshidrogenasa (LDH) y el 0,5% tenía antecedentes de metástasis cerebrales.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) con MEKINIST en los pacientes que recibieron este fármaco en combinación con dabrafenib en los estudios COMBI-d y COMBI-v fueron: pirexia, náuseas, erupción cutánea, escalofríos, diarrea, vómitos, hipertensión y edema periférico.

Las características demográficas y tumorales iniciales de los pacientes incluidos en el estudio COMBI-d se resumen en los estudios clínicos [véase Estudios clínicos (14.1)]. Los pacientes que recibieron MEKINIST combinado con dabrafenib tuvieron una mediana de la duración de la exposición de 11 meses (intervalo: de 3 días a 30 meses) a MEKINIST. Entre los 209 pacientes que recibieron MEKINIST combinado con dabrafenib, el 26% estuvieron expuestos a MEKINIST durante un período de entre >6 y 12 meses, mientras que el 46% estuvieron expuestos a MEKINIST durante >1 año.

En el estudio COMBI-d, se produjeron reacciones adversas que provocaron la suspensión definitiva del tratamiento con MEKINIST en el 11% de los pacientes que recibieron MEKINIST y dabrafenib; la más frecuente fue pirexia (1,4%) y fracción de expulsión disminuida (1,4%). Se observaron reacciones adversas que provocaron reducciones de la dosis de MEKINIST en el 18% de los pacientes que recibieron MEKINIST combinado con dabrafenib; las más frecuentes fueron pirexia (2,9%), neutropenia (1,9%), fracción de expulsión disminuida (1,9%) y erupción cutánea (1,9%). Se produjeron reacciones adversas que motivaron la interrupción temporal del tratamiento con MEKINIST en el 46% de los pacientes que recibieron MEKINIST combinado con dabrafenib; las más frecuentes fueron pirexia (18%), escalofríos (7%), vómitos (6%) y fracción de expulsión disminuida (4,8%).

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

Tabla 6. Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 10\%$ (todos los grados) de los pacientes que recibieron MEKINIST combinado con dabrafenib y con una incidencia superior* que en los pacientes que recibieron dabrafenib en monoterapia en el estudio COMBI-d^a

Reacciones adversas	Datos agrupados de MEKINIST y dabrafenib N = 559		Estudio COMBI-d			
			MEKINIST y dabrafenib N = 209		Dabrafenib N = 211	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Generales						
Pirexia	54	5	57	7	33	1,9
Escalofríos	31	0,5	31	0	17	0,5
Edema periférico ^b	21	0,7	25	1,4	11	0,5
Gastrointestinales						
Náuseas	35	0,4	34	0,5	27	1,4
Diarrea	31	1,3	30	1,4	16	0,9
Vómitos	27	1,1	25	1,0	14	0,5

Dolor abdominal ^c	18	0,9	26	1,0	14	2,4
Piel y tejido subcutáneo						
Erupción ^d	32	1,1	42	0	27	1,4
Vasculares						
Hipertensión	26	11	25	6	16	6
Hemorragia ^e	18	2,0	19	1,9	15	1,9
Sistema nervioso						
Mareo	11	0,2	14	0	7	0

* Incidencia $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para los grados 3-4 en los pacientes que recibieron MEKINIST combinado con dabrafenib, en comparación con los pacientes que recibieron dabrafenib en monoterapia.

^aCTCAE, versión 4.0.

^bIncluye edema periférico, edema, linfedema, edema localizado y edema generalizado.

^cIncluye dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen, dolor en la parte inferior del abdomen y molestia abdominal.

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

^eLos eventos más frecuentes ($\geq 1\%$) incluyen epistaxis, hematoquecia, disminución de hemoglobina, púrpura y hemorragia rectal. Los eventos de grado 4 se limitaron a hematoma hepático y hemorragia por úlcera duodenal (cada uno $n = 1$ en el grupo de biterapia combinado).

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

Cardíacas: bradicardia, bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama

Sistema inmunitario: sarcoidosis

Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo: rabdomiólisis.

Sistema nervioso: neuropatía periférica.

Piel y tejido subcutáneo: Fotosensibilidad

Tabla 7. Anomalías de laboratorio que empeoraron con respecto al inicio y que se presentaron en $\geq 10\%$ (todos los grados) de los pacientes que recibieron MEKINIST combinado con dabrafenib y con una incidencia superior* que en los pacientes que recibieron dabrafenib en monoterapia en el estudio COMBI-d

Anomalía de laboratorio	Datos agrupados de MEKINIST y dabrafenib $N = 559^a$		Estudio COMBI-d			
			MEKINIST y dabrafenib $N = 209^b$		Dabrafenib $N = 211^b$	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 ^c (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 ^c (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 ^c (%)
Análisis bioquímico						
Hiperglucemia	60	4,7	65	6	57	4,3
Hipoalbuminemia	48	1,1	53	1,4	27	0
Hiponatremia	25	8	24	6	14	2,9
Análisis hepático						
AST elevada	59	4,1	60	4,3	21	1,0
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	49	2,7	50	1,0	25	0,5
ALT elevada	48	4,5	44	3,8	28	1,0
Análisis hematológicos						
Neutropenia	46	7	50	6	16	1,9
Anemia	43	2,3	43	2,4	38	4,3
Linfopenia	32	8	38	9	28	7
Trombocitopenia	21	0,7	19	0,5	10	0,5

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

* Incidencia $\geq 5\%$ para todos los grados o $\geq 2\%$ para los grados 3-4 en los pacientes que recibieron MEKINIST combinado con dabrafenib, en comparación con los pacientes que recibieron dabrafenib en monoterapia.

^aPara estas pruebas de laboratorio, el denominador es 556.

^bPara estas pruebas de laboratorio, el denominador es 208 para el grupo de biterapia y 207-209 para el grupo de dabrafenib.

^cReacciones adversas de grado 4 limitadas a linfopenia e hiperglucemia ($n = 4$ cada una), ALT y AST elevadas ($n = 3$ cada una), neutropenia ($n = 2$) e hiponatremia ($n = 1$) en el grupo de biterapia combinado; neutropenia, linfopenia, ALT y AST elevadas e hiperglucemia ($n = 1$ cada una) en el grupo de biterapia del estudio COMBI-d; neutropenia, trombocitopenia, ALT y AST elevadas ($n = 1$ cada una) en el grupo de dabrafenib.

Tratamiento adyuvante del melanoma con mutación BRAF V600E o V600K

Se evaluó la seguridad de MEKINIST administrado con dabrafenib en 435 pacientes con melanoma en estadio III con mutaciones BRAF V600E o V600K tras la resección completa, que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio en el ensayo COMBI-AD [véase Estudios clínicos (14.2)]. Los pacientes recibieron 2 mg de MEKINIST por vía oral una vez al día y 150 mg de dabrafenib por vía oral dos veces al día durante 12 meses. En el ensayo se excluyeron los pacientes con anomalías en la FEVI, antecedentes de síndrome coronario agudo, angioplastia coronaria o colocación de endoprótesis en los 6 meses anteriores; insuficiencia; insuficiencia cardíaca congestiva de clase II o mayor (New York Heart Association); intervalo QTc ≥ 480 ms; hipertensión resistente al tratamiento; arritmias no controladas o antecedentes de OVR.

Los pacientes que recibieron MEKINIST en combinación con dabrafenib tuvieron una mediana de la duración de la exposición de 11 meses (intervalo: de 0 a 12) a MEKINIST. Entre los 435 pacientes que recibieron MEKINIST en combinación con dabrafenib, el 72% estuvieron expuestos a MEKINIST durante >6 meses. La mediana de edad de los pacientes que recibieron MEKINIST en combinación con dabrafenib fue de 50 años (intervalo: 18-89), el 56% eran varones, el 99% blancos, el 92% tenía un estado funcional inicial en la escala ECOG de 0 y el 8% un estado funcional inicial en la escala ECOG de 1.

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

Se produjeron reacciones adversas que motivaron la suspensión definitiva y la interrupción temporal de la administración de MEKINIST en el 24% y el 54% de los pacientes, respectivamente; las más frecuentes en cada caso fueron pirexia y escalofríos. Se produjeron reacciones adversas que provocaron la reducción de la dosis de MEKINIST en el 23% de los pacientes; las más frecuentes fueron pirexia y fracción de expulsión disminuida.

En la Tabla 8 se resumen las reacciones adversas que se presentaron en al menos el 20% de los pacientes que recibieron MEKINIST en combinación con dabrafenib.

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

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

^aCTCAE, versión 4.0.

^bIncluye pirexia e hiperpirexia.

^cIncluye fatiga, astenia y malestar general.

^dIncluye cefalea y cefalea tensional.

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

^fIncluye mialgia, dolor osteomuscular y dolor torácico osteomuscular.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes de MEKINIST en el estudio COMBI-AD observadas en menos del 20% de los pacientes que recibieron MEKINIST en combinación con dabrafenib fueron: visión borrosa (6%), fracción de expulsión disminuida (5%), neuropatía periférica (2,5%), rabdomiólisis (<1%), bloqueo auriculoventricular (<1%) y sarcoidosis (<1%).

En la tabla 9 se resumen las anomalías de laboratorio.

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

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

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

^aLa incidencia se basa en el número de pacientes que tenían una determinación inicial y al menos una determinación de laboratorio durante el estudio: MEKINIST y dabrafenib (intervalo: 429-431) y grupo de placebo (intervalo: 426-428).

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

En el estudio COMBI-APlus se evaluó el efecto de los resultados relacionados con la pirexia de un algoritmo revisado de tratamiento de la pirexia en los pacientes que recibieron dabrafenib administrado con trametinib en el tratamiento adyuvante del melanoma con mutación BRAF V600 tras la resección completa. De acuerdo con el algoritmo de tratamiento de la pirexia, la administración tanto de dabrafenib como de trametinib debía interrumpirse cuando la temperatura del paciente fuera ≥ 38 °C.

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

Cáncer pulmonar no microcítico metastásico con la mutación BRAF V600E

Se evaluó la seguridad de MEKINIST administrado con dabrafenib en 93 pacientes con CPNM metastásico con la mutación BRAF V600E no tratado previamente ($n = 36$) y tratado previamente ($n = 57$) en un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, sin enmascaramiento y con múltiples cohortes (estudio BR113928). Los pacientes recibieron 2 mg de MEKINIST por vía oral una vez al día y 150 mg de dabrafenib por vía oral dos veces al día hasta la progresión tumoral o la aparición de toxicidad inaceptable. En el ensayo se excluyeron los pacientes con anomalías en la FEVI, antecedentes de síndrome coronario agudo en los 6 meses anteriores, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva de clase II o mayor (New York Heart Association), intervalo QTc ≥ 480 ms, hipertensión resistente al tratamiento, arritmias no controladas, metástasis cerebrales activas, antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis, o antecedentes de oclusión venosa retiniana o bien OVR en la actualidad [véase Estudios clínicos (14.3)].

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

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

Se produjeron reacciones adversas que provocaron la suspensión definitiva del tratamiento con MEKINIST en el 19% de los pacientes; las más frecuentes fueron pirexia (2,2%), disminución de la fracción de expulsión (2,2%) y dificultad respiratoria (2,2%). Se observaron reacciones adversas que provocaron reducciones de la dosis de MEKINIST en el 30% de los pacientes; las más frecuentes fueron pirexia (5%), náuseas (4,3%), vómitos (4,3%), diarrea (3,2%) y neutropenia (3,2%). Se produjeron reacciones adversas que motivaron la interrupción temporal del tratamiento con MEKINIST en el 57% de los pacientes; las más frecuentes fueron pirexia (16%), vómitos (10%), neutropenia (8%), náuseas (5%) y fracción de expulsión disminuida (5%).

En la Tabla 10 y 11 se presentan las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, de MEKINIST en combinación con dabrafenib en el estudio BRF113928.

Tabla 10. Reacciones adversas que se presentaron en $\geq 20\%$ (todos los grados) de los pacientes tratados con MEKINIST y dabrafenib en el estudio BRF113928^a

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

^aCTCAE, versión 4.0.

^bIncluye fatiga, malestar general y astenia.

^cIncluye edema periférico, edema y edema generalizado.

^dIncluye erupción, erupción generalizada, erupción papular, erupción macular, erupción maculopapular y erupción pustulosa.

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

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

Cardíacas: Bloqueo auriculoventricular

Sistema nervioso: neuropatía periférica.

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

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

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

^aPara estas pruebas de laboratorio, el denominador es 90.

^bPara estas pruebas de laboratorio, el denominador es 91.

Tumores avanzados con mutación BRAF V600E

Estudio BRF117019

Se evaluó la seguridad de MEKINIST administrado con dabrafenib en un estudio multicéntrico, no aleatorizado, sin enmascaramiento y con múltiples cohortes en pacientes adultos con cánceres con la mutación BRAF V600E (estudio BRF117019). En el ensayo participaron en total 206 pacientes, de los cuales 36 se incluyeron en la cohorte con CAT, 105 en cohortes específicas de tumores sólidos y 65 en otras neoplasias malignas [véase Estudios clínicos (14.4, 14.6)]. Los pacientes recibieron 2 mg de MEKINIST por vía oral una vez al día y 150 mg de dabrafenib por vía oral dos veces al día hasta la progresión tumoral o la aparición de toxicidad inaceptable.

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

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

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

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

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

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

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

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

Reacciones adversas	MEKINIST y dabrafenib ^a (N = 206)	
	Todos los grados (%)	Grados 3 o 4 (%)
Generales		
Pirexia	55	4,95
Fatiga ^b	50	5
Escalofríos	30	0,5
Edema periférico ^c	22	0
Gastrointestinales		
Náuseas	40	1,5
Estreñimiento	27	0
Vómitos	27	1,5
Diarrea	26	2,93
Piel y tejido subcutáneo		
Erupción ^d	40	2,4
Sistema nervioso		
Cefalea	30	1,5
Vasculares		
Hemorragia ^e	29	4,4
Sistema respiratorio		
Tos ^f	29	0
Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo		
Mialgia ^g	24	0,5
Artralgia	23	0,5

^aCTCAE, versión 4.0.

^bIncluye fatiga, astenia y malestar general.

^cIncluye edema periférico e hinchazón periférica.

^dIncluye erupción, erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción pustulosa y erupción papular.

^eIncluye epistaxis, hematuria, contusión, hematoma, hemoptisis, hemorragia conjuntival, hematoquecia, hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, melena, púrpura, contusión ocular, hemorragia ocular, hemorragia gástrica, hemorragia gingival, hematemesis, hemorragia intracraneal, ictus hemorrágico, hemotórax, propensión aumentada a hematomas, hemorragia intestinal profusa, hemorragia bucal, petequias, hemorragia faríngea, tiempo de protrombina prolongado, hematoma pulmonar, hemorragia retiniana, hemorragia vaginal y hemorragia vítrea.

^fIncluye tos y tos productiva.

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

Las reacciones adversas de interés clínico de MEKINIST el estudio BRF117019 observadas en menos del 20% de los pacientes que recibieron MEKINIST en combinación con dabrafenib fueron: neuropatía periférica. (9%),fracción de expulsión disminuida (8%), bloqueo auriculoventricular (2,9%), uveítis (1,9%) e hipersensibilidad (1,9%).

En la Tabla 15 se resumen las anomalías de laboratorio observadas en el estudio BRF117019.

Tabla 13. Anomalías de laboratorio de interés ($\geq 20\%$) que empeoraron con respecto al inicio en pacientes adultos tratados con MEKINIST y dabrafenib en el estudio BR117019

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

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

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

Tumores sólidos con la mutación BRAF V600E en pacientes pediátricos

Estudio CTMT212X2101 (X2101)

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

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

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

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

Tabla 14. Reacciones adversas ($\geq 20\%$) en pacientes pediátricos tratados con MEKINIST y dabrafenib en el estudio X2101

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

^aCTCAE, versión 4.0.

^bIncluye fatiga, astenia y malestar general.

^cIncluye erupción, erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción papular, erupción pustulosa y erupción macular.

^dIncluye dermatitis acneiforme y acné.

^eIncluye dolor abdominal y dolor en la parte superior del abdomen.

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

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

En la Tabla 15 se resumen las anomalías de laboratorio observadas en el estudio X2101.

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

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

Hemoglobina disminuida	60	6
Disminución de neutrófilos	49	28

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

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

6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posaprobación de MEKINIST en combinación con dabrafenib. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Cardíacas: Bloqueo auriculoventricular completo. Esta reacción adversa también se observó con MEKINIST en monoterapia.

Sistema inmunitario: Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) [véase Advertencias y precauciones (5.12)]

Piel y tejido subcutáneo: RACS (incluidos DRESS y SSJ) [véase Advertencias y precauciones (5.9)]

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

MEKINIST está indicado para usarse en combinación con dabrafenib. Consulte la ficha técnica del dabrafenib para obtener información adicional de riesgos aplicable al tratamiento combinado.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

En función del mecanismo de acción [véase Farmacología clínica (12.1)] y según los resultados de los estudios de reproducción en animales, MEKINIST puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. No hay datos suficientes en embarazadas expuestas a MEKINIST para evaluar los riesgos. El trametinib fue embriotóxico y abortivo en conejos con dosis mayores o iguales a las que dieron lugar a exposiciones aproximadamente 0,3 veces mayores que la exposición humana con la dosis clínica recomendada en adultos (véase Datos). Se debe informar a las embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

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

Datos

Datos en animales

En los estudios de toxicidad para la función reproductora, la administración de trametinib a ratas durante el período de organogénesis dio lugar a una disminución del peso fetal con dosis superiores o iguales a 0,031 mg/kg/día [aproximadamente 0,3 veces la exposición humana con la dosis recomendada para adultos basada en el área bajo la curva (AUC)]. En ratas, con una dosis que produjo exposiciones 1,8 veces mayores que la exposición humana con la dosis recomendada para adultos, se observó toxicidad materna y aumento de las pérdidas posimplantatorias.

En conejas preñadas, la administración de trametinib durante el período de organogénesis dio lugar a una disminución del peso corporal del feto y a un aumento de la incidencia de variaciones en la osificación con dosis superiores o iguales a 0,039 mg/kg/día (aproximadamente 0,08 veces la exposición humana con la dosis recomendada para adultos basada en el AUC). En conejas a las que se les administró trametinib en dosis de 0,15 mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces la exposición humana con la dosis recomendada para adultos basada en el AUC) hubo aumento de las pérdidas posimplantatorias, incluida la pérdida total de la preñez, en comparación con los animales de control.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No se dispone de datos sobre la presencia del trametinib en la leche materna humana ni sobre los efectos del trametinib en el lactante o la producción de leche. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes, se aconseja a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con MEKINIST y durante los 4 meses posteriores a la última dosis.

8.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Pruebas de embarazo

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

Anticoncepción

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

Mujeres

Aconseje a las pacientes con capacidad de procrear que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MEKINIST y durante los 4 meses posteriores a la última dosis.

Varones

Para evitar la posible exposición a fármacos por parte de parejas embarazadas y parejas femeninas con capacidad de procrear, aconseje a los pacientes varones (incluso a aquellos que se realizaron una vasectomía) con parejas femeninas con capacidad de procrear que utilicen preservativos durante el tratamiento con MEKINIST y durante los 4 meses posteriores a la última dosis.

Esterilidad

Mujeres

Advierta a las pacientes con capacidad de procrear que MEKINIST puede afectar la fecundidad. En ratas hembra se observaron aumentos de quistes foliculares y disminución de cuerpos lúteos con exposiciones a dosis equivalentes a 0,3 veces la exposición humana con la dosis recomendada para adultos [véase *Toxicología preclínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

Glioma de bajo grado y tumores sólidos irresecables o metastásicos con la mutación BRAF V600E

Se ha establecido la seguridad y eficacia de MEKINIST en combinación con dabrafenib en pacientes pediátricos mayores de 1 año con tumores sólidos irresecables o metastásicos con la mutación BRAF V600E que han presentado progresión después del tratamiento previo y que no tienen opciones satisfactorias de tratamiento; o con glioma de bajo grado con la mutación BRAF V600E que requieren tratamiento sistémico. El uso de MEKINIST en combinación con dabrafenib para estas indicaciones está respaldado por los datos de los estudios X2101 y G2201, en los que participaron 171 pacientes (de 1 a <18 años) con tumores sólidos avanzados con mutación BRAF V600, de los cuales 4 (2,3%) tenían de 1 a <2 años, 39 (23%) tenían de 2 a <6 años, 54 (32%) tenían de 6 a <12 años y 74 (43%) tenían de 12 a <18 años [véase *Reacciones adversas (6.1)*, *Farmacología clínica (12.3)* y *Estudios clínicos (14.6, 14.7)*].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de MEKINIST en combinación con dabrafenib para estas indicaciones en pacientes pediátricos menores de 1 año.

Tampoco se ha determinado la seguridad ni la eficacia de MEKINIST en monoterapia en pacientes pediátricos.

Datos de toxicidad en crías de animales

En un estudio de toxicidad tras dosis repetidas en crías de ratas, se observó una disminución de la longitud ósea y distrofia corneal con dosis que dieron lugar a exposiciones tan bajas como 0,3 veces la exposición humana con la dosis recomendada para adultos basada en el AUC. Además, hubo retraso en la maduración sexual con dosis que dieron lugar a exposiciones tan bajas como 1,6 veces la exposición humana con la dosis recomendada para adultos basada en el AUC.

8.5 Uso geriátrico

De los 214 pacientes con melanoma que recibieron MEKINIST en monoterapia en el estudio METRIC, el 27% era mayor de 65 años y el 4% mayor de 75 años [véase *Estudios clínicos (14.1)*]. Este estudio de MEKINIST en monoterapia en casos de melanoma no incluyó un número suficiente de pacientes geriátricos para determinar si responden de forma diferente que los adultos más jóvenes.

De los 994 pacientes con melanoma que recibieron MEKINIST y dabrafenib en los estudios COMBI-d, COMBI-v y COMBI-AD [véase *Estudios clínicos (14.1, 14.2)*], el 21% era mayor de 65 años y el 5% era mayor de 75 años. No se observaron diferencias generales en la eficacia de MEKINIST combinado con dabrafenib en los pacientes geriátricos, en comparación con los adultos más jóvenes en estos estudios sobre el melanoma. Las incidencias de edema periférico (26% frente al 12%) y anorexia (21% frente al 9%) aumentaron en los pacientes geriátricos en comparación con los adultos más jóvenes en estos estudios.

De los 93 pacientes con CPNM que recibieron MEKINIST en el estudio BRF113928, no hubo un número suficiente de pacientes geriátricos mayores de 65 años para determinar si responden de forma diferente que los adultos más jóvenes [véase *Estudios clínicos (14.4)*].

De los 26 pacientes con CAT que recibieron MEKINIST en el estudio BRF117019, el 77% era mayor de 65 años y el 31% era mayor de 75 años [véase *Estudios clínicos (14.4)*]. Este estudio sobre el CAT no incluyó un número suficiente de adultos más jóvenes para determinar si responden de forma diferente en comparación con los pacientes geriátricos.

8.6 Disfunción hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina $\leq$ límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato-transaminasa [AST] $>$ LSN o bilirrubina >1 a 1,5 veces el LSN y cualquier valor de AST).

No se ha establecido la dosis recomendada de MEKINIST en pacientes con disfunción hepática moderada (bilirrubina $>1,5$ -3 veces el LSN y cualquier valor de AST) o severa (bilirrubina >3 -10 veces el LSN y cualquier valor de AST). Considere el balance de beneficios y riesgos de MEKINIST relacionado con la administración antes de determinar si debe administrarse MEKINIST a pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

En pacientes con disfunción hepática moderada, 3 pacientes que recibieron una dosis inicial de 1,5 mg por vía oral una vez al día y 2 que recibieron una dosis inicial de 2 mg por vía oral una vez al día no presentaron toxicidades limitantes de la dosis (TLD) durante el primer ciclo de tratamiento.

En pacientes con disfunción hepática severa, 3 pacientes que recibieron una dosis inicial de 1 mg por vía oral una vez al día no presentaron TLD durante el primer ciclo; un paciente que recibió una dosis inicial de 1,5 mg por vía oral una vez al día presentó una TLD (erupción acneiforme de grado 3).

En comparación con los pacientes con función hepática normal, no hubo un aumento de la exposición al trametinib en los pacientes con disfunción hepática moderada o severa [véase *Farmacología clínica (12.3)*].

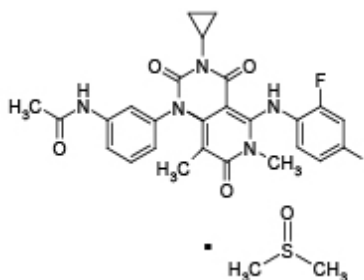
10 SOBREDOSIS

Las dosis más altas de MEKINIST evaluadas en los ensayos clínicos fueron de 4 mg por vía oral una vez al día y de 10 mg administrados por vía oral una vez al día en 2 días consecutivos, seguidos de 3 mg una vez al día. En siete pacientes tratados con una de estas dos pautas, hubo dos casos de desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano con una incidencia del 28%.

Dado que el trametinib se encuentra unido en gran medida a las proteínas plasmáticas, es probable que la hemodiálisis no sea eficaz en el tratamiento de la sobredosis con MEKINIST.

11 DESCRIPCIÓN

El trametinib dimetilsulfóxido es un inhibidor de cinasas. El nombre químico es acetamida, *N*-[3-[3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-3,4,6,7-tetrahidro-6,8-dimetil-2,4,7-trioxopirido[4,3-d]pirimidin-1(2H)-il]fenil]-, compuesto con 1,1'-sulfinilbis[metano] (1:1). Su fórmula molecular es $C_{26}H_{23}FIN_5O_4 \bullet C_2H_6OS$ y su peso molecular es de 693,53 g/mol. El trametinib dimetilsulfóxido tiene la siguiente estructura química:



El trametinib dimetilsulfóxido es un polvo blanco o casi blanco. Es prácticamente insoluble en el intervalo de pH de 2 a 8 en medios acuosos.

Los comprimidos de MEKINIST (trametinib) para uso oral se suministran en forma de comprimidos de 0,5 mg y 2 mg para administración oral. Cada comprimido de 0,5 mg contiene 0,5635 mg de trametinib dimetilsulfóxido, lo que equivale a 0,5 mg del compuesto original no solvatado de trametinib. Cada comprimido de 2 mg contiene 2,254 mg de trametinib dimetilsulfóxido, lo que equivale a 2 mg del compuesto original no solvatado de trametinib.

Los excipientes de los comprimidos de MEKINIST son los siguientes: *Núcleo del comprimido*: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, hipromelosa, estearato de magnesio (origen vegetal), manitol, celulosa microcristalina y laurilsulfato de sodio. *Recubrimiento*: hipromelosa, óxido de hierro rojo (comprimidos de 2 mg), óxido de hierro amarillo (comprimidos de 0,5 mg), polietilenglicol, polisorbato 80 (comprimidos de 2 mg) y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El trametinib es un inhibidor reversible de la activación y la actividad cinásica de las cinasas reguladas por señales extracelulares o mitógenos MEK1 y MEK2. Las proteínas MEK son reguladores iniciales de la vía de la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK), que promueve la proliferación celular. Las mutaciones BRAF V600E producen la activación constitutiva de la vía de BRAF, que incluye MEK1 y MEK2. El trametinib inhibe el crecimiento celular de varios tumores con la mutación BRAF V600 tanto *in vitro* como *in vivo*.

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

En el contexto del cáncer colorrectal con la mutación de *BRAF*, se ha identificado la inducción de la reactivación de la vía de la MAPK mediada por el EGFR como un mecanismo de resistencia intrínseca a los inhibidores de BRAF [véase *Indicaciones y uso* (1.7)].

12.2 Farmacodinámica

En pacientes con melanoma con la mutación BRAF V600, la administración de comprimidos de 1 y 2 mg de MEKINIST provocó cambios dependientes de la dosis en los biomarcadores tumorales, incluida la inhibición de

la ERK fosforilada, la inhibición de Ki67 (un marcador de proliferación celular) e incrementos en p27 (un marcador de apoptosis).

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el potencial de prolongación del intervalo QT corregido (QTc) según la frecuencia cardíaca del trametinib en un estudio específico en 32 pacientes que recibieron placebo el día 1 y comprimidos de 2 mg de MEKINIST una vez al día los días 2-14, y luego comprimidos de 3 mg de MEKINIST el día 15. No se detectaron cambios grandes (es decir, >20 ms) en la media del intervalo QTc en el estudio.

Disminución de la FC en 9 latidos/min con respecto al inicio (IC del 90%: -11,4 a -6,1) y un aumento de la RP con respecto al inicio de 20 ms (IC del 90%: 13,0 a 27,4) con respecto al placebo dos horas después de la administración en el mismo estudio.

En los ensayos clínicos en pacientes que recibieron MEKINIST con dabrafenib, se produjo una prolongación del intervalo QTc >500 ms en el 0,8% de los pacientes y un aumento del QTc >60 ms con respecto al inicio en el 3,8% de los pacientes.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del trametinib se caracterizó después de la administración de una dosis única y de dosis múltiples en pacientes con tumores sólidos y melanoma metastásico con la mutación BRAF V600. Tras la administración de los comprimidos de MEKINIST de 0,125 mg (0,0625 veces la dosis recomendada aprobada para adultos) a 4 mg (2 veces la dosis recomendada aprobada para adultos) al día, tanto la $C_{\text{máx}}$ como el AUC aumentan proporcionalmente con la dosis. La variabilidad interindividual del AUC y la $C_{\text{máx}}$ en el estado de equilibrio es del 22% y del 28%, respectivamente.

Absorción

La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) es de 1,5 horas posdosis. La media de la biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de MEKINIST es del 72% ~~y en el caso de MEKINIST para solución oral, es del 81%.~~

Efecto de los alimentos

Tras la administración de comprimidos de MEKINIST, una comida hiperlipídica hipercalórica (aproximadamente 1000 calorías) redujo el AUC del trametinib en un 24% y la $C_{\text{máx}}$ en un 70%, y retrasó el $T_{\text{máx}}$ en aproximadamente 4 horas en comparación con la administración en ayunas.

Distribución

El trametinib se une a las proteínas plasmáticas humanas en un 97,4%. El volumen aparente de distribución (V_z) es de 214 l.

Eliminación

La vida media de eliminación estimada es de 3,9 a 4,8 días. La depuración aparente es de 4,9 l/h.

Metabolismo

El trametinib se metaboliza principalmente mediante desacetilación, sola o con monooxigenación, o en combinación con vías de biotransformación por glucuronidación *in vitro*. La desacetilación está mediada por las carboxilesterasas (a saber, carboxilesterasas 1b/c y 2) y quizá también por otras enzimas hidrolíticas.

Después de una dosis única de [^{14}C]-trametinib, aproximadamente el 50% de la radioactividad circulante está representada por el compuesto original. Sin embargo, según el análisis del perfil metabólico después de administraciones repetidas de trametinib, $\geq 75\%$ de las sustancias derivadas del fármaco en el plasma corresponden al compuesto original.

Excreción

Tras la administración oral de [¹⁴C]-trametinib, más del 80% de la radioactividad excretada se recuperó en las heces, mientras que menos del 20% de la radioactividad excretada se recuperó en la orina, con menos del 0,1% de la dosis excretada como sustancia original.

Poblaciones específicas

La edad (18 a 93 años), el sexo biológico, el peso corporal (36 a 170 kg) y la disfunción renal (FGe de 15 a 89 ml/min/1,73 m²) no tienen un efecto clínicamente significativo en la exposición al trametinib. No hay datos suficientes para evaluar las posibles diferencias en la exposición al trametinib en función de la raza o el origen étnico.

Pacientes pediátricos: La farmacocinética del trametinib en el glioma y otros tumores sólidos se evaluó en 244 pacientes de 1 a <18 años después de la administración de una dosis única o dosis múltiples. Los parámetros farmacocinéticos en pacientes de 1 a <18 años están dentro del intervalo de valores observados previamente en adultos a los que se les administró la misma dosis, en función del peso. Se observó que el peso (6 a 156 kg) tuvo un efecto estadísticamente significativo sobre la depuración del trametinib después de la administración oral en esta población.

Pacientes con disfunción hepática: La disfunción hepática (definida por las concentraciones de bilirrubina y AST) no tuvo un efecto significativo en la exposición al trametinib ni en la depuración aparente del fármaco en comparación con los pacientes con función hepática normal.

Estudios de interacciones farmacológicas

Efecto del dabrafenib sobre el trametinib: La coadministración de comprimidos de 2 mg de MEKINIST al día con dabrafenib no produjo cambios en el AUC del trametinib.

Efecto del trametinib sobre los sustratos del CYP: La administración concomitante de comprimidos de 2 mg de MEKINIST una vez al día con un sustrato sensible de la CYP3A4 no tuvo ningún efecto de interés clínico sobre el AUC y la C_{máx} del sustrato sensible de la CYP3A4.

Según los estudios *in vitro*, el trametinib es un inhibidor de la CYP2C8, pero no es inhibidor de la CYP1A2, la CYP2A6, la CYP2B6, la CYP2C9, la CYP2C19, ni la CYP2D6 a una concentración sistémica clínicamente pertinente.

Efecto de los transportadores sobre el trametinib: El trametinib es un sustrato de la glicoproteína P (gpP) y la bomba exportadora de sales biliares (BSEP). Es poco probable que la inhibición de la gpP dé lugar a un aumento clínicamente importante de las concentraciones de trametinib, ya que el trametinib presenta una alta permeabilidad por transporte pasivo y una elevada biodisponibilidad.

In vitro, el trametinib no es sustrato de la BCRP, el OATP1B1, el OATP1B3, el OATP2B1, el OCT1 ni de las proteínas MRP2 o MATE1.

Efecto del trametinib sobre los transportadores: Según los estudios *in vitro*, el trametinib no es un inhibidor de la gpP, la BCRP, la OATP1B3, la OAT1, la OAT3, la OCT2, la BSEP, la MRP2 ni la MATE1 con una concentración sistémica clínicamente pertinente.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fecundidad

No se han realizado estudios de carcinogenia con el trametinib. El trametinib no fue genotóxico en estudios de evaluación de mutaciones inversas en bacterias, ni en ensayos de aberraciones cromosómicas en células de mamíferos ni en ensayos de micronúcleos en la médula ósea de ratas.

El trametinib puede afectar la fecundidad en los seres humanos. En ratas hembra que recibieron trametinib durante un máximo de 13 semanas, se observaron aumentos de quistes foliculares y disminución de cuerpos lúteos con dosis $\geq 0,016$ mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces la exposición humana con la dosis recomendada para adultos basada en el AUC). En estudios de toxicidad en ratas y perros de una duración máxima de 13

semanas no se observaron efectos del tratamiento sobre los tejidos reproductores masculinos [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.3)].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Melanoma irresecable o metastásico con la mutación BRAF V600E o V600K

MEKINIST en monoterapia

Se evaluó la seguridad y eficacia de MEKINIST en un ensayo internacional, multicéntrico, aleatorizado (2:1), sin enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio METRIC; NCT01245062) en 322 pacientes con melanoma irresecable o metastásico con la mutación BRAF V600E o V600K. En el estudio METRIC, no se permitió que los pacientes tuvieran más de una pauta de quimioterapia previa para el cáncer avanzado o metastásico; no se permitió el tratamiento previo con un inhibidor de BRAF o de MEK. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente para recibir 2 mg de MEKINIST por vía oral una vez al día ($N = 214$) o quimioterapia ($N = 108$) que consistió en 1000 mg/m² de dacarbazina o 175 mg/m² de paclitaxel, ambos por vía intravenosa cada 3 semanas. El tratamiento continuó hasta la progresión tumoral o la aparición de toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó según el uso previo de quimioterapia para el cáncer avanzado o metastásico (sí frente a no) y la concentración de LDH (normal frente a mayor que el LSN). El tejido tumoral se evaluó para detectar mutaciones en BRAF en un centro de análisis centralizado mediante una prueba para ensayo clínico. También se analizaron retrospectivamente muestras tumorales de 289 pacientes (196 pacientes tratados con MEKINIST y 93 pacientes tratados con quimioterapia) mediante una prueba diagnóstica acompañante aprobada por la FDA, el ensayo THxID[®]-BRAF. El criterio de eficacia principal fue la supervivencia sin progresión (SSP).

La mediana de edad de los pacientes aleatorizados fue de 54 años, el 54% eran varones, más del 99% eran blancos y todos los pacientes tenían un estado funcional inicial en la escala ECOG de 0 o 1. La mayoría de los pacientes tenían cáncer metastásico (94%), en estadio M1c (64%), presentaban LDH elevada (36%), no tenían antecedentes de metástasis cerebral (97%) y no habían recibido quimioterapia previa para el cáncer avanzado o metastásico (66%). La distribución de las mutaciones BRAF V600 fue BRAF V600E (87%), V600K (12%) o ambas (menos del 1%). La mediana de la duración del seguimiento antes del inicio del tratamiento alternativo fue de 4,9 meses para los pacientes tratados con MEKINIST y de 3,1 meses para los pacientes tratados con quimioterapia. En el momento de la progresión tumoral, 51 (47%) pacientes pasaron del grupo de quimioterapia al de administración de MEKINIST.

El estudio METRIC demostró un aumento estadísticamente significativo de la SSP en los pacientes tratados con MEKINIST. En la Tabla 20 y la Figura 1 se resumen los resultados de la SSP.

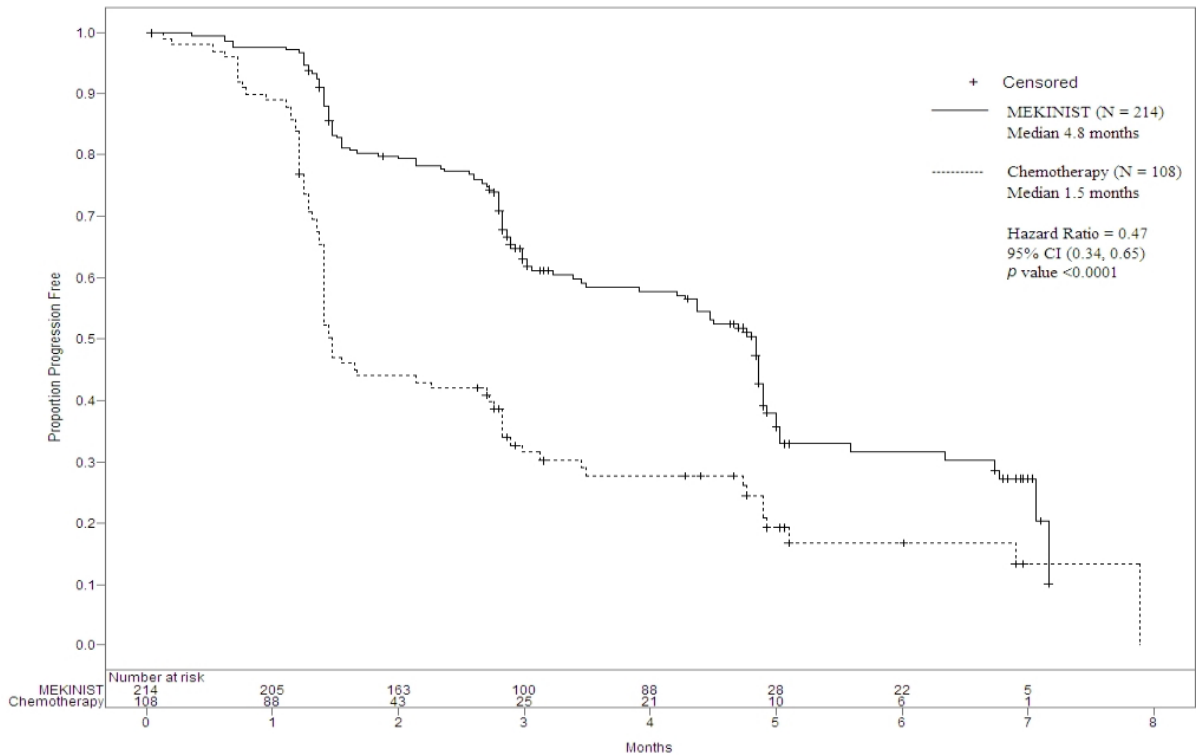
Tabla 16. Resultados de eficacia en el estudio METRIC

Criterios de valoración evaluados por el investigador	MEKINIST N = 214	Quimioterapia N = 108
Supervivencia sin progresión		
Número de eventos (%)	117 (55%)	77 (71%)
Progresión del cáncer	107 (50%)	70 (65%)
Muerte	10 (5%)	7 (6%)
Mediana, meses (IC del 95%)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
HR ^a (IC del 95%)	0,47 (0,34; 0,65)	
Valor de <i>p</i> (prueba del orden logarítmico)	<0,0001	
Respuestas tumorales confirmadas		
Tasa de respuesta global (IC del 95%)	22% (17%, 28%)	8% (4%, 15%)
Respuesta completa, <i>n</i> (%)	4 (2%)	0
Respuesta parcial, <i>n</i> (%)	43 (20%)	9 (8%)
Duración de la respuesta		
Mediana de la DR, meses (IC del 95%)	5,5 (4,1; 5,9)	NA (3,5; NA)

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

^aEstimador de Pike.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por el investigador (población IDT) en el estudio METRIC



En los análisis complementarios basados en la valoración del comité de evaluación radiológica independiente (IRRC), los resultados de la SSP concordaron con los del análisis principal de la eficacia.

MEKINIST con dabrafenib

Estudio COMBI-d

Se evaluó la seguridad y eficacia de MEKINIST administrado con dabrafenib en un ensayo internacional, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con tratamiento activo (estudio COMBI-d; NCT01584648). En el estudio COMBI-d se comparó la combinación de dabrafenib y MEKINIST con la coadministración de dabrafenib y placebo como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma cutáneo irresecable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV) con la mutación BRAF V600E o V600K. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente (1:1) para recibir 2 mg de MEKINIST una vez al día y 150 mg de dabrafenib dos veces al día, o bien, 150 mg de dabrafenib dos veces al día y un placebo equivalente. La aleatorización se estratificó según la concentración de LDH ($>$ LSN frente a $\leq$ LSN) y el subtipo de mutación de BRAF (V600E frente a V600K). El criterio de eficacia principal fue la SSP evaluada por el investigador según los criterios RECIST, versión 1.1, y los criterios de eficacia adicionales fueron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta global (TRG) confirmada.

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

El estudio COMBI-d demostró mejorías estadísticamente significativas en la SSP y la SG. En la Tabla 21 y la Figura 2 se resumen los resultados de eficacia.

Tabla 17. Resultados de eficacia en el estudio COMBI-d

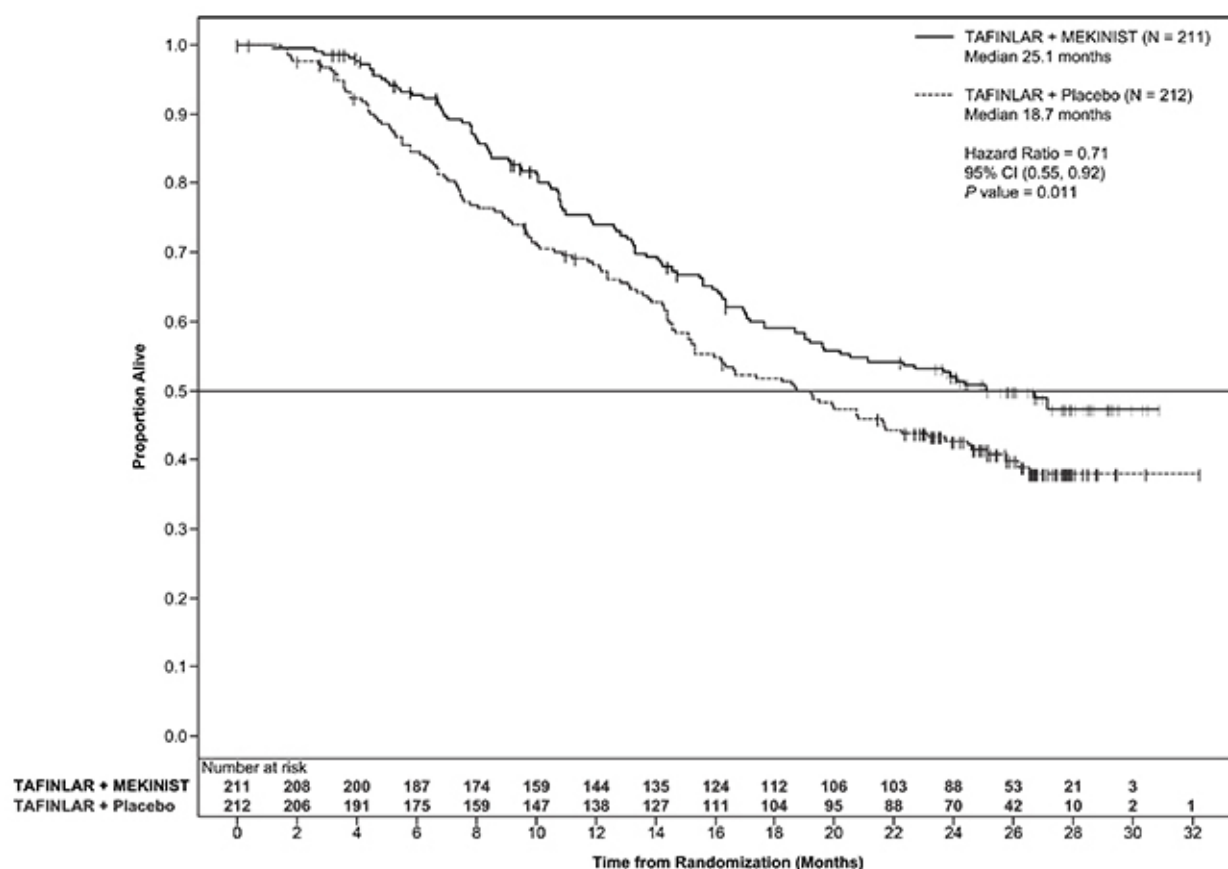
Criterio de valoración	MEKINIST y dabrafenib N = 211	Placebo y dabrafenib N = 212
Supervivencia sin progresión ^a		
Número de eventos (%)	102 (48%)	109 (51%)
Mediana, meses (IC del 95%)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)
HR (IC del 95%)	0,75 (0,57; 0,99)	
Valor de <i>p</i> ^b	0,035	
Supervivencia global		
Número de muertes (%)	99 (47%)	123 (58%)
Mediana, meses (IC del 95%)	25,1 (19,2; NA)	18,7 (15,2; 23,1)
HR (IC del 95%)	0,71 (0,55; 0,92)	
Valor de <i>p</i> ^b	0,01	
Tasa de respuesta global ^a		
TRG (IC del 95%)	66% (60%, 73%)	51% (44%, 58%)
Valor de <i>p</i>	<0,001	
Respuesta completa	10%	8%
Respuesta parcial	56%	42%
Mediana de la DR, meses (IC del 95%)	9,2 (7,4; NA)	10,2 (7,5; NA)

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

^aEl investigador evaluó la SSP y la TRG.

^bSegún la prueba del orden logarítmico estratificada.

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



Estudio COMBI-MB

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

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

La tasa de respuesta intracraneal fue del 50% (IC del 95%: 40, 60), con una tasa de respuesta completa del 4,1% y una tasa de respuesta parcial del 46%. La mediana de la duración de la respuesta intracraneal fue de 6,4 meses (intervalo: 1-31). De los pacientes con respuesta intracraneal, el 9% presentó cáncer estable o progresión del cáncer como mejor respuesta global.

14.2 Tratamiento adyuvante del melanoma con mutación BRAF V600E o V600K

Se evaluó la seguridad y eficacia de MEKINIST administrado con dabrafenib en un ensayo internacional, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo (COMBI-AD;

NCT01682083) en el que se incluyeron pacientes con melanoma en estadio III con mutaciones BRAF V600E o V600K, detectadas mediante el ensayo THxID®-BRAF, y afectación patológica de los ganglios linfáticos regionales. La inscripción en el estudio requirió la resección completa del melanoma con linfadenectomía completa en el lapso de las 12 semanas previas a la aleatorización. En el ensayo se excluyeron los pacientes con melanoma mucoso u ocular, metástasis irresecables en tránsito, cáncer con metástasis a distancia o tratamiento antineoplásico sistémico previo, incluida radioterapia. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente (1:1) para recibir 2 mg de MEKINIST una vez al día en combinación con 150 mg de dabrafenib dos veces al día o dos placebos durante un máximo de 1 año. La aleatorización se estratificó según el estado mutacional de *BRAF* (V600E o V600K) y el estadio (IIIA, IIIB o IIIC) según la American Joint Committee on Cancer (AJCC, 7.^a edición). El criterio de eficacia principal fue la supervivencia sin recaída (SSR), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recurrencia del cáncer (metástasis localizada, regional o a distancia), melanoma primario nuevo o muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero según la evaluación del investigador. Los pacientes se sometieron a estudios de imágenes para detectar la recurrencia tumoral cada 3 meses durante los dos primeros años y cada 6 meses a partir de entonces.

En el estudio COMBI-AD se aleatorizó a un total de 870 pacientes: 438 para recibir MEKINIST en combinación con dabrafenib y 432 para recibir placebo. La mediana de edad fue de 51 años (intervalo: 18-89), el 55% eran varones, el 99% blancos y el 91% tenía un estado funcional inicial en la escala ECOG de 0. Las características nosológicas fueron las siguientes: estadio IIIA (18%), estadio IIIB (41%), estadio IIIC (40%) y estadio desconocido (1%) según la AJCC; mutación BRAF V600E (91%), mutación BRAF V600K (9%); ganglios linfáticos macroscópicos (65%); y úlceras tumorales (41%). La mediana de la duración del seguimiento (tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el último contacto o la muerte) fue de 2,8 años.

En el estudio COMBI-AD se observó una mejoría estadísticamente significativa de la SSR en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de MEKINIST en combinación con dabrafenib, en comparación con los del grupo del placebo. En la Tabla 22 y la Figura 3 se resumen los resultados de eficacia.

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

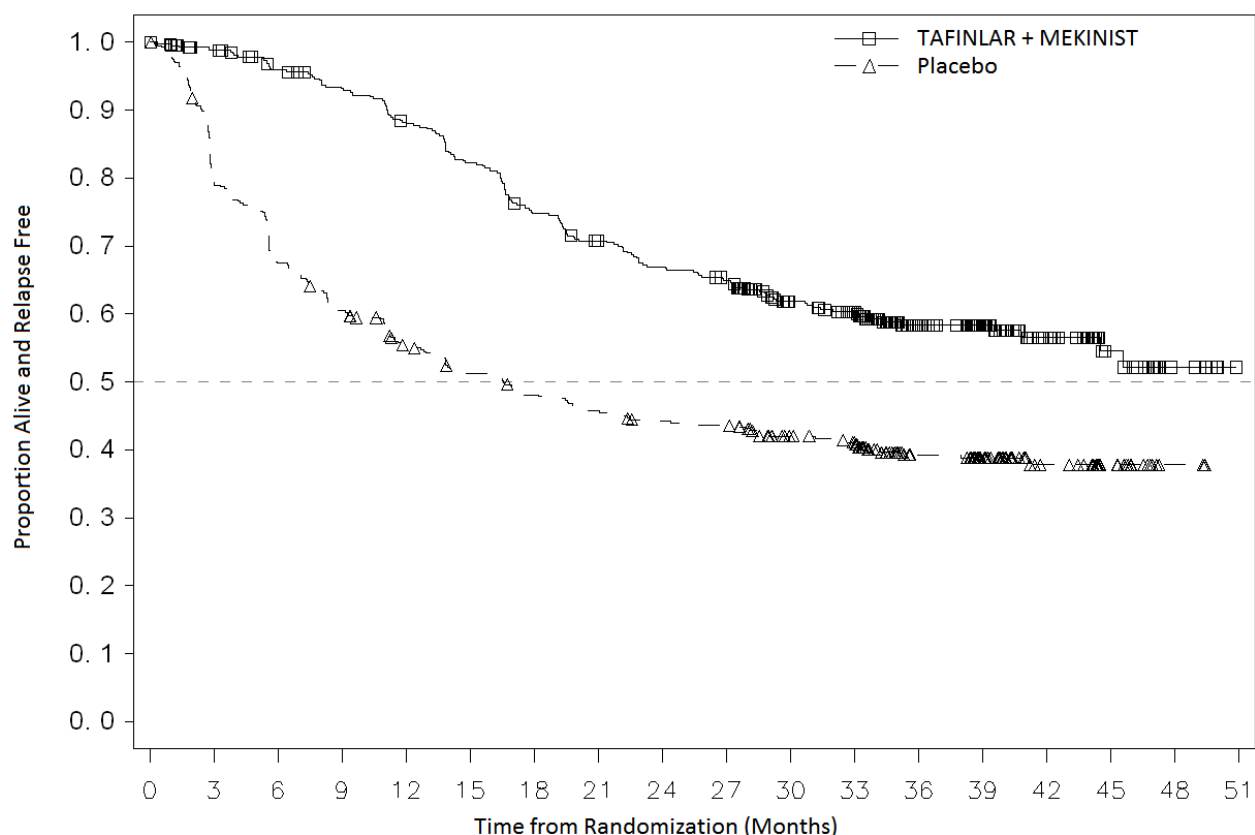
Criterio de valoración	MEKINIST y dabrafenib N = 438	Placebo N = 432
Supervivencia sin recaída		
Número de eventos (%)	166 (38)	248 (57)
Mediana, meses (IC del 95%)	NE (44,5; NE)	16,6 (12,7; 22,1)
HR (IC del 95%) ^a	0,47 (0,39; 0,58)	
Valor de <i>p</i> ^b	<0,0001	

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

^aEstimador de Pike obtenido de la prueba del orden logarítmico estratificada.

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

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin recaída en el estudio COMBI-AD, en el tratamiento adyuvante del melanoma



Subjects at Risk

TAFINLAR + MEKINIST	438	411	392	377	355	330	299	279	263	253	202	187	116	83	52	23	7	0
Placebo	432	335	280	250	219	199	185	176	168	166	141	132	87	62	33	16	3	0

14.3 Cáncer pulmonar no microcítico metastásico con la mutación BRAF V600E

Se evaluó la seguridad y eficacia del dabrafenib en monoterapia o administrado con MEKINIST en un ensayo multicéntrico con tres cohortes, no aleatorizado, sin enmascaramiento y con estimación de la actividad (estudio BR113928; NCT01336634). Los criterios de selección clave fueron el CPNM metastásico con la mutación BRAF V600E confirmado localmente, la ausencia de exposición previa a un inhibidor de BRAF o MEK, y la ausencia de la mutación en el EGFR o transposición de la ALK (a menos que los pacientes hubieran presentado progresión con un tratamiento previo con un inhibidor de tirosina-cinasas). Los pacientes incluidos en las cohortes A y B debían haber recibido al menos una pauta de quimioterapia previa con platino con progresión demostrada del cáncer, pero no más de tres pautas sistémicas previas. Los pacientes de la cohorte C no podían haber recibido tratamiento sistémico previo para el cáncer metastásico. Los pacientes de la cohorte A recibieron 150 mg de dabrafenib dos veces al día. Los pacientes de las cohortes B y C recibieron 2 mg de MEKINIST una vez al día y 150 mg de dabrafenib dos veces al día. El criterio de eficacia principal fue la TRG según los criterios RECIST, versión 1.1, valorado por el comité de evaluación independiente (IRC), y la duración de la respuesta.

Participaron en total 171 pacientes, de los que 78 pacientes fueron incluidos en la cohorte A, 57 pacientes en la cohorte B y 36 pacientes en la cohorte C. Las características de la población eran las siguientes: mediana de edad de 66 años; 48% varones; 81% blancos, 14% asiáticos, 3% negros y 2% hispanos; el 60% eran exfumadores, el 32% nunca había fumado y el 8% eran fumadores activos; el 27% tenía un estado funcional en la escala ECOG de 0, el 63% un estado funcional en la escala ECOG de 1 y el 11% un estado funcional en la escala ECOG de 2; el 99% presentaba cáncer metastásico, de los cuales el 6% tenía metástasis cerebral al inicio y el 14% metástasis hepática al inicio; el 11% había recibido tratamiento antineoplásico sistémico como tratamiento adyuvante, el 58% de los 135 pacientes tratados previamente solo tenía una línea de tratamiento

sistémico previo para el cáncer metastásico; el 98% presentaba cáncer no epidermoide según el análisis histológico.

En la Tabla 19 se resumen los resultados de eficacia.

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

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

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

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

En un análisis de subgrupos de pacientes con CPNM con la mutación BRAF V600E confirmada de forma retrospectiva mediante un análisis centralizado con la prueba Oncomine™ Dx Target Test, los resultados de la TRG fueron similares a los presentados en la Tabla 16.

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

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

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

En la Tabla 20 se resumen los resultados de eficacia.

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

Población de la cohorte con CAT	<i>N</i> = 36
Tasa de respuesta global	
TRG (IC del 95%)	53% (35,5%, 69,6%)
Respuesta completa	6%
Respuesta parcial	47%
Duración de la respuesta	
Mediana de la DR, meses (IC del 95%)	13,6 (3,8; NE)
% con DR ≥6 meses	68%
% con DR ≥12 meses	53%

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

14.5 Ausencia de actividad clínica en el melanoma metastásico tras el tratamiento con un inhibidor de BRAF

Se evaluó la actividad clínica de MEKINIST en monoterapia en un ensayo internacional, multicéntrico y con un solo grupo en el que participaron 40 pacientes con melanoma irresecable o metastásico con la mutación BRAF V600E o V600K que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Todos los pacientes recibieron una dosis de 2 mg de MEKINIST por vía oral una vez al día hasta la progresión tumoral o la aparición de toxicidad inaceptable.

La mediana de edad fue de 58 años, el 63% eran varones, todos eran blancos, el 98% tenía un estado funcional inicial en la escala ECOG de 0 o 1, y la distribución de las mutaciones BRAF V600 era V600E (83%), V600K (10%) y los demás pacientes tenían múltiples mutaciones V600 (5%) o un estado mutacional desconocido (2%). Ningún paciente logró una respuesta parcial o completa confirmada según la determinación de los investigadores clínicos.

14.6 Tumores sólidos irresecables o metastásicos con la mutación BRAF V600E

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

Estudios BRF117019 y NCI-MATCH

El estudio BRF117019 (NCT02034110) [véase Estudios clínicos (14.5)] es un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, sin enmascaramiento y con múltiples cohortes en pacientes adultos con tumores de interés con la mutación BRAF V600E, que incluyen glioma de alto grado (GAG) ($n = 45$), cáncer de las vías biliares (CVB) ($n = 43$), glioma de bajo grado (GBG) ($n = 13$), adenocarcinoma de intestino delgado (AID) ($n = 3$), tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) ($n = 1$) y cáncer anaplásico de tiroides [véase Estudios clínicos (14.5)]. Se incluyeron pacientes basándose en las evaluaciones locales de la presencia o no de la mutación BRAF V600E; un laboratorio centralizado confirmó la existencia de la mutación BRAF V600E en 93 de 105 pacientes.

El grupo H (EAY131-H) del estudio NCI-MATCH (NCT02465060) es un ensayo sin enmascaramiento y con un solo grupo en el que participaron pacientes con una mutación BRAF V600E. Se excluyeron los pacientes con melanoma, cáncer de tiroides o cáncer colorrectal. El estado mutacional de *BRAF* para la inclusión se determinó mediante pruebas de laboratorio centralizadas o locales. El estudio incluyó a pacientes adultos con tumores sólidos, incluidos tumores gastrointestinales ($n = 14$), tumores pulmonares ($n = 7$), tumores ginecológicos o peritoneales ($n = 6$), tumores del SNC ($n = 4$) y ameloblastoma de mandíbula ($n = 1$).

Entre los 131 pacientes incluidos en los estudios BRF117019 y NCI-MATCH con los tipos de tumores que se muestran en la Tabla 21, las características iniciales fueron: mediana de edad de 51 años, con un 20% de mayores de 65 años; 56% mujeres; 85% blancos, 9% asiáticos, 3% negros y 3% de otras razas; y 37% con un estado funcional de 0, 56% con un estado funcional de 1 y 6% con un estado funcional de 2 en la escala ECOG. De los 131 pacientes, el 90% había recibido tratamiento sistémico previo.

En la Tabla 21 se resumen los resultados de eficacia en los pacientes con tumores sólidos.

Tabla 21. Resultados de eficacia basados en la evaluación independiente del estudio BRF117019 y del grupo H del estudio NCI-MATCH

Tipo de tumor ^a	N	Tasa de respuesta objetiva		Duración de la respuesta
		%	IC del 95%	Intervalo (meses)
Cáncer de las vías biliares ^b	48	46	(31; 61)	1,8 ^d ; 40 ^d

Tipo de tumor ^a	N	Tasa de respuesta objetiva		Duración de la respuesta
		%	IC del 95%	Intervalo (meses)
Glioma de alto grado ^c	48	33	(20; 48)	3,9; 44
Glioblastoma	32	25	(12; 43)	3,9; 27
Xantastrocitoma pleomórfico anaplásico	6	67	(22; 96)	6; 43
Astrocitoma anaplásico	5	20	(0,5; 72)	15
Astroblastoma	2	100	(16; 100)	15; 23 ^d
Indiferenciado	1	RP	(2,5; 100)	6
Ganglioglioma anaplásico	1	0	NA	NA
Oligodendroglioma anaplásico	1	0	NA	NA
Glioma de bajo grado	14	50	(23; 77)	6; 29 ^d
Astrocitoma	4	50	(7; 93)	7; 23
Ganglioglioma	4	50	(7; 93)	6; 13
Xantastrocitoma pleomórfico	2	50	(1,3; 99)	6
Astrocitoma pilocítico	2	0	NA	NA
Papiloma de plexo coroideo	1	RP	(2,5; 100)	29 ^d
Gangliocitoma/ganglioglioma	1	RP	(2,5; 100)	18 ^d
Carcinoma de ovario seroso de bajo grado	5	80	(28; 100)	12; 42 ^d
Adenocarcinoma de intestino delgado	4	50	(7; 93)	7; 8
Adenocarcinoma de páncreas	3	0	NA	NA
Carcinoma ductal/adenoendocrino mixto	2	0	NA	NA
Carcinoma neuroendocrino de colon	2	0	NA	NA
Ameloblastoma de mandíbula	1	RP	(2,5; 100)	30
Carcinoma microcítico-epidermoide combinado de pulmón	1	RP	(2,5; 100)	5
Adenocarcinoma mucinoso-papilar seroso de peritoneo	1	RP	(2,5; 100)	8
Adenocarcinoma de ano	1	0	NA	NA
Tumor del estroma gastrointestinal	1	0	NA	NA

Abreviaciones: RP: respuesta parcial.

^aSe excluye el CPNM ($n = 6$) y el CAT ($n = 36$) (tipos de tumores aprobados previamente para MEKINIST en combinación con dabrafenib).

^bMediana de la DR de 9,8 meses (IC del 95%: 5,3; 20,4).

^cMediana de la DR de 13,6 meses (IC del 95%: 5,5; 26,7).

^dDenota una DR con censura estadística por la derecha.

Estudio CTMT212X2101 (X2101)

El estudio X2101 (NCT02124772) fue un ensayo multicéntrico, sin enmascaramiento y con múltiples cohortes, en pacientes pediátricos con tumores sólidos resistentes al tratamiento o recurrentes. La parte C consistió en un aumento escalonado de la dosis de MEKINIST en combinación con dabrafenib en pacientes con una mutación BRAF V600E. La parte D fue una fase de administración ampliada de la dosis en las cohortes de MEKINIST en combinación con dabrafenib en pacientes con GBG y una mutación BRAF V600E. El criterio de eficacia principal fue la TRG valorada por el comité de evaluación independiente según los criterios RANO.

Se evaluó la eficacia de MEKINIST en combinación con dabrafenib en 48 pacientes pediátricos, incluidos 34 pacientes con GBG y 2 pacientes con GAG.

En los pacientes con GBG y GAG con la mutación BRAF V600E de las partes C y D, la mediana de edad fue de 10 años (intervalo: 1-17); el 50% eran varones, el 75% eran blancos, el 8% asiáticos y el 3% negros; y el 58% tenía un estado funcional de Karnofsky/Lansky de 100. Los tratamientos antineoplásicos previos incluyeron cirugía (83%), radioterapia externa (2,8%) y tratamiento sistémico (92%). La TRG fue del 25% (IC del 95%: 12%; 42%). Para los 9 pacientes con respuesta, la DR fue ≥ 6 meses en el 78% de los pacientes y ≥ 24 meses en el 44% de los pacientes.

Estudio CDRB436G2201 (G2201): cohorte con glioma de alto grado

El estudio G2201 (NCT02684058) fue un ensayo de fase II, multicéntrico, aleatorizado y sin enmascaramiento para evaluar el dabrafenib y el trametinib en pacientes pediátricos con glioma de bajo grado (GBG) con la mutación BRAF V600E que no habían recibido quimioterapia previa y en pacientes con GAG con la mutación BRAF V600E en recaída o que presentaban progresión. Los pacientes con GAG se incluyeron en una cohorte de un solo grupo. El criterio de eficacia principal en la cohorte de GAG fue la TRG valorada por el comité de evaluación independiente según los criterios RANO de 2010.

Se evaluó la eficacia de MEKINIST en combinación con dabrafenib en 41 pacientes pediátricos con GAG en recaída o que presentaban progresión.

En los pacientes con GAG con la mutación BRAF V600E incluidos en la cohorte de GAG, la mediana de edad fue de 13 años (intervalo: 2-17); el 56% eran mujeres, el 61% eran blancos, el 27% asiáticos y el 2,4% negros, y el 37% tenía un estado funcional de Karnofsky/Lansky de 100. Los tratamientos antineoplásicos previos incluyeron cirugía (98%), radioterapia (90%) y quimioterapia (81%). La TRG fue del 56% (IC del 95%: 40; 72). No se alcanzó la mediana de la DR (IC del 95%: 9,2; NE). De los 23 pacientes con respuesta en la cohorte de GAG, la DR fue ≥ 6 meses para el 78% de los pacientes, ≥ 12 meses para el 48% de los pacientes y ≥ 24 meses para el 22% de los pacientes.

15 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Comprimidos de MEKINIST:

Comprimidos de 0,5 mg: comprimidos recubiertos de color amarillo, biconvexos, con forma ovalada modificada, impresos en relieve hundido con «GS» en una cara y «TFC» en la cara opuesta; están disponibles en frascos de 30 unidades (NDC 0078-0666-15).

Comprimidos de 0,5 mg: comprimidos recubiertos de color amarillo, biconvexos, con forma ovaloide, sin ranurar, con bordes biselados, impresos en relieve hundido con el logotipo de Novartis en una cara y «TT» en la cara opuesta; están disponibles en frascos de 30 unidades (NDC 0078-1105-15).

Comprimidos de 2 mg: comprimidos recubiertos de color rosa, redondos, biconvexos, impresos en relieve hundido con «GS» en una cara y «HMJ» en la cara opuesta; están disponibles en frascos de 30 unidades (NDC 0078-0668-15).

Comprimidos de 2 mg: comprimidos recubiertos de color rosa, redondos, biconvexos, sin ranurar, con bordes biselados, impresos en relieve hundido con el logotipo de Novartis en una cara y «LL» en la cara opuesta; están disponibles en frascos de 30 unidades (NDC 0078-1112-15).

Conservar refrigerado a entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). Dispensar en el frasco original. No retirar el desecante. Proteger de la humedad y de la luz. No colocar la medicación en pastilleros.

16 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el prospecto para el paciente (información para el paciente).

Nuevas neoplasias malignas primarias cutáneas y no cutáneas

Explique a los pacientes que MEKINIST administrado con dabrafenib puede conllevar la aparición de nuevas neoplasias malignas cutáneas y no cutáneas primarias. Recomiende a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente ante cualquier lesión nueva, cambio en las lesiones existentes en la piel, o si aparecen otros signos y síntomas de neoplasias malignas [*véase Advertencias y precauciones (5.1)*].

Hemorragia

Informe a los pacientes que MEKINIST administrado con dabrafenib aumenta el riesgo de hemorragia intracraneal y gastrointestinal. Recomiende a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional sanitario para que busquen atención médica inmediata ante la presencia de signos o síntomas de sangrado o hemorragia inusuales [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Colitis y perforación gastrointestinal

Comunique a los pacientes que MEKINIST puede causar colitis y perforación gastrointestinal y que se pongan en contacto con su profesional sanitario ante la presencia de signos o síntomas de colitis o perforación gastrointestinal [véase *Advertencias y precauciones* (5.3)].

Eventos tromboembólicos venosos

Explique a los pacientes que MEKINIST administrado con dabrafenib aumenta los riesgos de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Aconseje a los pacientes que soliciten inmediatamente atención médica ante cualquier aparición repentina de dificultad respiratoria, dolor en las piernas o hinchazón [véase *Advertencias y precauciones* (5.4)].

Miocardopatía

Advierta a los pacientes de que MEKINIST puede causar miocardopatía y que deben notificar inmediatamente a su profesional sanitario cualquier signo o síntoma de insuficiencia cardíaca [véase *Advertencias y precauciones* (5.5)].

Toxicidades oculares

Informe a los pacientes que MEKINIST puede causar trastornos visuales severos que pueden provocar ceguera y que deben ponerse en contacto con su profesional sanitario si presentan algún cambio en su visión [véase *Advertencias y precauciones* (5.6)].

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Explique a los pacientes que MEKINIST puede causar enfermedad pulmonar intersticial (o neumonitis). Recomiende a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional sanitario lo antes posible si presentan signos tales como tos o disnea [véase *Advertencias y precauciones* (5.7)].

Reacciones febriles graves

Comunique a los pacientes que MEKINIST administrado con dabrafenib puede causar reacciones febriles graves. Indique a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional sanitario si presentan fiebre durante el tratamiento con MEKINIST y dabrafenib [véase *Advertencias y precauciones* (5.8)].

Toxicidades cutáneas graves

Informe a los pacientes de que MEKINIST puede causar toxicidades cutáneas graves que pueden requerir hospitalización, y que deben ponerse en contacto con su profesional sanitario ante erupciones progresivas o intolerables. Recomiende a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional sanitario inmediatamente si presentan signos y síntomas de una reacción cutánea severa [véase *Advertencias y precauciones* (5.9)].

Hipertensión

Explique a los pacientes que MEKINIST puede causar hipertensión y que deben controlarse la tensión arterial y ponerse en contacto con su profesional sanitario si presentan síntomas de hipertensión, como cefalea severa, visión borrosa o mareo [véase *Reacciones adversas* (6.1)].

Diarrea

Comunique a los pacientes que MEKINIST suele causar diarrea, que en algunos casos puede ser severa. Informe a los pacientes sobre la necesidad de ponerse en contacto con su profesional sanitario si se produce diarrea severa durante el tratamiento [véase *Reacciones adversas* (6.1)].

Toxicidad embriofoetal

- Advierta a las embarazadas y a los varones con capacidad de procrear sobre el riesgo potencial para el feto [*véase Advertencias y precauciones (5.13), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].
- Recomiende a las mujeres que se pongan en contacto con su profesional sanitario ante una confirmación o sospecha de embarazo.
- Explique a las mujeres con capacidad de procrear que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MEKINIST y durante los 4 meses posteriores a la última dosis.
- Asesore a los pacientes varones con parejas femeninas con capacidad de procrear sobre el uso de preservativos durante el tratamiento con MEKINIST y durante los 4 meses posteriores a la última dosis.

Lactancia

Explique a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con MEKINIST y durante los 4 meses posteriores a la última dosis [*véase Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Esterilidad

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

Administración

Indique a los pacientes que MEKINIST debe tomarse al menos 1 hora antes o al menos 2 horas después de una comida [*véase Posología y administración (2.3)*].

El ensayo THxID[®] BRAF es una marca registrada de bioMérieux.

Oncomine[™] Dx Target Test es una marca comercial de Life Technologies Corporation, parte de Thermo Fisher Scientific Inc.

Titular: Novartis Pharma AG.

Fecha de vigencia: Julio 2024.

Corresponde a la versión de USPI de FDA para el Core Labeling Package 2023-PSB/GLC-1381-s con fecha 13-nov-2023.

Información para el paciente

MEKINIST® (MEK-in-ist) (trametinib) Comprimidos

Información importante: Si el profesional sanitario le receta MEKINIST para que lo tome o administre junto con dabrafenib, lea también la guía del medicamento que viene con el dabrafenib.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre MEKINIST?

MEKINIST puede producir efectos secundarios graves, por ejemplo:

Riesgo de nuevos cánceres de piel. MEKINIST, cuando se utiliza con dabrafenib, puede causar cánceres de piel, denominados carcinoma epidermoide cutáneo, queratoacantoma, carcinoma basocelular o melanoma.

Hable con el profesional sanitario sobre el riesgo de estos cánceres.

Revísese la piel y comuníquelo de inmediato al profesional sanitario cualquier cambio que observe en la piel, como:

- Una verruga nueva.
- Dolor en la piel o abultamiento rojizo que sangra o no se cura.
- Cambio del tamaño o color de un lunar.

El profesional sanitario debe revisarle la piel antes de comenzar el tratamiento con MEKINIST y dabrafenib, cada 2 meses durante el tratamiento con MEKINIST y dabrafenib, y durante un máximo de 6 meses después de dejar de tomar MEKINIST y dabrafenib para detectar cualquier cáncer de piel nuevo.

El profesional sanitario también debe comprobar si hay algún otro cáncer que no sea en la piel. Informe al profesional sanitario si aparecen síntomas nuevos durante el tratamiento con MEKINIST y dabrafenib.

En «¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de MEKINIST?» encontrará más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es MEKINIST?

MEKINIST es un medicamento de venta con receta que se utiliza:

- solo o en combinación con un medicamento llamado dabrafenib para tratar un tipo de cáncer de piel que se conoce como melanoma:
 - que se ha diseminado a otras partes del cuerpo o que no puede extirparse mediante cirugía, **y**
 - que tiene un cierto tipo de gen «*BRAF*» anormal.
- en combinación con dabrafenib, para ayudar a prevenir que el melanoma que tiene un cierto tipo de gen «*BRAF*» anormal reaparezca después de que el cáncer se haya extirpado mediante cirugía.

MEKINIST no debe utilizarse para tratar a personas que ya han recibido un inhibidor de BRAF para el tratamiento del melanoma y que no ha funcionado o que ha dejado de funcionar.

- en combinación con dabrafenib para tratar un tipo de cáncer de pulmón llamado carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM):
 - que se ha diseminado a otras partes del cuerpo, **y**
 - que tiene un cierto tipo de gen «*BRAF*» anormal.
- en combinación con dabrafenib para tratar un tipo de cáncer de tiroides denominado cáncer anaplásico de tiroides (CAT):
 - que se ha diseminado a otras partes del cuerpo y para el cual usted no tiene opciones de tratamiento satisfactorias, **y**
 - que tiene un cierto tipo de gen «*BRAF*» anormal.
- en combinación con dabrafenib para tratar tumores sólidos en adultos y niños mayores de 1 año:
 - que no pueden extirparse mediante cirugía o se han diseminado a otras partes del cuerpo y han empeorado (avanzado), y para los cuales usted no tiene opciones de tratamiento satisfactorias, **y**
 - que tienen un cierto tipo de gen «*BRAF*» anormal.

MEKINIST no debe utilizarse en el tratamiento de personas con cáncer colorrectal.

El profesional sanitario le realizará una prueba para asegurarse de que MEKINIST sea adecuado para usted.

Se desconoce si MEKINIST utilizado en combinación con dabrafenib es seguro y eficaz en niños menores de 1 año.

Se desconoce si MEKINIST en monoterapia es seguro y eficaz en niños.

Antes de tomar o administrar MEKINIST, informe al profesional sanitario sobre todas sus afecciones, lo que incluye si usted:

- Ha tenido problemas hemorrágicos o coágulos de sangre.
- Tiene problemas de estómago.
- Tiene inflamación del colon.
- Tiene problemas cardíacos.
- Tiene problemas oculares.
- Tiene problemas pulmonares o respiratorios.
- Tiene tensión arterial alta (hipertensión).
- Tiene problemas de hígado o riñón.
- Tiene diabetes.
- Está embarazada o tiene intención de quedar embarazada. MEKINIST puede causar daños al feto.

Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- El profesional sanitario le hará una prueba para ver si está embarazada antes de comenzar el tratamiento con MEKINIST.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MEKINIST y durante los 4 meses posteriores a la última dosis de MEKINIST.
- Hable con el profesional sanitario acerca de los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted durante este tiempo.
- Informe de inmediato al profesional sanitario si queda embarazada o cree que pudiera estarlo durante el tratamiento con MEKINIST.

Varones (incluidos los que se han realizado una vasectomía) con una pareja femenina que puede quedar embarazada:

- Utilice preservativos durante las relaciones sexuales mientras recibe el tratamiento con MEKINIST y durante al menos los 4 meses posteriores a la última dosis de MEKINIST.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si MEKINIST pasa a la leche materna.
 - No amamante durante el tratamiento ni durante los 4 meses posteriores a la última dosis de MEKINIST. Hable con el profesional sanitario acerca de la mejor manera de alimentar a su bebé durante este tiempo.

Informe al profesional sanitario acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios.

Conozca los medicamentos que toma. Lleve una lista de todos ellos para mostrarle al profesional sanitario y al farmacéutico cuando reciba un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar o administrar MEKINIST?

- Tome o administre MEKINIST exactamente como se lo ha indicado el profesional sanitario. No cambie la dosis ni deje de tomar MEKINIST a menos que se lo indique el profesional sanitario.
- El profesional sanitario puede cambiarle la dosis de MEKINIST, interrumpir temporalmente o suspender definitivamente el tratamiento con MEKINIST si usted tiene ciertos efectos secundarios.
- Si olvida una dosis de MEKINIST, tómela o adminístrela tan pronto como se acuerde. **No tome ni administre una dosis omitida de MEKINIST si faltan menos de 12 horas para la siguiente dosis programada.** Simplemente omita la dosis olvidada y tome o administre la siguiente dosis de MEKINIST a la hora habitual.
- Si se producen vómitos después de tomar o administrar una dosis de MEKINIST, no tome ni administre una dosis adicional. Tome o administre la siguiente dosis de MEKINIST a la hora habitual.

Comprimidos de MEKINIST:

- Tome MEKINIST una vez al día, a la misma hora cada día, aproximadamente cada 24 horas.
- Tome MEKINIST al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida.
- Tome los comprimidos de MEKINIST enteros. No triture ni rompa los comprimidos de MEKINIST.
- Si se le recetan comprimidos de MEKINIST a su hijo mayor de 6 años, el profesional sanitario de su hijo ajustará la dosis a medida que su hijo crezca.
- Informe al profesional sanitario si usted o su hijo no pueden tragar los comprimidos de MEKINIST enteros.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de MEKINIST?

MEKINIST puede producir efectos secundarios graves, por ejemplo:

- Véase «¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre MEKINIST?»
- **Problemas hemorrágicos.** MEKINIST puede causar problemas hemorrágicos graves, especialmente en el cerebro o el estómago, que pueden provocar la muerte. Llame al profesional sanitario y solicite ayuda médica de inmediato si tiene cualquier signo de hemorragia, como:
 - Dolor de cabeza, mareo o sensación de debilidad
 - Expectoración con sangre o coágulos
 - Vómitos con sangre o que parecen «posos de café»
 - Heces rojas o negras que parecen brea
- **Inflamación de los intestinos, o desgarro (perforación) del estómago o los intestinos.** MEKINIST puede causar inflamación de los intestinos o desgarros del estómago o los intestinos que pueden provocar la muerte. Informe de inmediato al profesional sanitario si tiene alguno de los siguientes síntomas:
 - Hemorragia. Véase «**Problemas hemorrágicos**» más arriba.
 - Diarrea (heces sueltas) o más deposiciones que las habituales
 - Dolor o sensibilidad en la zona del estómago (abdomen)
 - Fiebre
 - Náuseas
- **Coágulos de sangre.** MEKINIST puede producir coágulos de sangre en los brazos o las piernas, que pueden desplazarse hasta los pulmones y provocar la muerte. Obtenga ayuda médica de inmediato si tiene los siguientes síntomas:
 - Dolor en el pecho
 - Falta súbita de aliento o dificultad para respirar
 - Dolor en las piernas con o sin hinchazón
 - Hinchazón de brazos o piernas
 - Friealdad y palidez en un brazo o una pierna
- **Problemas cardíacos,** incluida insuficiencia cardíaca. El profesional sanitario deberá comprobar el funcionamiento del corazón antes de que empiece a utilizar MEKINIST y durante el tratamiento. Llame de inmediato al profesional sanitario si tiene cualquiera de los siguientes signos y síntomas de un problema cardíaco:
 - Sensación de que el corazón late muy deprisa, se acelera o tiene palpitaciones
 - Falta de aliento
 - Hinchazón de tobillos y pies
 - Sensación de mareo
- **Problemas oculares.** MEKINIST puede causar problemas oculares severos que pueden provocar ceguera. Llame de inmediato al profesional sanitario si presenta estos síntomas de problemas oculares:
 - Visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la visión
 - Ver puntos de colores
 - Halo (ver un contorno borroso alrededor de los objetos)
 - Dolor, hinchazón o enrojecimiento de los ojos
- **Problemas pulmonares o respiratorios.** MEKINIST puede causar problemas pulmonares o respiratorios. Informe al profesional sanitario si tiene cualquier síntoma de problemas pulmonares o respiratorios bien nuevo o que empeore, por ejemplo:
 - Falta de aliento
 - Tos
- **Fiebre.** La fiebre es frecuente durante el tratamiento con MEKINIST y dabrafenib, pero también puede ser grave. Cuando se toma MEKINIST con dabrafenib, la fiebre puede aparecer con más frecuencia o puede ser más severa. En algunos casos, la fiebre puede estar acompañada de escalofríos o temblores, demasiada pérdida de líquidos (deshidratación), tensión arterial baja, mareo o problemas de riñón.

Llame de inmediato al profesional sanitario si tiene fiebre durante el tratamiento con MEKINIST.

El profesional sanitario puede interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento o cambiar la dosis de MEKINIST con dabrafenib si tiene fiebre. El profesional sanitario le indicará el tratamiento necesario para la fiebre y cualquier signo o síntoma de infección, y debe comprobar el funcionamiento de sus riñones mientras tiene fiebre severa y después de haberla tenido.

- **Reacciones cutáneas graves.** La erupción cutánea es un efecto secundario frecuente de MEKINIST. MEKINIST también puede causar otras reacciones cutáneas. En algunos casos, estas erupciones y otras reacciones cutáneas pueden ser severas o graves, y pueden necesitar tratamiento en un hospital o provocar la muerte. Informe al profesional sanitario si presenta una erupción cutánea o acné que le moleste o empeore.

Informe de inmediato al profesional sanitario si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de una reacción cutánea severa, como:

- Ampollas o descamación de la piel
- Ampollas en los labios, o alrededor de la boca o los ojos
- Llagas en la boca
- Fiebre alta o síntomas seudogripales
- Aumento del tamaño de los ganglios linfáticos
- **Aumento del azúcar en sangre (hiperglucemia).** Algunas personas pueden tener niveles elevados de azúcar en sangre o un empeoramiento de la diabetes durante el tratamiento con MEKINIST y dabrafenib. Si es diabético, el profesional sanitario debe controlar rigurosamente sus niveles de azúcar en sangre durante el tratamiento con MEKINIST y dabrafenib. Es posible que tenga que cambiar el medicamento para la diabetes. Informe al profesional sanitario si tiene alguno de los siguientes síntomas de hiperglucemia severa:
 - Aumento de la sed
 - Orinar con más frecuencia de lo normal o mucha producción de orina
- **Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH).** MEKINIST cuando se toma o administra con dabrafenib puede aumentar el riesgo de un tipo de hiperactividad del sistema inmunitario (linfohistiocitosis hemofagocítica) que puede causar fiebre, inflamación de las glándulas, hematomas o erupción cutánea. Si experimenta una combinación de estos síntomas, llame de inmediato al profesional sanitario que le atiende.

Los efectos secundarios más frecuentes de MEKINIST cuando se toma solo incluyen:

- Erupción
- Diarrea. Llame al profesional sanitario si tiene diarrea severa.
- Hinchazón de la cara, los brazos o las piernas

Los efectos secundarios más frecuentes de MEKINIST cuando se toma con dabrafenib en personas con melanoma que se ha diseminado a otras partes del cuerpo o que no se puede extirpar mediante cirugía incluyen:

- | | |
|---------------|--|
| • Fiebre | • Diarrea |
| • Erupción | • Vómitos |
| • Náuseas | • Tensión arterial alta (hipertensión) |
| • Escalofríos | • Hinchazón de la cara, los brazos o las piernas |

Los efectos secundarios más frecuentes de MEKINIST cuando se toma con dabrafenib para ayudar a prevenir que el melanoma reaparezca después de que el cáncer se haya extirpado mediante cirugía incluyen:

- | | |
|-------------------|-----------------------|
| • Fiebre | • Escalofríos |
| • Cansancio | • Diarrea |
| • Náuseas | • Vómitos |
| • Dolor de cabeza | • Dolores articulares |
| • Erupción | • Dolores musculares |

Los efectos secundarios más frecuentes de MEKINIST cuando se toma con dabrafenib en personas con cáncer pulmonar no microcítico incluyen:

- | | |
|---------------------------|--|
| • Fiebre | • Erupción |
| • Cansancio | • Hinchazón de la cara, los brazos y las piernas |
| • Náuseas | • Escalofríos |
| • Vómitos | • Hemorragia |
| • Diarrea | • Tos |
| • Piel seca | • Falta de aliento |
| • Disminución del apetito | |

Los efectos secundarios más frecuentes de MEKINIST cuando se toma con dabrafenib en adultos con tumores sólidos que no pueden extirparse mediante cirugía o que se han diseminado a otras partes del cuerpo incluyen:

- | | |
|-------------|-----------------|
| • Fiebre | • Hemorragia |
| • Cansancio | • Tos |
| • Náuseas | • Vómitos |
| • Erupción | • Estreñimiento |

- Escalofríos
- Dolor de cabeza

- Diarrea
- Dolores musculares y articulares
- Hinchazón de brazos y piernas

Los efectos secundarios más frecuentes de MEKINIST cuando se administra con dabrafenib en niños con tumores sólidos que no pueden extirparse mediante cirugía o que se han diseminado a otras partes del cuerpo incluyen:

- Fiebre
- Erupción
- Vómitos
- Cansancio
- Piel seca
- Tos
- Diarrea
- Acné
- Dolor de cabeza
- Dolor en la zona del estómago (abdomen)
- Náuseas
- Hemorragia
- Estreñimiento
- Infección de la piel que rodea las uñas de las manos o de los pies

MEKINIST puede provocar la nueva aparición o el empeoramiento de la tensión arterial alta (hipertensión). El profesional sanitario debe controlarle la tensión arterial durante el tratamiento con MEKINIST. Llame de inmediato al profesional sanitario si presenta tensión arterial alta, su tensión arterial empeora, o si tiene dolor de cabeza severo, ligero aturdimiento, visión borrosa o mareo.

MEKINIST puede causar problemas de fertilidad en las mujeres. Esto podría afectar su capacidad para quedar embarazada. Hable con el profesional sanitario si esto le supone un problema.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de MEKINIST.

Llame a su profesional sanitario para que lo oriente sobre los efectos secundarios.

¿Cómo debo conservar MEKINIST?

Comprimidos de MEKINIST:

- Conserve MEKINIST en refrigeración, a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F).
- Mantenga MEKINIST seco y alejado de la humedad y la luz.
- El frasco de MEKINIST contiene un desecante (bolsita desecante) que le ayudará a mantener el medicamento seco. No tire (deseche) la bolsita desecante.
- Conserve MEKINIST en el frasco original. No coloque los comprimidos en un pastillero.
- Deseche de forma segura MEKINIST si ha pasado la fecha de caducidad o si ya no lo necesita.

Mantenga MEKINIST y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de MEKINIST

Los medicamentos, a veces, se recetan con fines distintos de los enumerados en el prospecto para el paciente. No use MEKINIST para una enfermedad para la que no se le ha recetado. No administre MEKINIST a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que podría ser perjudicial. Puede solicitar al profesional sanitario o al farmacéutico la información sobre MEKINIST que esté redactada para profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los componentes de MEKINIST?

Comprimidos de MEKINIST:

Principio activo: trametinib.

Excipientes:

Núcleo del comprimido: dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, hipromelosa, estearato de magnesio (fuente vegetal), manitol, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio.

Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, óxido de hierro rojo (comprimidos de 2 mg), óxido de hierro amarillo (comprimidos de 0,5 mg), polietilenglicol, polisorbato 80 (comprimidos de 2 mg), dióxido de titanio.