

NPI

NA 04 de
septiembre
de 2024

Mekinist 0.5 mg

INSERTO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR**Mekinist**

Inhibidores de proteína-quinasas.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Formas farmacéuticas**

Trametinib, comprimidos recubiertos de 0,5 mg: comprimidos recubiertos de color amarillo, biconvexos, con forma ovalada modificada, marcados en relieve hundido con «GS» en una cara y «TFC» en la cara opuesta.

Trametinib, comprimidos recubiertos 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.

Trametinib, comprimidos recubiertos de 2 mg: comprimidos recubiertos de color rosa, redondos, biconvexos, marcados en relieve hundido con «GS» en una cara y «HMJ» en la cara opuesta.

Trametinib, comprimidos recubiertos 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.

Es posible que algunas dosis y formas farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Sustancia activa**Comprimidos recubiertos de 0,5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene dimetilsulfóxido de trametinib (1:1) en cantidad equivalente a 0,5 mg de trametinib.

Comprimidos recubiertos de 2 mg

Cada comprimido recubierto contiene dimetilsulfóxido de trametinib (1:1) en cantidad equivalente a 2 mg de trametinib.

Excipientes**Núcleo del comprimido**

Manitol

Celulosa microcristalina

Hipromelosa

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio (origen vegetal)

Laurilsulfato de sodio

Dióxido de silicio coloidal

Recubrimiento de los comprimidos

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Polietilenglicol

Óxido de hierro amarillo (en los comprimidos de 0,5 mg)

Polisorbato 80 y óxido de hierro rojo (en los comprimidos de 2 mg)

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar entre países.

INDICACIONES

Melanoma irresecable o metastásico

Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600

Tratamiento adyuvante del melanoma

Trametinib en combinación con Dabrafenib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 ECOG 0-1, y libre de enfermedad, debe iniciarse en las primeras 12 semanas después de la resección completa.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Mekinist debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

La dosis recomendada de Mekinist, en combinación con dabrafenib es de 2 mg administrados por vía oral una vez al día con un vaso entero de agua.

Mekinist se debe tomar con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Cuando se administran Mekinist y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de Mekinist a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Mekinist, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Mekinist en combinación con dabrafenib

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

En la Tabla 1 se presentan las reducciones recomendadas de la dosis. No se recomiendan dosis inferiores a 1 mg una vez al día.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Mekinist

Nivel de dosis	Dosis de Mekinist
Dosis inicial	2 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	1,5 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	1 mg una vez al día

La pauta de modificación de la dosis recomendada se proporciona en la Tabla 2. Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Mekinist no debe superar los 2 mg una vez al día.

Tabla 2 Pauta de modificación de la dosis de Mekinist (excluida la pirexia)

Grado (CTCAE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

* Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.0).

Actuación en caso de pirexia (fiebre): Se debe interrumpir el tratamiento (con Mekinist y Tafinlar cuando ambos se usan en combinación) si la temperatura del paciente es ≥ 38 °C. En caso de recidiva, el tratamiento también puede interrumpirse al primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como el ibuprofeno o el paracetamol. Se debe examinar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se debe reiniciar el tratamiento con Mekinist, o con Mekinist y Tafinlar cuando se utilicen en combinación, si el paciente no presenta síntomas durante al menos 24 horas, ya sea (1) con el mismo nivel de dosis o (2) con un nivel de dosis reducido, si la pirexia era recurrente o iba acompañada de otros síntomas severos, como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos sean insuficientes.

Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando Mekinist se utiliza en combinación con dabrafenib, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Mekinist:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Actuación en caso de reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo:

El tratamiento con Mekinist se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta $>10\%$ de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Si se utiliza Mekinist en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con Mekinist, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes. Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de Mekinist.

Actuación en caso de oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR):

Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis de Mekinist (para casos de toxicidad intolerable) indicado anteriormente en la Tabla 2 y, si se está utilizando Mekinist en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con este último a la misma dosis. En pacientes con OVR, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Actuación en caso de neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

Para eventos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la Tabla 2 solo para Mekinist; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con Mekinist.

Poblaciones especiales**Disfunción renal**

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La disfunción renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética poblacional de Mekinist (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No se dispone de datos clínicos del uso de Mekinist en pacientes con disfunción renal severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración del trametinib oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con disfunción hepática leve y los pacientes con una función hepática normal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No existen datos clínicos en pacientes con disfunción hepática moderada o severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Mekinist en pacientes pediátricos, por lo que no se recomienda su uso en ese grupo de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rhabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia a dabrafenib.

La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib, consulte la información relativa a la prescripción del dabrafenib (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha referido que Mekinist disminuye la FEVI (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En ensayos clínicos, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición por primera vez de disfunción del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib fue de 2 a 5 meses. Mekinist se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo. La FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mekinist, con una recomendación de seguimiento periódico en las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, según el criterio clínico. Se debe seguir evaluando la FEVI durante el tratamiento con Mekinist según esté clínicamente indicado (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Hemorragia

En pacientes tratados con Mekinist y en combinación con dabrafenib se han producido complicaciones hemorrágicas, algunas de ellas graves (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Entre los 559 pacientes con melanoma irresecable o metastásico tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). En el estudio MEK115306 (COMBI-d) hubo 3 casos y en el MEK116513 (COMBI-v) hubo otros 3. No se produjeron eventos hemorrágicos con desenlace mortal en el estudio de fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma. Si aparecen síntomas de hemorragia en los pacientes es necesario solicitar asistencia médica inmediatamente.

Alteración visual

En pacientes tratados con Mekinist, se han observado trastornos visuales como coriorretinopatías o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y oclusión venosa retiniana (OVR). En los ensayos clínicos con Mekinist se han notificado síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza visual y otros fenómenos visuales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de OVR. Se debe realizar una evaluación oftalmológica exhaustiva al inicio y durante el tratamiento con Mekinist, si está clínicamente justificado. Si los pacientes refieren trastornos visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist, se debe realizar una evaluación oftalmológica adicional. En caso de detectarse una anomalía retiniana, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Mekinist y considerar la remisión a un retinólogo. Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis indicado en la Tabla 2 para la subcategoría «intolerable» (véase el apartado POSOLOGÍA Y

ADMINISTRACIÓN). En los pacientes que sufran OVR se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist.

Reacciones adversas cutáneas

Erupción

En los estudios clínicos, se han observado erupciones cutáneas en aproximadamente en un 20-30% de los que lo recibían en combinación con dabrafenib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de estos casos fueron de grado 1 o 2 y no requirieron interrupción del tratamiento ni reducción de la dosis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Durante el tratamiento con Mekinist en combinación con Tafinlar se han descrito casos de reacciones adversas cutáneas severas, incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Antes de iniciar el tratamiento se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones adversas cutáneas severas, se debe suspender la administración de Mekinist y Tafinlar.

Tromboembolia venosa

Cuando Mekinist se usa en combinación con dabrafenib, puede ocurrir una tromboembolia venosa (TEV), incluidas trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP). Se debe pedir a los pacientes que busquen asistencia médica de inmediato si se manifiestan síntomas de TEV (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Pirexia (fiebre)

Se han notificado casos de pirexia en los ensayos clínicos con Mekinist. La incidencia y severidad de la fiebre aumentan cuando Mekinist se emplea en combinación con dabrafenib (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En pacientes con melanoma irresecable o metastásico que recibieron tratamiento combinado con 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día y presentaron fiebre, aproximadamente la mitad de los primeros episodios de fiebre se produjeron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de una tercera parte de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado y tuvieron fiebre presentaron 3 o más episodios. La fiebre puede cursar con escalofríos severos, deshidratación e hipotensión arterial, que en algunos casos puede provocar insuficiencia renal aguda. Se deben vigilar los niveles de creatinina sérica y otros indicadores de la función renal durante los episodios severos de fiebre y tras ellos. Se han observado episodios febriles graves de origen no infeccioso. En los ensayos clínicos, estos eventos respondieron bien a la interrupción del tratamiento, a la reducción de la dosis o a ambos, así como al tratamiento sintomático.

Una comparación entre los estudios realizados en 1810 pacientes tratados con el tratamiento combinado demostró una reducción de la incidencia de pirexia de alto grado y de otros eventos adversos relacionados con la pirexia cuando se interrumpió la administración de Mekinist y Tafinlar, en comparación con la interrupción de Tafinlar solo. Por lo tanto, se recomienda interrumpir tanto Mekinist como Tafinlar si la temperatura del paciente es $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y, en caso de recidiva, también se puede interrumpir el tratamiento al primer síntoma de pirexia (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Colitis y perforación gastrointestinal

En pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlace mortal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). El tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal como antecedentes de diverticulitis, metástasis gastrointestinales y uso simultáneo de medicamentos que supongan un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En caso de que el paciente presente síntomas de colitis o perforación gastrointestinal, deberá solicitar asistencia médica inmediatamente.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar

La seguridad del tratamiento con Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 2 mg de Mekinist administrado por vía oral una vez al día y 150 mg de Tafinlar administrado por vía oral dos veces al día (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) observados durante el tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar fueron pirexia, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de los eventos adversos observados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Mekinist en combinación con Tafinlar. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia de los distintos eventos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

La Tabla 3 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Mekinist en combinación con Tafinlar; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 ($N = 209$) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 ($N = 209$) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 ($N = 350$).

Tabla 3 Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Mekinist y Tafinlar

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Erupción pustulosa	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma de piel	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Alteración visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Fotosensibilidad ²⁾	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Creatina-fosfoquinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	Frecuente	Frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
¹⁾ La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales. ²⁾ Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos COMBI-d y COMBI-v fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.		

Pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales

El perfil toxicológico observado en el estudio BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) en pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales es acorde al de la combinación de

Mekinist con Tafinlar en el melanoma irresecable o metastásico (véase también el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tratamiento adyuvante del melanoma

Mekinist en combinación con Tafinlar

La seguridad de Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Mekinist en combinación con Tafinlar frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

En el grupo que recibió 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron pirexia, fatiga, náuseas, cefalea, erupción, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgia y mialgia.

En la Tabla 4 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grado 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF115532 (COMBI-AD).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 4 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar frente al placebo

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NN	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea ³⁾	39	1	24	NN	Muy frecuente
Mareo ⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecuente
Coriorretinopatía ⁵⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Desprendimiento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muy frecuente
Hipertensión ⁸⁾	11	6	8	2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Tos ⁹⁾	17	NN	8	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecuente
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muy frecuente
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muy frecuente
Piel seca ¹²⁾	14	NN	9	NN	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente
Eritema ¹³⁾	12	NN	3	NN	Muy frecuente
Prurito ¹⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NN	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Insuficiencia renal	<1	NN	NN	NN	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muy frecuente
Fatiga ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Alanina-aminotransferasa elevada ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada ²¹⁾	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente
¹⁾ «Nasofaringitis» también incluye «faringitis». ²⁾ «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia». ³⁾ «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión». ⁴⁾ «Mareo» también incluye «vértigo». ⁵⁾ «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano». ⁶⁾ «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina». ⁷⁾ «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos.					

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
8) «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva». 9) «Tos» también incluye «tos productiva». 10) «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen». 11) «Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa». 12) «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia». 13) «Eritema» también incluye «eritema generalizado». 14) «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital». 15) «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético». 16) «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética». 17) «Pirexia» también incluye «hiperpirexia». 18) «Fatiga» también incluye «astenia» y «malestar general». 19) «Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica». 20) «Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia». 21) «Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia». NN: no notificado.					

Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y de los ensayos clínicos combinados

Las reacciones adversas siguientes se han notificado durante el uso posterior a la comercialización de Mekinist en combinación con Tafinlar, incluidas las comunicaciones espontáneas de casos. Dado que estas reacciones adversas recibidas desde la comercialización del producto se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia. Cuando correspondió, las frecuencias de estas reacciones adversas se calcularon a partir de los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones. Las reacciones adversas se han enumerado según las clases de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 5 Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	
Sarcoidosis	Infrecuente
Linfohistiocitosis hemofagocítica	De frecuencia desconocida
Trastornos vasculares	
Tromboembolia venosa (VTE) ¹	Frecuente
¹⁾ «Tromboembolia venosa» incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia y trombosis venosa.	

INTERACCIONES

Monoterapia

Dado que el trametinib es metabolizado principalmente mediante desacetilación mediada por enzimas hidrolíticas (entre ellas las carboxilesterasas), es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros fármacos a través de interacciones metabólicas. La exposición a dosis múltiples de trametinib no se vio afectada por la administración concomitante de un inductor del citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Según los datos *in vitro* e *in vivo*, es improbable que Mekinist afecte significativamente a la farmacocinética de otros medicamentos a través de interacciones con las enzimas del CYP o los transportadores (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). La administración de dosis múltiples de 2 mg de Mekinist una vez al día no tuvo efectos clínicamente relevantes en la $C_{\text{máx}}$ ni en el AUC de dabrafenib (un sustrato del CYP2C8/CYP3A4) cuando se administró una dosis única de este último.

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

Combinación con Tafinlar

La administración concomitante de dosis múltiples de 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día provocó un aumento del 16% en la $C_{\text{máx}}$ del dabrafenib y del 23% en su AUC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del trametinib, correspondiente a una disminución del 12% del AUC, cuando Mekinist se administra en combinación con Tafinlar. Estos cambios en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del dabrafenib y el trametinib se consideran clínicamente irrelevantes. Consulte la información relativa a la prescripción del dabrafenib para obtener directrices sobre las interacciones farmacológicas asociadas a Tafinlar en monoterapia.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

Mekinist puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Mekinist durante el embarazo. Los estudios de la función reproductora realizados en animales (ratas y conejas) demostraron que el trametinib induce toxicidad materna y en el desarrollo. En el caso de las ratas se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 2 mg una vez al día. En las conejas se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de alteraciones de la osificación y de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 2 mg una vez al día. Debe advertirse a las pacientes embarazadas del riesgo para el feto.

Datos en animales

En estudios del desarrollo embriofetal, las ratas y conejas recibieron dosis orales de trametinib de hasta 0,125 mg/kg/d y 0,31 mg/kg/d respectivamente durante la organogénesis. En ratas, con dosis de $\geq 0,031$ mg/kg/d y 0,125 mg/kg/d, la exposición sistémica materna (AUC) fue

respectivamente de 110 ng·h/ml y 684 ng·h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de $\geq 0,031$ mg/kg/d, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal. Con dosis de 0,125 mg/kg/d se observó toxicidad materna e incremento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación. En conejas, con dosis de $\geq 0,039$ mg/kg/d y 0,15 mg/kg/d, la exposición sistémica materna (AUC) fue respectivamente de 31,9 ng·h/ml y 127 ng·h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de $\geq 0,039$ mg/kg/d, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal y aumento de la incidencia de alteraciones en la osificación. Con dosis de 0,15 mg/kg/d se produjo un aumento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación con respecto a los animales de control, con casos de pérdida total de la camada.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos acerca del efecto de Mekinist en el niño amamantado ni sobre el efecto de Mekinist en la producción de leche materna. Como numerosos fármacos pasan a la leche materna humana, y ante la posibilidad de reacciones adversas causadas por Mekinist en los lactantes amamantados, debe advertirse a las mujeres lactantes de los riesgos para el niño. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del niño deben sopesarse con la necesidad clínica de que la madre reciba Mekinist y con los posibles efectos adversos sobre el lactante causados por Mekinist o por la enfermedad subyacente de la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción

Mujeres

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear de que en estudios en animales se ha demostrado que Mekinist es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el tratamiento con Mekinist y por lo menos hasta 16 semanas después de haberlo terminado.

Se debe comunicar a las mujeres con capacidad de procrear tratadas con Mekinist en combinación con dabrafenib que este último medicamento puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales o de cualquier otro anticonceptivo hormonal sistémico, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo efectivo alternativo.

Varones

Los pacientes varones (incluidos los pacientes vasectomizados) con parejas sexuales que estén embarazadas, probablemente embarazadas o que puedan quedar embarazadas deben usar preservativos al mantener relaciones sexuales durante el tratamiento con Mekinist en combinación con Tafinlar y por espacio de al menos 16 semanas tras finalizarlo.

Esterilidad

No hay información relativa al efecto de Mekinist sobre la fertilidad en seres humanos. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales, pero se han observado efectos adversos en los órganos reproductores de las hembras (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Mekinist puede afectar a la fertilidad de los seres humanos.

SOBREDOSIS

No se ha comunicado ningún caso de sobredosis. En los ensayos clínicos no se notificaron casos de dosis de Mekinist superiores a 4 mg una vez al día. En los ensayos clínicos se han evaluado dosis de hasta 4 mg por vía oral una vez al día, y dosis de carga de 10 mg por vía oral una vez al día administradas durante dos días consecutivos.

El manejo posterior debe realizarse según esté clínicamente indicado o conforme a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si existen. No existe un tratamiento específico para la sobredosis de trametinib. Si se produce una sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento sintomático y mantenerse adecuadamente vigilado según sea necesario. No se prevé que la hemodiálisis mejore la eliminación, ya que el trametinib se encuentra unido en gran medida a las proteínas plasmáticas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

Mekinist en combinación con dabrafenib: melanoma

El dabrafenib es un inhibidor selectivo y potente de la cinasa BRAF (normal o con mutación V600) y de la cinasa CRAF (normal), que compite por el sitio de unión del ATP. Las mutaciones oncogénicas en BRAF conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK y a la estimulación del crecimiento de las células tumorales. Dado que el tratamiento concurrente con Mekinist y Tafinlar produce la inhibición simultánea de ambas cinasas (BRAF y MEK) en la vía, la combinación ofrece una inhibición superior a la de las monoterapias respectivas. La combinación de estos dos medicamentos tiene carácter sinérgico/aditivo *in vitro* en líneas celulares de melanoma con mutación BRAF V600 y retrasa la aparición de resistencia *in vivo* en los xenoinjertos de melanoma portadores de la mutación BRAF V600.

Farmacodinámica

El trametinib redujo la concentración de la ERK fosforilada en líneas celulares de melanoma con mutación BRAF V600 y en modelos de xenoinjerto de melanoma.

En pacientes con melanoma y mutación BRAF y NRAS, la administración 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). Tras la administración de dosis múltiples de 2 mg una vez al día, la media de las concentraciones de trametinib observada sobrepasa la concentración preclínica pretendida durante el intervalo de administración de 24 horas y, por lo tanto, proporciona una inhibición sostenida de la vía MEK.

Electrofisiología cardíaca

Estudio MEK111054

Inicialmente el potencial del trametinib de prolongación del intervalo QT se evaluó como parte del primer estudio en humanos para determinar la relación entre el intervalo QTc —leído de forma no automatizada e independiente— y las concentraciones plasmáticas de trametinib mediante un modelo no lineal de efectos mixtos. Se dispuso de datos de 50 pacientes, con un total de 498 valores de QTc emparejados. Según el análisis del QTc en función de la concentración, Mekinist no mostró un potencial evidente para alterar el intervalo QTc. En el valor de la media de la $C_{máx}$, observado con la dosis recomendada de 2 mg una vez al día, la mediana del incremento del QTc es de 2,2 ms (IC del 90%: 0,2; 4,0).

Con el fin de confirmar la ausencia de efecto en el intervalo QTc, se evaluó adicionalmente el potencial de Mekinist de prolongación del intervalo QT en un estudio de fase I específico e independiente en 35 pacientes (de los que 32 finalizaron el estudio) con tumores sólidos. Los pacientes recibieron el día 1 del estudio 3 mg de un placebo de características similares al medicamento activo, y los días 2-14 recibieron una dosis de 2 mg de Mekinist una vez al día y 2 comprimidos de placebo de 0,5 mg. El día 15 del estudio, todos los pacientes recibieron una única dosis de 3 mg de Mekinist (dosis supraterapéutica). El estudio no mostró que Mekinist tuviera el potencial de alterar el intervalo QTcF tras la administración de dosis repetidas de 2 mg de Mekinist, tampoco con la dosis supraterapéutica de 3 mg administrada el día 15. Con una dosis 1,5 veces mayor que la dosis máxima recomendada, Mekinist no prolonga el intervalo QT en grado clínicamente relevante.

Farmacocinética

Absorción

El trametinib se absorbe por vía oral, con una mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de 1,5 horas desde la administración de la dosis. La media de la biodisponibilidad absoluta de una dosis única de un comprimido de 2 mg es del 72% con respecto a una microdosis intravenosa. Tras la administración de dosis múltiples, el aumento de la exposición ($C_{\text{máx}}$ y AUC) fue proporcional a la dosis. Tras la administración de 2 mg una vez al día, la media geométrica de la $C_{\text{máx}}$, el AUC(0- τ) y la concentración previa a la dosis fue de 22,2 ng/ml, 370 ng·h/ml y 12,1 ng/ml, respectivamente, con una relación pico:valle baja (1,8). La variabilidad interindividual fue baja (<28%). La administración de una dosis única de trametinib con una comida hipercalórica y rica en grasas provocó una reducción del 70% y del 10% en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Distribución

El trametinib se fija a las proteínas del plasma humano en un 97,4%. El volumen de distribución del trametinib es de 1060 l tras la administración de una microdosis intravenosa de 5 µg.

Biotransformación y metabolismo

En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado que el trametinib se metaboliza principalmente mediante desacetilación, sola o en combinación con monooxigenación. Posteriormente, el metabolito desacetilado experimenta un paso adicional de metabolización por glucuronidación. La desacetilación está mediada por las carboxilesterasas 1b, 1c y 2 y quizá también por otras enzimas hidrolíticas.

Eliminación

El trametinib se acumula con la administración diaria repetida, con una media del cociente de acumulación de 6,0 tras una dosis diaria de 2 mg. La vida media de eliminación tras administrar una única dosis alcanza un valor medio de 127 horas (5,3 días). El estado de equilibrio se había alcanzado ya el día 15. La depuración plasmática tras la administración intravenosa es de 3,21 l/h.

Tras la administración de una dosis oral única de trametinib radioactivo en solución, la recuperación total de la dosis después de un período de recolección de 10 días es baja (<50%) debido a la larga vida media. Las sustancias asociadas al medicamento se excretaron principalmente en las heces ($\geq 81\%$ de la radioactividad recuperada) y, en una pequeña proporción, en la orina ($\leq 19\%$). Menos del 0,1% de la dosis excretada se recuperó como sustancia original inalterada en la orina.

Evaluación *in vitro* del potencial de interacción farmacológica

Efectos de otros medicamentos sobre el trametinib:

Los datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que no es probable que la farmacocinética del trametinib se vea afectada por otros medicamentos. El trametinib es desacetilado por carboxilesterasas y, posiblemente, otras enzimas hidrolíticas. En los estudios clínicos existen pocos indicios de interacciones farmacológicas mediadas por carboxilesterasas. Las enzimas CYP desempeñan un papel menor en la eliminación del trametinib, y el compuesto no es un sustrato de los siguientes transportadores: la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1, 1B3 y 2B1, el transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, la proteína asociada a multirresistencia farmacológica (MRP) 2 ni la proteína de expulsión de toxinas y fármacos (MATE) 1. *In vitro*, el trametinib es un sustrato del transportador de salida gp-P (glucoproteína P), pero es poco probable que se vea afectado significativamente por la inhibición de este transportador, debido a su alta permeabilidad por transporte pasivo y su elevada biodisponibilidad.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la edad no tuvo un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de Mekinist.

Sexo biológico y peso corporal

Según un análisis de farmacocinética poblacional, se determinó que el sexo biológico y el peso corporal influyen en la depuración del trametinib oral. Aunque es previsible que las mujeres y los individuos de menor peso presenten una exposición mayor que los varones y los individuos de mayor peso, es improbable que dichas diferencias sean clínicamente relevantes, por lo que no es necesario un ajuste de la dosis.

Raza o etnia

Los datos que hay son insuficientes para evaluar el posible efecto de la raza en la farmacocinética del trametinib.

Disfunción renal

Es poco probable que la disfunción renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del trametinib debido a su baja excreción renal. La farmacocinética del trametinib se caracterizó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 223 pacientes con disfunción renal leve y en 35 pacientes con disfunción renal moderada que participaron en ensayos clínicos con trametinib. La disfunción renal leve y moderada no tuvo ningún efecto sobre la exposición al trametinib (<6% en ambos grupos). No hay datos disponibles para pacientes con disfunción renal severa (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Disfunción hepática

La farmacocinética del trametinib se caracterizó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 64 pacientes con disfunción hepática leve (según la clasificación del National Cancer Institute estadounidense) que participaron en ensayos clínicos con trametinib. La

depuración del trametinib oral no difirió significativamente en dichos pacientes con respecto a los pacientes con función hepática normal. No hay datos disponibles para pacientes con disfunción hepática moderada o severa (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Melanoma irresecable o metastásico

Mekinist en combinación con Tafinlar

La eficacia y seguridad de la dosis recomendada de Mekinist (2 mg una vez al día) en combinación con Tafinlar (150 mg dos veces al día) para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 se evaluó en dos estudios pivotaes (fundamentales) de fase III.

MEK115306 (COMBI-d)

El estudio de fase III MEK115306 (COMBI-d), aleatorizado y con doble enmascaramiento, comparó la combinación de Mekinist y dabrafenib con la administración de dabrafenib y placebo como tratamiento de primera línea en pacientes afectados por melanoma cutáneo irresecable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV) con mutación BRAF V600E o V600K. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el investigador, siendo la supervivencia global (SG) uno de los criterios secundarios de valoración clave. Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a ≤LSN) y el tipo de mutación BRAF (V600E frente a V600K).

Un total de 423 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día) ($N = 211$) o al grupo de dabrafenib en monoterapia (150 mg dos veces al día) ($N = 212$). Las características iniciales estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. El 53% de los pacientes eran varones, y la mediana de edad era de 56 años. En la mayoría de los pacientes, la puntuación en la escala funcional del ECOG era de 0 (72%) y la enfermedad se encontraba en el estadio IV M1c (66%). La mayor parte de los pacientes (85%) presentaba la mutación BRAF V600E; el 15% restante, la mutación BRAF V600K.

La mediana de la SG y las tasas estimadas de supervivencia al cabo de 1, 2, 3, 4 y 5 años se presentan en la Tabla 6. Un análisis de la SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el dabrafenib en monoterapia. La mediana de la SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 7 meses mayor que la mediana de la SG en el grupo del dabrafenib en monoterapia (25,8 meses frente a 18,7 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 32% para la combinación frente al 27% para el dabrafenib en monoterapia (Tabla 6 y Figura 1). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (véase la Figura 1).

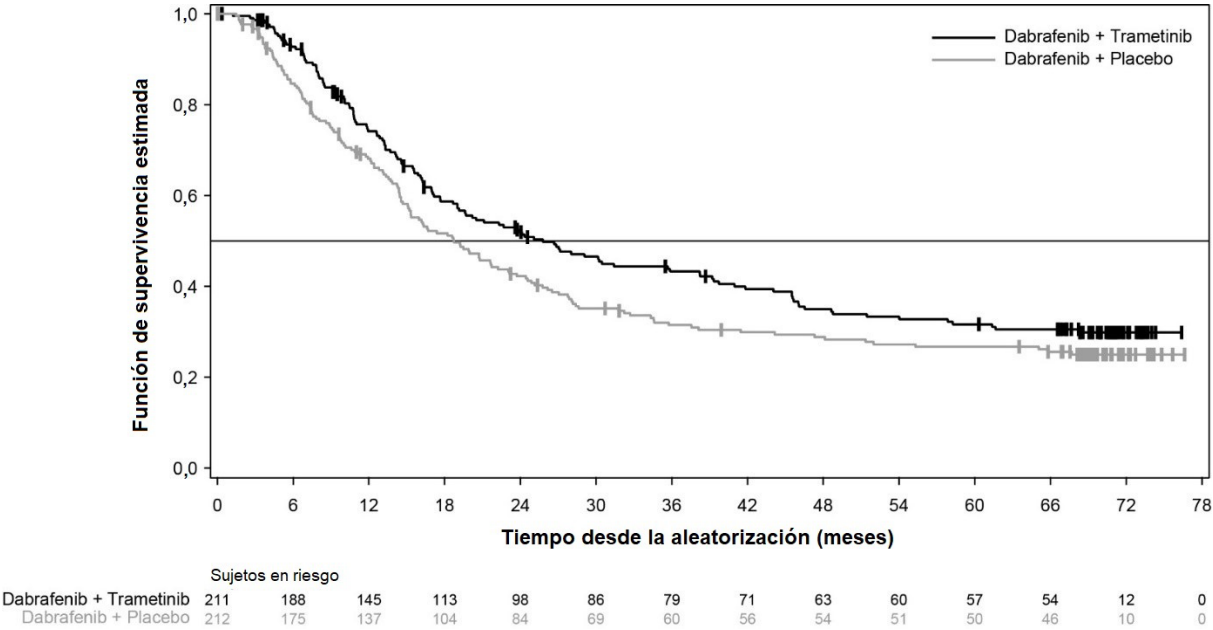
La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 40% (IC del 95%: 31,2; 48,4) en el grupo de tratamiento combinado frente al 33% (IC del 95%: 25,0; 41,0) en el grupo del dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC del 95%: 8,4; 26,0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 14% (IC del 95%: 6,8; 23,1) en el grupo del dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

Tabla 6 COMBI-d: Resultados de la SG (población IDT)

	Análisis de la SG*		Análisis de la SG al cabo de 3 años*		Análisis de la SG al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
Número de pacientes						
Fallecimiento (evento), n (%)	99 (47)	123 (58)	114 (54)	139 (66)	135 (64)	151 (71)
Estimaciones de la SG (meses)						
Mediana (IC del 95%)	25,1 (19,2; NA)	18,7 (15,2; 23,7)	26,7 (19,0; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,71 (0,55; 0,92)		0,75 (0,58; 0,96)		0,80 (0,63; 1,01)	
Valor de p	0,011		NP		NP	
SG estimada, % (IC del 95%)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)		Dabrafenib + placebo (n = 212)			
Al cabo de 1 año	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)			
Al cabo de 2 años	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)			
Al cabo de 3 años	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)			
Al cabo de 4 años	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)			
Al cabo de 5 años	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)			

*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG: 12 de enero de 2015; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 5 años: 10 de diciembre de 2018.
NA = no alcanzada, NP = no procede.

Figura 1 COMBI-d - Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (población IDT)



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración principal de la SSP a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis actualizado*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
Mediana (IC del 95%)	9,2 ^e (7,4; NA)	10,2 ^e (7,5; NA)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,0 (9,3; 17,1)	10,6 (8,3; 12,9)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)

*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis principal: 26 de agosto de 2013; fecha tope para la inclusión de datos del análisis final: 12 de enero de 2015; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 10 de diciembre de 2018.

a) Intervalo de confianza

b) Tasa de respuesta global = respuesta completa + respuesta parcial

c) RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

d) Diferencia en la TRG calculada a partir del resultado de la TRG sin redondear

e) En el momento en que se elaboró la tabla, la mayoría ($\geq 59\%$) de las respuestas evaluadas por el investigador aún se mantenían

f) Se consideró que dos pacientes habían tenido una progresión de la enfermedad o habían fallecido en el análisis al cabo de 3 años, pero estuvieron durante un tiempo prolongado sin evaluación adecuada antes de los eventos, por lo que fueron objeto de censura estadística en el análisis al cabo de 5 años.

g) El análisis actualizado no fue pre-planificado y el valor de p no se ajustó por la realización de análisis múltiples.

NA = no alcanzada

NP = no procede.

MEK116513 (COMBI-v)

El estudio MEK116513 fue un estudio de fase III aleatorizado sin enmascaramiento, con dos grupos, que evaluó el tratamiento combinado con Mekinist y dabrafenib: en comparación con vemurafenib en monoterapia en el melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia global. Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; $>$ límite superior de la normalidad [LSN] frente a $\leq$ LSN) y el tipo de mutación BRAF (V600E frente a V600K).

Un total de 704 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día) o al grupo de vemurafenib en monoterapia (960 mg dos veces al día). La mayoría de los pacientes era de raza blanca ($>96\%$) y varones (55%), con una mediana de edad de 55 años (24% mayores de 65 años). La mayor parte de los pacientes presentaba enfermedad en estadio IV M1c (61%). La mayoría tenía LDH $\leq$ LSN (67%), una puntuación de 0 en la escala de capacidad funcional del ECOG (70%) y enfermedad visceral (78%) al inicio. En total, el 54% de los pacientes presentaba menos de 3 localizaciones tumorales al inicio. La mayoría de los pacientes (89%) tenía la mutación BRAF V600E.

Un análisis de la SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el vemurafenib en monoterapia. La mediana de la SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 8 meses mayor que en el del vemurafenib en monoterapia (26,0 meses frente a 17,8 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 36% para la combinación frente al 23% para el vemurafenib en monoterapia (Tabla 8 y Figura 2). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (véase la Figura 2). La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 46% (IC del 95%: 38,8; 52,0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 28% (IC del 95%: 22,5; 34,6) en el grupo del vemurafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC del 95%: 9,3; 23,3) en el grupo de tratamiento combinado frente al 10% (IC del

95%: 5,1; 17,4) en el grupo del vemurafenib para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

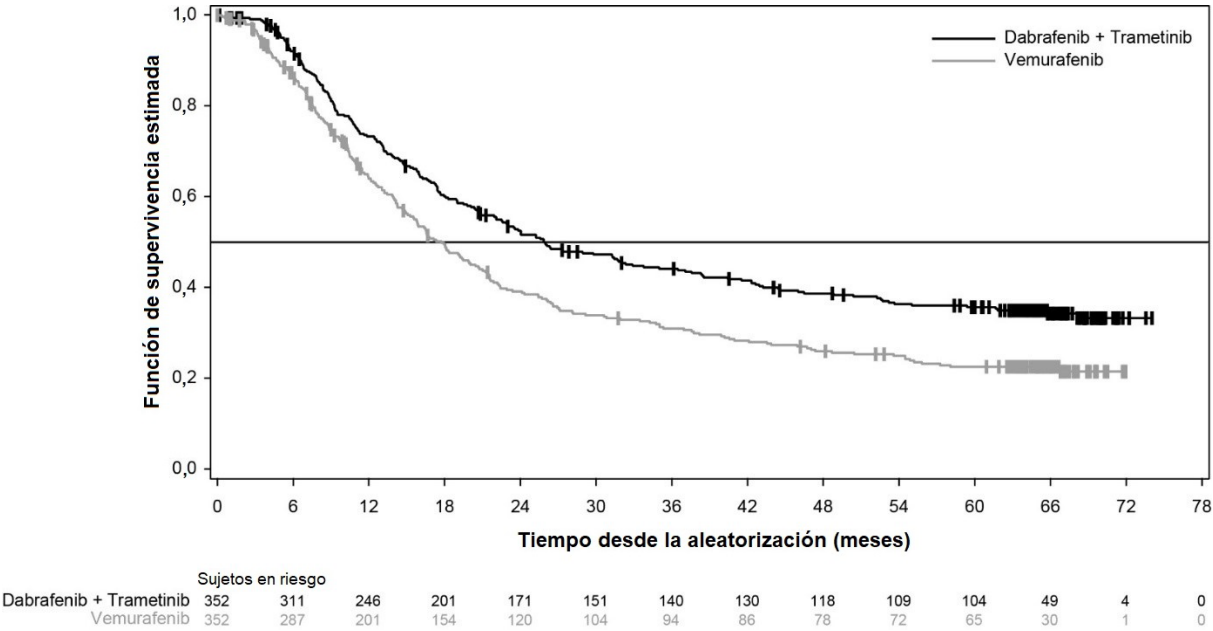
Tabla 8 Resultados de la SG para el estudio MEK116513 (COMBI-v)

	Análisis de la SG*		Análisis de la SG al cabo de 3 años*		Análisis de la SG al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
Número de pacientes						
Fallecimiento (evento), n (%)	100 (28)	122 (35)	190 (54)	224 (64)	216 (61)	246 (70)
Estimaciones de la SG (meses)						
Mediana (IC del 95%)	NA (18,3; NA)	17,2 (16,4; NA)	26,1 (22,6; 35,1)	17,8 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Cociente de riesgos instantáneos ajustado (IC del 95%)	0,69 (0,53; 0,89)		0,68 (0,56; 0,83)		0,70 (0,58; 0,84)	
Valor de p	0,005		NP		NP	
SG estimada, % (IC del 95%)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)				Vemurafenib (n = 352)	
Al cabo de 1 año	72 (67; 77)				65 (59; 70)	
Al cabo de 2 años	53 (47,1; 57,8)				39 (33,8; 44,5)	
Al cabo de 3 años	44 (38,8; 49,4)				31 (25,9; 36,2)	
Al cabo de 4 años	39 (33,4; 44,0)				26 (21,3; 31,0)	
Al cabo de 5 años	36 (30,5; 40,9)				23 (18,1; 27,4)	

NA = no alcanzada, NP = no procede.

*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis principal de la SG: 17 de abril de 2014; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 3 años: 15 de julio de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 8 de octubre de 2018.

Figura 2 COMBI-v - Curvas de supervivencia global de Kaplan-Meier (población IDT)



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración secundario de la SSP a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del vemurafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del vemurafenib en monoterapia (Tabla 9).

Tabla 9 Resultados de eficacia evaluada por el investigador en el estudio MEK116513 (COMBI-v)

Criterio de valoración	Análisis principal*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
SSP evaluada por el investigador						
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)	250 (71)	257 (73)	257 (73)	259 (74)
Mediana (meses) (IC del 95%)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (5,7; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,56 (0,46; 0,69)		0,61 (0,51; 0,73)		0,62 (0,52; 0,74)	

Criterio de valoración	Análisis principal*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
Valor de <i>p</i>	<0,001		NP		NP	
Tasa de respuesta global (%) (IC del 95%)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (61,9; 71,9)	53 (47,8; 58,4)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Diferencia en la tasa de respuesta global (RC + RP), % (IC del 95% de la diferencia)	13 (5,7; 20,2)		NP		NP	
Valor de <i>p</i>	0,0005		NP		NP	
Duración de la respuesta (meses)						
Mediana (IC del 95%)	13,8 (11,0; NA)	7,5 (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 17,7)	7,9 (7,4; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)

Fecha tope para la inclusión de datos del análisis principal: 17 de abril de 2014; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 8 de octubre de 2018.

SSP = supervivencia sin progresión.; NA = no alcanzada; NP = no procede.

Estudio BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) Pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales

La eficacia y la seguridad de la combinación de Mekinist con Tafinlar en pacientes con melanoma portador de una mutación en BRAF que había metastatizado en el cerebro se estudiaron en un estudio de fase II, multicéntrico, sin enmascaramiento y no aleatorizado (estudio COMBI-MB).

Se incluyó a un total de 125 pacientes en cuatro cohortes:

- Cohorte A: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600E y metástasis cerebrales asintomáticas que no habían recibido previamente un tratamiento local en el cerebro y tenían un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG.
- Cohorte B: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600E y metástasis cerebrales asintomáticas que habían recibido previamente un tratamiento local en el cerebro y tenían un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG.
- Cohorte C: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600D/K/R y metástasis cerebrales asintomáticas que habían recibido previamente, o no, un tratamiento local en el cerebro y tenían un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG.
- Cohorte D: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600D/E/K/R y metástasis cerebrales sintomáticas que habían recibido previamente, o no, un tratamiento local en el cerebro y tenían un estado funcional de 0, 1 o 2 en la escala del ECOG.

El criterio de valoración principal del estudio fue la respuesta intracraneal en la cohorte A, definida como el porcentaje de pacientes que presentaban una respuesta intracraneal confirmada y evaluada por el investigador usando la versión 1.1 de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla

10. Los criterios de valoración secundarios fueron la duración de la respuesta intracraneal, la TRG, la SSP y la SG. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10 COMBI-MB – Datos de eficacia evaluada por el investigador

	Población de todos los pacientes tratados			
Criterios de valoración / evaluación	Cohorte A N = 76	Cohorte B N = 16	Cohorte C N = 16	Cohorte D N = 17
Tasa de respuesta intracraneal, % (IC del 95%)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC del 95%)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Tasa de respuesta global, % (IC del 95%)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
SSP, mediana, meses (IC del 95%)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
SG, mediana, meses (IC del 95%)				
Mediana (meses)	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NN)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
IC = intervalo de confianza. NN= no notificado.				

Tratamiento adyuvante del melanoma

Estudio BRF115532 / CDRB436F2301 (COMBI-AD)

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, en pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600, tras la resección completa.

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir el tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib (2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día) o dos placebos durante un período de 12 meses. La inclusión en el estudio requirió la resección completa del melanoma con linfadenectomía completa en el lapso de las 12 semanas previas a la aleatorización. No se permitió ningún tratamiento antineoplásico sistémico previo, incluida la radioterapia. Los pacientes con antecedentes de neoplasia maligna podían ser elegibles si habían transcurrido por lo menos 5 años libres de enfermedad. Los pacientes que tenían neoplasias malignas con mutaciones de RAS activadoras confirmadas no fueron elegibles. Los pacientes fueron estratificados según el estado de la mutación BRAF (V600E o V600K) y el estadio de la enfermedad antes de la cirugía (por subestadio del estadio III, indicativos de diferentes grados de afectación ganglionar y tamaño del tumor primario y

ulceración). El criterio de valoración principal fue la supervivencia sin recurrencia (SSR) evaluada por el investigador, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recurrencia o muerte por cualquier causa. Cada 3 meses se realizó una evaluación radiológica del tumor durante los primeros dos años, y posteriormente cada 6 meses, hasta la presentación de la primera recurrencia. Los criterios de valoración secundarios incluyen la supervivencia global (SG; criterio de valoración secundario clave) y la supervivencia sin metástasis a distancia (SSMD).

Un total de 870 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a los grupos de tratamiento combinado ($n = 438$) y de placebo ($n = 432$). La mayoría de los pacientes era de raza blanca (99%) y varones (55%), con una mediana de edad de 51 años (18%, mayores de 65 años). El estudio incluyó pacientes con todos los subestadios del estadio III de la enfermedad antes de la resección; el 18% de estos pacientes tenía afectación ganglionar identificable solamente por microscopía y no presentaban ulceración del tumor primario. La mayoría de los pacientes (91%) tenía la mutación BRAF V600E. La mediana de la duración del seguimiento (tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el último contacto o fallecimiento) fue de 2,83 años en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib y de 2,75 años en el grupo de placebo.

Los resultados del análisis primario de la SSR se presentan en la Figura 3 y en la Tabla 11. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa para el criterio de valoración principal de SSR entre los grupos de tratamiento, con una estimación de reducción del riesgo del 53% en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib, en comparación con el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos [CRI] = 0,47, IC del 95%: 0,39; 0,58, $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Los resultados fueron concordantes entre los subgrupos, incluidos los factores de estratificación para el estadio de la enfermedad y el tipo de mutación BRAF V600. La mediana de la SSR fue de 16,6 meses para el grupo de placebo, y no se ha alcanzado todavía en el grupo de tratamiento combinado.

Figura 3 COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin recurrencia (población IDT)

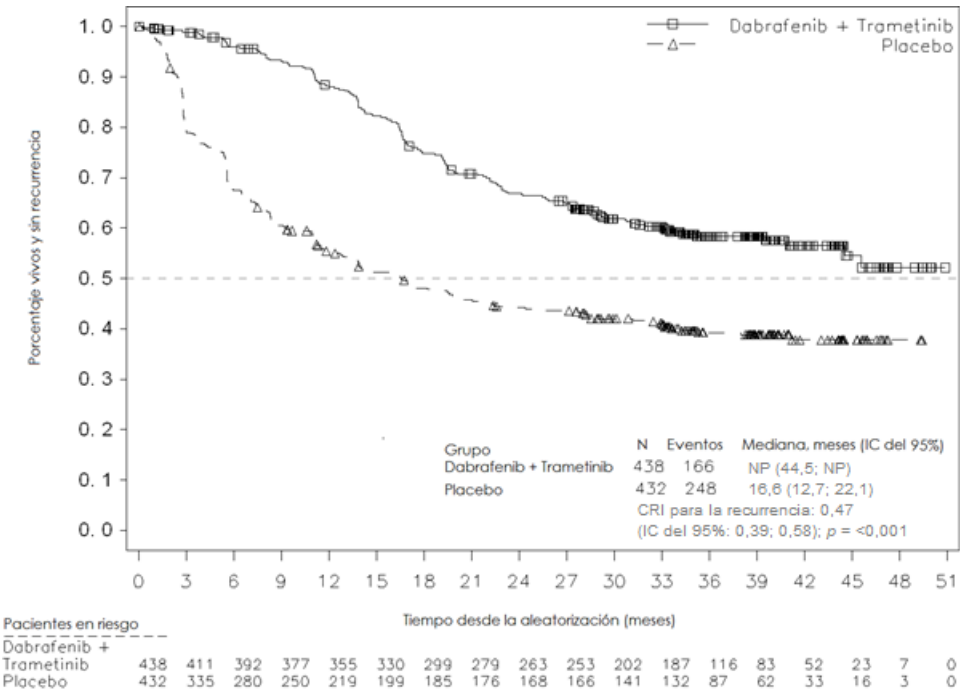
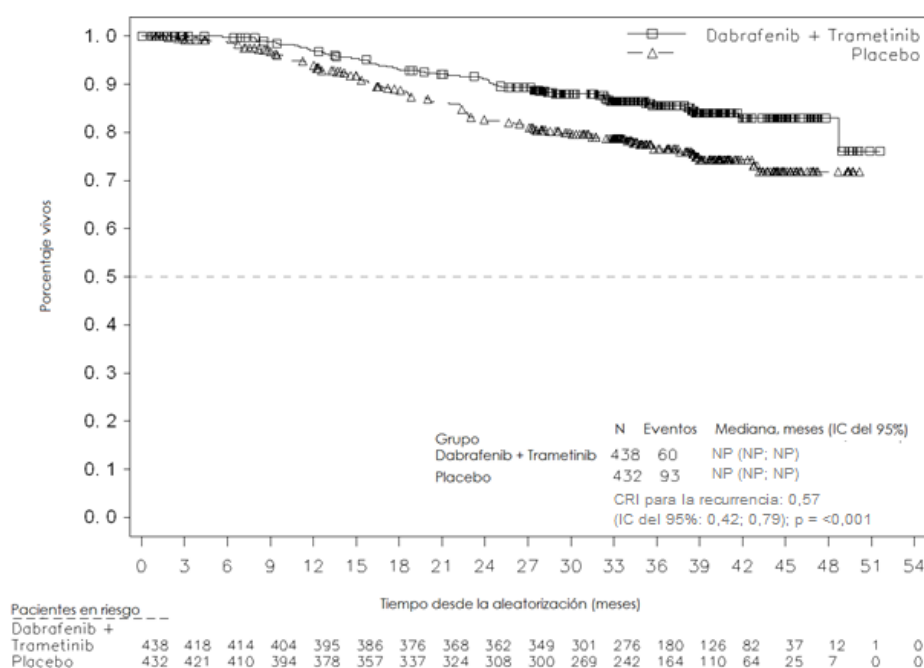


Tabla 11 COMBI-AD - Resultados de la supervivencia sin recurrencia

Parámetro de SSR	Dabrafenib + trametinib N = 438	Placebo N = 432
Número de eventos, <i>n</i> (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recurrencia	163 (37%)	247 (57%)
Recurrencia con metástasis a distancia	103 (24%)	133 (31%)
Muerte	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (meses)	NE	16,6
(IC del 95%)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Cociente de riesgos instantáneos ^[1]	0,47	
(IC del 95%)	(0,39; 0,58)	
Valor de <i>p</i> ^[2]	1,53 × 10 ⁻¹⁴	
Tasa a 1 año (IC del 95%)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
Tasa a 2 años (IC del 95%)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
Tasa a 3 años (IC del 95%)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)
[1] El cociente de riesgos instantáneos se obtiene con el modelo de Pike estratificado.		
[2] El valor de <i>p</i> se obtiene con la prueba del orden logarítmico bilateral con estratificación (los factores de estratificación fueron el estadio de la enfermedad [IIIA frente a IIIB frente a IIIC] y el tipo de mutación BRAF V600 [V600E frente a V600K]).		
NE = no estimable.		

En función de 153 eventos (60 [14%] en el grupo de tratamiento combinado y 93 [22%] en el grupo de placebo), correspondientes a una fracción de información del 26% del número objetivo total de 597 eventos de SG, el cociente de riesgos instantáneos estimado para la SG fue de 0,57 (IC del 95%: 0,42; 0,79, *p* = 0,0006). Estos resultados no alcanzaron el límite preespecificado para obtener significación estadística en este primer análisis provisional de la SG (cociente de riesgos instantáneos [CRI] = 0,50; *p* = 0,000019). Las estimaciones de la supervivencia al transcurrir 1 y 2 años de la aleatorización fueron 97% y 91% en el grupo de tratamiento combinado y 94% y 83% en el grupo de placebo, respectivamente. Las curvas de Kaplan-Meier para este análisis provisional de la SG se presentan en la Figura 4.

Figura 4 COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global (población IDT)



Otros estudios

Análisis del manejo de la pirexia

En los pacientes tratados con la combinación de Mekinist y Tafinlar se observa pirexia. En los estudios para el registro inicial del tratamiento combinado en la indicación de melanoma irresecable o metastásico (COMBI-d y COMBI-v; total $N = 559$) y en la indicación de tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-AD, $N = 435$) se recomendó interrumpir el tratamiento con Tafinlar únicamente en caso de pirexia. En dos estudios posteriores en la indicación de melanoma irresecable o metastásico (grupo comparativo en COMBI-i, $N = 264$) y de tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-Aplus, $N = 552$), la interrupción del tratamiento con Mekinist y Tafinlar cuando la temperatura del paciente era $\geq 38^\circ\text{C}$ (COMBI-Aplus) o al primer síntoma de pirexia (COMBI-i; COMBI-Aplus para la pirexia recurrente), mejoró los resultados relacionados con la pirexia sin afectar la eficacia:

- Melanoma irresecable o metastásico (COMBI-d/v frente a COMBI-i):
 - la pirexia de grado 3 o 4 se redujo del 6,6% al 3,4%;
 - la hospitalización por pirexia se redujo del 12,3% al 6,1%;
 - la pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, disfunción renal, síncope, escalofríos severos) se redujo del 6,4% al 1,9%;
 - las tasas de interrupción del tratamiento debida a la pirexia fueron comparables, 1,1% frente al 1,9%.
- Tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-AD frente a COMBI-Aplus):
 - la pirexia de grado 3 o 4 se redujo del 5,7% al 4,3%;
 - la hospitalización por pirexia se redujo del 11,0% al 5,1%;
 - la pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, disfunción renal, síncope, escalofríos severos) se redujo del 6,0% al 2,2%;

- la interrupción del tratamiento debida a la pirexia se redujo del 6,2% al 2,5%.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Estudios de seguridad farmacológica y toxicidad de dosis repetidas

En ratones se observó una reducción de la frecuencia cardíaca, del peso del corazón y de la función del ventrículo izquierdo, sin alteraciones histopatológicas cardíacas, tras 3 semanas con dosis $\geq 0,25$ mg/kg/d de trametinib (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en seres humanos basada en el AUC) durante un máximo de 3 semanas. En ratas adultas, se observó mineralización y necrosis miocárdica asociadas a un incremento del fósforo sérico con dosis ≥ 1 mg/kg/d (aproximadamente 12 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC). En crías de rata se observó un aumento del peso del corazón, sin alteraciones histopatológicas, con dosis de 0,35 mg/kg/d (aproximadamente 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC).

El trametinib fue fototóxico en un ensayo de captación del rojo neutro en fibroblastos 3T3 de ratón *in vitro* con concentraciones significativamente superiores a la exposición clínica (CI_{50} con 2,92 μ g/ml, ≥ 130 veces la exposición clínica basada en la $C_{m\acute{a}x}$), lo cual indica que el riesgo de fototoxicidad para los pacientes tratados con trametinib es bajo.

En estudios con dosis múltiples en ratas, se observó necrosis hepatocelular y elevaciones de las transaminasas después de 8 semanas con $\geq 0,062$ mg/kg/d (aproximadamente 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC).

Carcinogenia y mutagenia

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 estudios de anomalías cromosómicas en células de mamíferos ni en ensayos de micronúcleos en la médula ósea de ratas.

Toxicidad para la función reproductora

Desarrollo embriofetal y fertilidad

El trametinib puede afectar a la fertilidad de las mujeres. En estudios con dosis múltiples de trametinib en ratas adultas y en crías se observaron alteraciones en la maduración folicular — que consistieron en incremento de los folículos quísticos y disminución de los cuerpos lúteos quísticos— con dosis $\geq 0,016$ mg/kg/d (aproximadamente 0,3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC).

Además, en crías de rata que recibieron trametinib, se observó un descenso en el peso de los ovarios, pequeños retrasos en los hitos de maduración sexual femenina (abertura vaginal y aumento de la incidencia de yemas terminales finales prominentes en las glándulas mamarias) y ligera hipertrofia del epitelio superficial del útero. Todos estos efectos fueron reversibles tras un período sin tratamiento y atribuibles a la farmacología. Por su parte, 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.

Estudios en crías de animales

En un estudio de toxicidad en crías de rata, los principales efectos tóxicos afectaron al crecimiento (peso corporal y longitud de los huesos largos); los efectos microscópicos adversos abarcaron alteraciones en el hueso y mineralización o degeneración de diferentes órganos —

principalmente el estómago— con todas las dosis. Con las dosis más altas se observaron efectos adversos en los ojos, los riñones, el cayado de la aorta, la cavidad nasal y los senos nasales, el corazón, el hígado y la piel, así como un aumento del peso del corazón y el retraso en un hito físico de la madurez sexual en las hembras (abertura vaginal).

La mayoría de los efectos fueron reversibles, con la excepción de los efectos sobre los huesos, el fósforo sérico y la mineralización de los tejidos blandos, que progresaron/empeoraron durante el período sin tratamiento. La basofilia tubular renal y el aumento de peso del corazón también seguían presentes al final del período de recuperación.

Con la excepción de la mineralización y distrofia corneales y del aumento del peso del corazón, en los animales adultos a los que se administró trametinib se han observado efectos similares. Con la menor dosis combinada evaluada, la exposición sistémica era de aproximadamente 0,3 veces la exposición en seres humanos con la dosis clínica de 2 mg/d basada en el AUC.

Tratamiento combinado con dosis variables

Trametinib en combinación con dabrafenib

La toxicidad en perros que recibieron trametinib y dabrafenib en combinación durante 4 semanas fue parecida a la observada en estudios similares en monoterapia.

Consúltese la información relativa a la prescripción de Tafinlar.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Mekinist no se debe utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase («EXP»).

Mekinist se debe mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

No existen requisitos especiales para el uso o la manipulación de este producto.

Fabricante

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: noviembre de 2022

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

NPI
2024-PSB/
GLC-1432-s

Mekinist 2 mg

Mekinist

Inhibidores de proteína-cinasas.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Formas farmacéuticas**

Trametinib, comprimidos recubiertos de 0,5 mg: comprimidos recubiertos de color amarillo, biconvexos, con forma ovalada modificada, marcados en relieve hundido con «GS» en una cara y «TFC» en la cara opuesta.

Trametinib, comprimidos recubiertos 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.

Trametinib, comprimidos recubiertos de 2 mg: comprimidos recubiertos de color rosa, redondos, biconvexos, marcados en relieve hundido con «GS» en una cara y «HMJ» en la cara opuesta.

Trametinib, comprimidos recubiertos 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.

Es posible que algunas dosis y formas farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Sustancia activa**Comprimidos recubiertos de 0,5 mg**

Cada comprimido recubierto contiene dimetilsulfóxido de trametinib (1:1) en cantidad equivalente a 0,5 mg de trametinib.

Comprimidos recubiertos de 2 mg

Cada comprimido recubierto contiene dimetilsulfóxido de trametinib (1:1) en cantidad equivalente a 2 mg de trametinib.

Excipientes**Núcleo del comprimido**

Manitol

Celulosa microcristalina

Hipromelosa

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio (origen vegetal)

Laurilsulfato de sodio

Dióxido de silicio coloidal

Recubrimiento de los comprimidos

Hipromelosa

Dióxido de titanio

Polietilenglicol

Óxido de hierro amarillo (en los comprimidos de 0,5 mg)

Polisorbato 80 y óxido de hierro rojo (en los comprimidos de 2 mg)

Las formulaciones farmacéuticas pueden variar entre países.

INDICACIONES

Melanoma irresecable o metastásico

Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600

Tratamiento adyuvante del melanoma

Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 ECOG 0-1, y libre de enfermedad, debe iniciarse en las primeras 12 semanas después de la resección completa.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Mekinist debe ser instaurado por un médico experimentado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

Adultos

Para seleccionar los pacientes aptos para ser tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib es necesario confirmar la mutación BRAF V600 mediante una prueba autorizada o validada (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib es necesario consultar toda la información relativa a la prescripción de dabrafenib.

La dosis recomendada de Mekinist, en combinación con dabrafenib es de 2 mg administrados por vía oral una vez al día con un vaso entero de agua.

Mekinist se debe tomar con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Cuando se administran Mekinist y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de Mekinist a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib.

Si se olvida tomar a tiempo una dosis de Mekinist, la dosis olvidada únicamente se debe tomar si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

Ajustes de la dosis

Mekinist en combinación con dabrafenib

La aparición de eventos adversos o reacciones adversas puede exigir una interrupción temporal del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión definitiva del tratamiento.

En la Tabla 1 se presentan las reducciones recomendadas de la dosis. No se recomiendan dosis inferiores a 1 mg una vez al día.

Tabla 1 Reducciones recomendadas de la dosis de Mekinist

Nivel de dosis	Dosis de Mekinist
----------------	-------------------

Dosis inicial	2 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	1,5 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	1 mg una vez al día

La pauta de modificación de la dosis recomendada se proporciona en la Tabla 2. Cuando las reacciones adversas del paciente se mantengan eficazmente bajo control, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos que para su reducción. La dosis de Mekinist no debe superar los 2 mg una vez al día.

Tabla 2 Pauta de modificación de la dosis de Mekinist (excluida la pirexia)

Grado (CTCAE)*	Modificaciones de la dosis
Grado 1 o grado 2 (tolerable)	Continuar el tratamiento y vigilar a los pacientes según esté clínicamente indicado.
Grado 2 (intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0 o 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender permanentemente el tratamiento, o interrumpirlo temporalmente hasta que la toxicidad sea de grado 0 a 1 y reducir la dosis en un nivel cuando se reinicie el tratamiento.

** Grado de intensidad de los eventos adversos clínicos según la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v4.0).*

Actuación en caso de pirexia (fiebre): Se debe interrumpir el tratamiento (con Mekinist y Tafinlar cuando ambos se usan en combinación) si la temperatura del paciente es $\geq 38^{\circ}\text{C}$. En caso de recidiva, el tratamiento también puede interrumpirse al primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como el ibuprofeno o el paracetamol. Se debe examinar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se debe reiniciar el tratamiento con Mekinist, o con Mekinist y Tafinlar cuando se utilicen en combinación, si el paciente no presenta síntomas durante al menos 24 horas, ya sea (1) con el mismo nivel de dosis o (2) con un nivel de dosis reducido, si la pirexia era recurrente o iba acompañada de otros síntomas severos, como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos sean insuficientes.

Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando Mekinist se utiliza en combinación con dabrafenib, la reducción de la dosis, interrupción temporal del tratamiento o suspensión definitiva de este deben aplicarse de forma simultánea para ambos medicamentos, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de Mekinist:

- Reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

Actuación en caso de reducción de la FEVI o disfunción del ventrículo izquierdo:

El tratamiento con Mekinist se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta $>10\%$ de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Si se utiliza Mekinist en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con Mekinist, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes. Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de Mekinist.

Actuación en caso de oclusión venosa retiniana (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR):

Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis de Mekinist (para casos de toxicidad intolerable) indicado anteriormente en la Tabla 2 y, si se está utilizando Mekinist en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con este último a la misma dosis. En pacientes con OVR, se debe suspender permanentemente el tratamiento con Mekinist (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Actuación en caso de neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI):

Para eventos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la Tabla 2 solo para Mekinist; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con Mekinist.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. La disfunción renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética poblacional de Mekinist (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No se dispone de datos clínicos del uso de Mekinist en pacientes con disfunción renal severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción renal severa.

Disfunción hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con disfunción hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración del trametinib oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con disfunción hepática leve y los pacientes con una función hepática normal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética). No existen datos clínicos en pacientes con disfunción hepática moderada o severa y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. Mekinist se debe utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Mekinist en pacientes pediátricos, por lo que no se recomienda su uso en ese grupo de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA - Farmacocinética).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trametinib no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF, riesgo de hipertensión, lesión hepática, enfermedad pulmonar y rabdomiólisis. Riesgo de nuevos tumores cutáneos y no cutáneos cuando se asocia a dabrafenib.

La indicación como tratamiento adyuvante del melanoma es aprobada basada en supervivencia libre de recaída (SLR). Los beneficios de sobrevida global no han sido confirmados.

Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib, consulte la información relativa a la prescripción del dabrafenib (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Test de mutación BRAF V600

No se ha evaluado la eficacia y seguridad de Mekinist en pacientes con resultado negativo en el test diagnóstico de la mutación BRAF V600.

Mekinist en combinación con dabrafenib en pacientes con melanoma que han progresado con un inhibidor de BRAF

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

Nuevas neoplasias malignas

Pueden aparecer nuevas neoplasias malignas, cutáneas y no cutáneas, cuando Mekinist se utiliza en combinación con dabrafenib.

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma cutáneo de células escamosas (cu CCE)

Se han notificado casos de cu CCE (incluido queratoacantoma) en pacientes que estaban en tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib. Los casos de cu CCE se pueden controlar por extirpación sin necesidad de modificar el tratamiento (véase la Información para Prescribir/Inserto de dabrafenib).

Nuevo melanoma primario

Se han notificado nuevos casos de melanoma primario en pacientes que estaban en tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib. Los nuevos casos de melanoma primario se pueden controlar por escisión sin necesidad de modificar el tratamiento (véase la Información para Prescribir/Inserto de dabrafenib).

Neoplasias malignas no cutáneas

En base a su mecanismo de acción, dabrafenib puede aumentar el riesgo de neoplasias malignas no cutáneas cuando la mutación RAS está presente. Cuando Mekinist se utilice en combinación con dabrafenib, véase la Información para Prescribir/Inserto de dabrafenib. No es necesario

modificar la dosis de Mekinist con neoplasias malignas RAS positivas cuando se toma en combinación con dabrafenib.

Hemorragias

Se han dado casos de hemorragias, incluidas hemorragias graves y mortales, en pacientes en tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib (véase el apartado de REACCIONES ADVERSAS). No se ha establecido la posibilidad de que se produzcan estos acontecimientos en pacientes con recuentos bajos de plaquetas (<75 000), debido a que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. El riesgo de hemorragia se puede incrementar con el uso concomitante de tratamientos anticoagulantes o antiplaquetarios. Si se produce una hemorragia, se debe tratar a los pacientes según la práctica clínica adecuada.

Reducción de la FEVI/Disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha notificado que Mekinist disminuye la FEVI, cuando se utiliza en combinación con dabrafenib (véase el apartado de REACCIONES ADVERSAS). En los ensayos clínicos, la mediana del tiempo de aparición de la primera disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y disminución de la FEVI fue entre 2 y 5 meses.

Mekinist se debe usar con precaución en pacientes en los que la función del ventrículo izquierdo esté alterada. Los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco de Clase II, III o IV según la New York Heart Association, síndrome coronario agudo durante los últimos 6 meses, arritmias clínicamente significativas no controladas e hipertensión no controlada, fueron excluidos de los ensayos clínicos y por lo tanto el uso seguro en esta población es desconocido. Se debe evaluar la FEVI a todos los pacientes, antes de iniciar el tratamiento con Mekinist, un mes después de iniciar el tratamiento, y posteriormente en intervalos de aproximadamente 3 meses durante el tratamiento (véase el apartado de POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Ocasionalmente, se han notificado casos de disfunción aguda grave del ventrículo izquierdo debida a miocarditis en pacientes que han recibido Mekinist en combinación con dabrafenib. Se observó una recuperación total cuando se interrumpió el tratamiento. Los médicos deben estar alerta sobre la posibilidad de que se produzca miocarditis en pacientes que han desarrollado nuevos signos o síntomas cardíacos o si éstos han empeorado

Pirexia

En los ensayos clínicos con Mekinist en combinación con dabrafenib (véase el apartado de REACCIONES ADVERSAS) se ha notificado fiebre. La incidencia y gravedad de la pirexia aumenta con el tratamiento combinado (véase la Información para Prescribir/Inserto de dabrafenib). En pacientes que reciben Mekinist en combinación con dabrafenib, la pirexia podría ir acompañada de deshidratación e hipotensión grave y en algunos casos, podría provocar una insuficiencia renal aguda.

Se debe interrumpir el tratamiento (Mekinist y dabrafenib cuando se utilizan en combinación) si la temperatura del paciente es ≥ 38 °C (véase apartado de ESTUDIOS CLÍNICOS). En caso de recurrencia, el tratamiento también se puede interrumpir ante el primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o acetaminofén/paracetamol. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos no sean suficientes. Los pacientes deben ser evaluados para detectar signos y síntomas de infección. El tratamiento se puede reiniciar una vez que desaparezca la fiebre. Si la fiebre está

asociada con otros signos o síntomas graves, de acuerdo a la clínica del paciente se debe reiniciar el tratamiento a una dosis reducida una vez que la fiebre haya remitido (véase apartado de POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Hipertensión

Se han notificado elevaciones de la presión arterial asociadas al uso de Mekinist en combinación con dabrafenib, en pacientes con y sin hipertensión preexistente (véase apartado de REACCIONES ADVERSAS). Se debe medir la presión arterial al inicio del tratamiento, llevar a cabo una monitorización durante el tratamiento con Mekinist, y controlar la hipertensión con un tratamiento estándar apropiado.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

En los estudios MEK115306 y MEK116513, <1% (2/209) y el 1% (4/350) respectivamente, de los pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib desarrollaron neumonitis o EPI (véase apartado de REACCIONES ADVERSAS).

En espera de tener una confirmación clínica, se debe retirar el tratamiento con Mekinist en pacientes con sospecha de padecer EPI o neumonitis, incluidos pacientes que presenten síntomas pulmonares nuevos o progresivos y signos de tos, disnea, hipoxia, derrame pleural o infiltrados. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Mekinist en pacientes diagnosticados con EPI o neumonitis relacionada con el tratamiento (véase apartado de POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Si Mekinist se utilizara en combinación con dabrafenib, podría continuar con el tratamiento con dabrafenib a la misma dosis.

Alteración visual

En pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib, podrían aparecerles alteraciones visuales, incluyendo oclusión de las venas retinianas y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano. En los ensayos clínicos con Mekinist se han notificado síntomas de visión borrosa, disminución de la agudeza visual, y otros fenómenos visuales (véase apartado de REACCIONES ADVERSAS). En los ensayos clínicos con Mekinist en combinación con dabrafenib se han notificado uveítis e iridociclitis.

Mekinist no está recomendado en pacientes con antecedentes de oclusión de las venas retinianas. No se ha establecido la seguridad de Mekinist en sujetos con factores que predispongan a padecer oclusión de las venas retinianas, incluyendo glaucoma no controlado o hipertensión ocular, hipertensión no controlada, diabetes mellitus no controlada, o antecedentes de hiperviscosidad o síndromes de hipercoagulabilidad.

Si durante el tratamiento con Mekinist los pacientes notifican nuevas alteraciones en la visión, como disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión, se recomienda realizar de inmediato una evaluación oftalmológica. En pacientes diagnosticados de desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, se deben seguir los ajustes de dosis indicados en la Tabla 2 (véase apartado de POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN); si se diagnosticara uveítis (véase la Información para Prescribir/Inserto de dabrafenib). Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Mekinist, en pacientes diagnosticados de oclusión de las venas retinianas. Tras el diagnóstico de OCV o DEPR, no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con Mekinist. Tras el diagnóstico de

uveítis, no es necesario modificar la dosis de Mekinist cuando se toma en combinación con dabrafenib.

Erupción

Se han observado erupciones aproximadamente en un 24% de los pacientes cuando Mekinist se usa en combinación con dabrafenib (véase el apartado de REACCIONES ADVERSAS). La mayoría de estos casos fueron de Grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones de tratamiento ni reducciones de dosis.

Rabdomiólisis

En pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib (véase el apartado de REACCIONES ADVERSAS) se han notificado casos de rabdomiólisis. En algunos casos, los pacientes fueron capaces de continuar el tratamiento. En los casos más graves se requirió hospitalización, interrupción o suspensión permanente del tratamiento. Ante signos o síntomas de rabdomiólisis, se debe garantizar una evaluación clínica y recomendar el tratamiento adecuado.

Fallo renal

En los ensayos clínicos se ha identificado fallo renal en pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib (véase la Información para Prescribir/Inserto de dabrafenib).

Pancreatitis

En los ensayos clínicos se ha notificado pancreatitis en pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib (véase la Información para Prescribir/Inserto de dabrafenib).

Acontecimientos hepáticos

En ensayos clínicos con Mekinist en combinación, se han notificado reacciones adversas hepáticas (véase el apartado de REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda realizar una monitorización de la función hepática cada cuatro semanas durante 6 meses tras iniciar el tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib. A partir ahí, la monitorización hepática puede continuar según indique la práctica clínica.

Insuficiencia hepática

Debido a que el metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación de Mekinist, la administración de Mekinist se debe llevar a cabo con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (véase el apartado de POSOLOGÍA & ADMINISTRACIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Trombosis venosa profunda/Embolismo pulmonar

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

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) durante el tratamiento en combinación de dabrafenib y Mekinist, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden ser mortales. Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes de los signos y

síntomas de las reacciones cutáneas y se deben monitorizar cuidadosamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran RACGs, se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib y Mekinist.

Trastornos gastrointestinales

En pacientes tratados en combinación con dabrafenib (véase el apartado de REACCIONES ADVERSAS) se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, incluyendo desenlace mortal. El tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib debe ser usado con precaución en pacientes que presenten factores de riesgo de perforación gastrointestinal, incluidos antecedentes de diverticulitis, metástasis en el tracto gastrointestinal y uso concomitante de medicamentos con riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

Sarcoidosis

Se han notificado casos de sarcoidosis en pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib, que afectan principalmente a la piel, los pulmones, los ojos y los nódulos linfáticos. En la mayoría de los casos, se ha mantenido el tratamiento con Mekinist y dabrafenib. En caso de que se diagnostique sarcoidosis, se debe evaluar cuál es el tratamiento adecuado. Es importante no interpretar erróneamente la sarcoidosis como una progresión de la enfermedad.

Linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH)

En la experiencia posterior a la comercialización, se ha observado linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes tratados con Mekinist en combinación con dabrafenib. Se debe tener precaución al administrar Mekinist en combinación con dabrafenib. Si se confirma la LHH, se deberá interrumpir la administración de Mekinist y dabrafenib y se debe iniciar el tratamiento para la LHH.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

La aparición de SLT, que puede ser mortal, se ha asociado con el uso de Mekinist en combinación con dabrafenib (véase el apartado de REACCIONES ADVERSAS). Los factores de riesgo del SLT incluyen una alta carga tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida. Los pacientes con factores de riesgo de SLT deben ser monitorizados estrechamente y se debe considerar la hidratación profiláctica. El SLT debe tratarse inmediatamente, según esté clínicamente indicado.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Melanoma irresecable o metastásico

Tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar

La seguridad del tratamiento con Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó en dos estudios aleatorizados de fase III en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600, tratados con 2 mg de Mekinist administrado por vía oral una vez al día y 150 mg de Tafinlar administrado por vía oral dos veces al día (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) observados durante el tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar fueron pirexia, fatiga, náuseas, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción, artralgia, hipertensión arterial, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de los eventos adversos observados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico:

Los eventos adversos registrados en los estudios clínicos en pacientes con melanoma irresecable o metastásico se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA, en la Tabla 3 para Mekinist en combinación con Tafinlar. En cada clase, los eventos adversos se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia de los distintos eventos adversos se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

La Tabla 3 muestra los eventos adversos observados durante el uso de Mekinist en combinación con Tafinlar; se indican los datos correspondientes al estudio aleatorizado de fase III con doble enmascaramiento MEK115306 ($N = 209$) y los datos de seguridad combinados correspondientes al estudio MEK115306 ($N = 209$) y al estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento MEK116513 ($N = 350$).

Tabla 3 Melanoma irresecable o metastásico: eventos adversos asociados al uso combinado de Mekinist y Tafinlar

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) $N = 209$	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados $N = 559$
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Erupción pustulosa	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Carcinoma de células escamosas (CCE) cutáneo, que abarca: CCE de la piel, CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluido el papiloma de piel	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (papiloma cutáneo)	Frecuente	Infrecuente
Nuevo melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiperglucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Alteración visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Disfunción del ventrículo izquierdo	No notificado	Infrecuente
Insuficiencia cardíaca	No notificado	Infrecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Frecuente
Lesión cutánea	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Fotosensibilidad ²⁾	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Creatina-fosfoquinasa elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiólisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	Frecuente	Frecuente

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N = 209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N = 559
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Exploraciones complementarias		
Alanina-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	Muy frecuente	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Frecuente	Frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	Frecuente	Frecuente
¹⁾ La mayoría de los episodios hemorrágicos fueron leves. Se han notificado eventos graves, definidos como hemorragias sintomáticas en una zona u órgano críticos, así como hemorragias intracraneales mortales. ²⁾ Los casos de fotosensibilidad también se observaron tras la comercialización. Todos los casos notificados en los ensayos clínicos COMBI-d y COMBI-v fueron de grado 1 y no se precisó una modificación de la dosis.		

Pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales

El perfil toxicológico observado en el estudio BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) en pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales es acorde al de la combinación de Mekinist con Tafinlar en el melanoma irresecable o metastásico (véase también el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tratamiento adyuvante del melanoma

Mekinist en combinación con Tafinlar

La seguridad de Mekinist en combinación con Tafinlar se evaluó en un estudio de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, de Mekinist en combinación con Tafinlar frente a dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma en estadio III con mutación BRAF V600 después de la resección quirúrgica (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

En el grupo que recibió 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día, las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) fueron pirexia, fatiga, náuseas, cefalea, erupción, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgia y mialgia.

En la Tabla 4 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar descritas con una incidencia ≥10%, en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia ≥2%, en el caso de las reacciones de grado 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF115532 (COMBI-AD).

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Las categorías de frecuencia de las distintas reacciones adversas se ajustan a la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); infrecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10 000, <1/1000); muy raras (<1/10 000).

Tabla 4 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist y Tafinlar frente al placebo

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NN	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea ³⁾	39	1	24	NN	Muy frecuente
Mareo ⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecuente
Coriorretinopatía ⁵⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Desprendimiento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muy frecuente
Hipertensión ⁸⁾	11	6	8	2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos ⁹⁾	17	NN	8	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	40	<1	20	NN	Muy frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy frecuente
Vómitos	28	<1	10	NN	Muy frecuente
Dolor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muy frecuente
Estreñimiento	12	NN	6	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muy frecuente
Piel seca ¹²⁾	14	NN	9	NN	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NN	Muy frecuente
Eritema ¹³⁾	12	NN	3	NN	Muy frecuente
Prurito ¹⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NN	Muy frecuente
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NN	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NN	Muy frecuente
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NN	4	NN	Muy frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NN	NN	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Insuficiencia renal	<1	NN	NN	NN	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Pirexia ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muy frecuente
Fatiga ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy frecuente
Escalofríos	37	1	4	NN	Muy frecuente

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NN	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	15	<1	7	NN	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Alanina-aminotransferasa elevada ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada ²¹⁾	16	4	2	<1	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina elevada	7	<1	<1	<1	Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	5	NN	2	<1	Frecuente
1) «Nasofaringitis» también incluye «faringitis». 2) «Neutropenia» también incluye «neutropenia febril» y casos de «recuento disminuido de neutrófilos» que reúne los criterios para «neutropenia». 3) «Cefalea» también incluye «cefalea de tensión». 4) «Mareo» también incluye «vértigo». 5) «Coriorretinopatía» también incluye «trastorno coriorretiniano». 6) «Desprendimiento de retina» también incluye «desprendimiento macular del epitelio pigmentario retiniano» y «desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina». 7) «Hemorragia» incluye una extensa lista con cientos de términos de evento que recogen eventos hemorrágicos. 8) «Hipertensión» también incluye «crisis hipertensiva». 9) «Tos» también incluye «tos productiva». 10) «Dolor abdominal» también incluye «dolor en la zona superior del abdomen» y «dolor en la zona inferior del abdomen». 11) «Erupción» también incluye «erupción maculopapular», «erupción macular», «erupción generalizada», «erupción eritematosa», «erupción papular», «erupción prurítica», «erupción nodular», «erupción vesicular» y «erupción pustulosa». 12) «Piel seca» también incluye «xerosis» y «xerodermia». 13) «Eritema» también incluye «eritema generalizado». 14) «Prurito» también incluye «prurito generalizado» y «prurito genital». 15) «Mialgia» también incluye «dolor musculoesquelético» y «dolor torácico musculoesquelético». 16) «Espasmos musculares» también incluye «rigidez musculoesquelética». 17) «Pirexia» también incluye «hiperpirexia». 18) «Fatiga» también incluye «astenia» y «malestar general». 19) «Edema periférico» también incluye «hinchazón periférica». 20) «Alanina-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia». 21) «Aspartato-aminotransferasa elevada» también incluye «enzimas hepáticas elevadas», «prueba de función hepática aumentada», «prueba de función hepática anormal» e «hipertransaminasemia». NN: no notificado.					

Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y de los ensayos clínicos combinados

Las reacciones adversas siguientes se han notificado durante el uso posterior a la comercialización de Mekinist en combinación con Tafinlar, incluidas las comunicaciones espontáneas de casos. Dado que estas reacciones adversas recibidas desde la comercialización del producto se notifican a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fiablemente su frecuencia. Cuando correspondió, las frecuencias de estas reacciones

adversas se calcularon a partir de los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones. Las reacciones adversas se han enumerado según las clases de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 5 Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones

Reacción adversa	Mekinist en combinación con Tafinlar – Categoría de frecuencia	Mekinist en monoterapia – Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario		
Sarcoidosis	Infrecuente	-
Linfohistiocitosis hemofagocítica	De frecuencia desconocida	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Síndrome de lisis tumoral	De frecuencia desconocida	-
Trastornos del sistema nervioso		
Neuropatía periférica	Frecuente	Frecuente
Síndrome de Guillain-Barré	Infrecuente	-
Trastornos cardíacos		
Bloqueo auriculoventricular ¹	Frecuente	Infrecuente
Bloqueo de rama ²	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos vasculares		
Tromboembolia venosa (TEV) ³	Frecuente	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Dermatosis neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet)	De frecuencia desconocida	-
1) «Bloqueo auriculoventricular» incluye bloqueo auriculoventricular, bloqueo auriculoventricular de primer grado, bloqueo auriculoventricular de segundo grado y bloqueo auriculoventricular completo. 2) «Bloqueo de rama» incluye, bloqueo de rama derecha y bloqueo de rama izquierda. 3) «Tromboembolia venosa» incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia y trombosis venosa.		

INTERACCIONES

Efecto de otros medicamentos sobre Mekinist

Debido a que Mekinist se metaboliza principalmente vía deacetilación mediada por enzimas hidrolíticas (p. ej. carboxil-esterasas), es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través de interacciones metabólicas (véase apartado de FARMACOLOGÍA CLÍNICA). No se puede descartar la interacción entre fármacos por la vía de estas enzimas hidrolíticas, la cual podría influenciar a la exposición a Mekinist. La exposición a dosis múltiples de Mekinist no se vio afectada por la administración concomitante de un inductor del citocromo P450 3A4 (CYP3A4).

Mekinist, in vitro, es un sustrato del flujo de transportadores P-gp. Como no se puede excluir que una fuerte inhibición hepática de P-gp pudiera elevar los niveles de Mekinist, es por lo que se recomienda precaución cuando se administre Mekinist con medicamentos que sean inhibidores potentes de P-gp (p.ej. verapamilo, ciclosporina, ritonavir, quinidina, itraconazol).

Efecto de Mekinist sobre otros medicamentos

En base a los datos obtenidos in vitro e in vivo, es poco probable que Mekinist afecte de forma significativa a la farmacocinética de otros medicamentos por la vía de interacción con enzimas CYP o transportadores (véase apartado de FARMACOLOGÍA CLÍNICA). La administración de dosis múltiples de 2 mg de Mekinist una vez al día no tuvo efectos clínicamente relevantes en la $C_{\text{máx}}$ ni en el AUC de dabrafenib (un sustrato del CYP2C8/CYP3A4) cuando se administró una dosis única de este último. Mekinist puede producir una inhibición transitoria de los sustratos de BCRP en el intestino (por ejemplo, pitavastatina), que puede minimizarse con una escalada de dosis (diferencia de dos horas) de estos medicamentos y Mekinist.

Según los datos clínicos, no se espera una pérdida de eficacia de los anticonceptivos hormonales cuando se administran concomitantemente con Mekinist en monoterapia (véase apartado de FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Tratamiento combinado con dosis fijas o variables

Combinación con dabrafenib

La administración concomitante de dosis múltiples de 2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de dabrafenib dos veces al día provocó un aumento del 16% en la $C_{\text{máx}}$ del dabrafenib y del 23% en su AUC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del Mekinist, correspondiente a una disminución del 12% del AUC, cuando Mekinist se administra en combinación con dabrafenib. Estos cambios en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del dabrafenib y el Mekinist se consideran clínicamente irrelevantes.

Cuando se use Mekinist en combinación con dabrafenib, véase los apartados de PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS e INTERACCIONES para mayor información de las interacciones.

Efecto de los alimentos sobre Mekinist

Debido al efecto de los alimentos sobre la absorción de Mekinist, los pacientes deben tomar Mekinist en combinación con dabrafenib, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas (véase los apartados de POSOLOGÍA & ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

Mekinist puede provocar daños fetales si se administra a embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de Mekinist durante el embarazo. Los estudios de la función reproductora realizados en animales (ratas y conejas) demostraron que el trametinib induce toxicidad materna y en el desarrollo. En el caso de las ratas se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 2 mg una vez al día. En las conejas se observó un descenso del peso fetal y un aumento de la incidencia de alteraciones de la osificación y de pérdidas embrionarias posteriores a la implantación después de una exposición materna a concentraciones de trametinib correspondientes a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 2 mg una vez al día. Mekinist no se debe

administrar a mujeres embarazadas. Si se usa Mekinist durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Mekinist, la paciente debe ser informada sobre los posibles riesgos para el feto.

Datos en animales

En estudios del desarrollo embriofetal, las ratas y conejas recibieron dosis orales de trametinib de hasta 0,125 mg/kg/d y 0,31 mg/kg/d respectivamente durante la organogénesis. En ratas, con dosis de $\geq 0,031$ mg/kg/d y 0,125 mg/kg/d, la exposición sistémica materna (AUC) fue respectivamente de 110 ng·h/ml y 684 ng·h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,3 y 1,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de $\geq 0,031$ mg/kg/d, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal. Con dosis de 0,125 mg/kg/d se observó toxicidad materna e incremento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación. En conejas, con dosis de $\geq 0,039$ mg/kg/d y 0,15 mg/kg/d, la exposición sistémica materna (AUC) fue respectivamente de 31,9 ng·h/ml y 127 ng·h/ml, lo que corresponde aproximadamente a 0,09 y 0,3 veces la exposición alcanzada en el ser humano cuando se administra la dosis máxima recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de $\geq 0,039$ mg/kg/d, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal y aumento de la incidencia de alteraciones en la osificación. Con dosis de 0,15 mg/kg/d se produjo un aumento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación con respecto a los animales de control, con casos de pérdida total de la camada.

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

Se debe advertir a las pacientes femeninas en edad fértil sobre la utilización de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Mekinist y durante las 16 semanas siguientes tras interrumpir el tratamiento.

El uso de dabrafenib puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales por lo que cuando Mekinist se tome en combinación con dabrafenib se debe utilizar otro método anticonceptivo, tales como los métodos de barrera (véase la Información para Prescribir/ Inserto de dabrafenib).

Lactancia

Resumen de los riesgos

Se desconoce si Mekinist se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, no se puede descartar la existencia de riesgo para los lactantes.

Mekinist no se debe administrar a madres durante el periodo de lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Mekinist tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticoncepción Mujeres

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear de que en estudios en animales se ha demostrado que Mekinist es nocivo para el desarrollo del feto. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear que sean sexualmente activas utilicen un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazos accidentales inferior al 1%) durante el tratamiento con Mekinist y por lo menos hasta 16 semanas después de haberlo terminado.

Se debe comunicar a las mujeres con capacidad de procrear tratadas con Mekinist en combinación con dabrafenib que este último medicamento puede reducir la eficacia de los

anticonceptivos orales o de cualquier otro anticonceptivo hormonal sistémico, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo efectivo alternativo.

Hombres que toman Mekinist en combinación con dabrafenib En animales a los que se administró dabrafenib se ha observado efectos sobre la espermatogénesis. Se debe informar a los pacientes varones que tomen Mekinist en combinación con dabrafenib del posible riesgo de deterioro de la espermatogénesis, que puede ser irreversible (véase Información para prescribir/Inserto de dabrafenib).

Los pacientes varones (incluidos los pacientes vasectomizados) con parejas sexuales que estén embarazadas, probablemente embarazadas o que puedan quedar embarazadas deben usar preservativos al mantener relaciones sexuales durante el tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib y por espacio de al menos 16 semanas tras finalizarlo.

Esterilidad

No hay información relativa al efecto de Mekinist sobre la fertilidad en seres humanos. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales, pero se han observado efectos adversos en los órganos reproductores de las hembras (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Mekinist puede afectar a la fertilidad de los seres humanos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

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

SOBREDOSIS

No se ha comunicado ningún caso de sobredosis. En los ensayos clínicos no se notificaron casos de dosis de Mekinist superiores a 4 mg una vez al día. En los ensayos clínicos se han evaluado dosis de hasta 4 mg por vía oral una vez al día, y dosis de carga de 10 mg por vía oral una vez al día administradas durante dos días consecutivos.

El manejo posterior debe realizarse según esté clínicamente indicado o conforme a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si existen. No existe un tratamiento específico para la sobredosis de trametinib. Si se produce una sobredosis, el paciente debe recibir tratamiento sintomático y mantenerse adecuadamente vigilado según sea necesario. No se prevé que la hemodiálisis mejore la eliminación, ya que el trametinib se encuentra unido en gran medida a las proteínas plasmáticas.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

Mekinist en combinación con dabrafenib: melanoma

El dabrafenib es un inhibidor selectivo y potente de la cinasa BRAF (normal o con mutación V600) y de la cinasa CRAF (normal), que compite por el sitio de unión del ATP. Las mutaciones

oncogénicas en BRAF conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK y a la estimulación del crecimiento de las células tumorales. Dado que el tratamiento concurrente con Mekinist y Tafinlar produce la inhibición simultánea de ambas cinasas (BRAF y MEK) en la vía, la combinación ofrece una inhibición superior a la de las monoterapias respectivas. La combinación de estos dos medicamentos tiene carácter sinérgico/aditivo *in vitro* en líneas celulares de melanoma con mutación BRAF V600 y retrasa la aparición de resistencia *in vivo* en los xenoinjertos de melanoma portadores de la mutación BRAF V600.

Farmacodinámica

El trametinib redujo la concentración de la ERK fosforilada en líneas celulares de melanoma con mutación BRAF V600 y en modelos de xenoinjerto de melanoma.

En pacientes con melanoma y mutación BRAF y NRAS, la administración 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). Tras la administración de dosis múltiples de 2 mg una vez al día, la media de las concentraciones de trametinib observada sobrepasa la concentración preclínica pretendida durante el intervalo de administración de 24 horas y, por lo tanto, proporciona una inhibición sostenida de la vía MEK.

Electrofisiología cardíaca

Estudio MEK111054

Inicialmente el potencial del trametinib de prolongación del intervalo QT se evaluó como parte del primer estudio en humanos para determinar la relación entre el intervalo QTc —leído de forma no automatizada e independiente— y las concentraciones plasmáticas de trametinib mediante un modelo no lineal de efectos mixtos. Se dispuso de datos de 50 pacientes, con un total de 498 valores de QTc emparejados. Según el análisis del QTc en función de la concentración, Mekinist no mostró un potencial evidente para alterar el intervalo QTc. En el valor de la media de la $C_{\text{máx}}$, observado con la dosis recomendada de 2 mg una vez al día, la mediana del incremento del QTc es de 2,2 ms (IC del 90%: 0,2; 4,0).

Con el fin de confirmar la ausencia de efecto en el intervalo QTc, se evaluó adicionalmente el potencial de Mekinist de prolongación del intervalo QT en un estudio de fase I específico e independiente en 35 pacientes (de los que 32 finalizaron el estudio) con tumores sólidos. Los pacientes recibieron el día 1 del estudio 3 mg de un placebo de características similares al medicamento activo, y los días 2-14 recibieron una dosis de 2 mg de Mekinist una vez al día y 2 comprimidos de placebo de 0,5 mg. El día 15 del estudio, todos los pacientes recibieron una única dosis de 3 mg de Mekinist (dosis supraterapéutica). El estudio no mostró que Mekinist tuviera el potencial de alterar el intervalo QTcF tras la administración de dosis repetidas de 2 mg de Mekinist, tampoco con la dosis supraterapéutica de 3 mg administrada el día 15. Con una dosis 1,5 veces mayor que la dosis máxima recomendada, Mekinist no prolonga el intervalo QT en grado clínicamente relevante.

Farmacocinética

Absorción

El trametinib se absorbe por vía oral, con una mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de 1,5 horas desde la administración de la dosis. La media de la biodisponibilidad absoluta de una dosis única de un comprimido de 2 mg es del 72% con respecto a una microdosis intravenosa. Tras la administración de dosis múltiples, el aumento de la exposición ($C_{\text{máx}}$ y AUC) fue proporcional a la dosis. Tras la administración de 2 mg una

vez al día, la media geométrica de la $C_{\text{máx}}$, el AUC(0- τ) y la concentración previa a la dosis fue de 22,2 ng/ml, 370 ng·h/ml y 12,1 ng/ml, respectivamente, con una relación pico:valle baja (1,8). La variabilidad interindividual fue baja (<28%). La administración de una dosis única de trametinib con una comida hipercalórica y rica en grasas provocó una reducción del 70% y del 10% en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Distribución

El trametinib se fija a las proteínas del plasma humano en un 97,4%. El volumen de distribución del trametinib es de 1060 l tras la administración de una microdosis intravenosa de 5 µg.

Biotransformación y metabolismo

En estudios *in vitro* e *in vivo* se ha demostrado que el trametinib se metaboliza principalmente mediante desacetilación, sola o en combinación con monooxigenación. Posteriormente, el metabolito desacetilado experimenta un paso adicional de metabolización por glucuronidación. La desacetilación está mediada por las carboxilesterasas 1b, 1c y 2 y quizá también por otras enzimas hidrolíticas.

Eliminación

El trametinib se acumula con la administración diaria repetida, con una media del cociente de acumulación de 6,0 tras una dosis diaria de 2 mg. La vida media de eliminación tras administrar una única dosis alcanza un valor medio de 127 horas (5,3 días). El estado de equilibrio se había alcanzado ya el día 15. La depuración plasmática tras la administración intravenosa es de 3,21 l/h.

Tras la administración de una dosis oral única de trametinib radioactivo en solución, la recuperación total de la dosis después de un período de recolección de 10 días es baja (<50%) debido a la larga vida media. Las sustancias asociadas al medicamento se excretaron principalmente en las heces ($\geq 81\%$ de la radioactividad recuperada) y, en una pequeña proporción, en la orina ($\leq 19\%$). Menos del 0,1% de la dosis excretada se recuperó como sustancia original inalterada en la orina.

Evaluación *in vitro* del potencial de interacción farmacológica

Efectos de otros medicamentos sobre el trametinib:

Los datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que no es probable que la farmacocinética del trametinib se vea afectada por otros medicamentos. El trametinib es desacetilado por carboxilesterasas y, posiblemente, otras enzimas hidrolíticas. En los estudios clínicos existen pocos indicios de interacciones farmacológicas mediadas por carboxilesterasas. Las enzimas CYP desempeñan un papel menor en la eliminación del trametinib, y el compuesto no es un sustrato de los siguientes transportadores: la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1, 1B3 y 2B1, el transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, la proteína asociada a multirresistencia farmacológica (MRP) 2 ni la proteína de expulsión de toxinas y fármacos (MATE) 1. *In vitro*, el trametinib es un sustrato del transportador de salida gp-P (glucoproteína P), pero es poco probable que se vea afectado significativamente por la inhibición de este transportador, debido a su alta permeabilidad por transporte pasivo y su elevada biodisponibilidad.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Según un análisis de farmacocinética poblacional, la edad no tuvo un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de Mekinist.

Sexo biológico y peso corporal

Según un análisis de farmacocinética poblacional, se determinó que el sexo biológico y el peso corporal influyen en la depuración del trametinib oral. Aunque es previsible que las mujeres y los individuos de menor peso presenten una exposición mayor que los varones y los individuos de mayor peso, es improbable que dichas diferencias sean clínicamente relevantes, por lo que no es necesario un ajuste de la dosis.

Raza o etnia

Los datos que hay son insuficientes para evaluar el posible efecto de la raza en la farmacocinética del trametinib.

Disfunción renal

Es poco probable que la disfunción renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del trametinib debido a su baja excreción renal. La farmacocinética del trametinib se caracterizó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 223 pacientes con disfunción renal leve y en 35 pacientes con disfunción renal moderada que participaron en ensayos clínicos con trametinib. La disfunción renal leve y moderada no tuvo ningún efecto sobre la exposición al trametinib (<6% en ambos grupos). No hay datos disponibles para pacientes con disfunción renal severa (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Disfunción hepática

La farmacocinética del trametinib se caracterizó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 64 pacientes con disfunción hepática leve (según la clasificación del National Cancer Institute estadounidense) que participaron en ensayos clínicos con trametinib. La depuración del trametinib oral no difirió significativamente en dichos pacientes con respecto a los pacientes con función hepática normal. No hay datos disponibles para pacientes con disfunción hepática moderada o severa (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

ESTUDIOS CLÍNICOS**Melanoma irreseccable o metastásico*****Mekinist en combinación con Tafinlar***

La eficacia y seguridad de la dosis recomendada de Mekinist (2 mg una vez al día) en combinación con Tafinlar (150 mg dos veces al día) para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600 se evaluó en dos estudios pivotaes (fundamentales) de fase III.

MEK115306 (COMBI-d)

El estudio de fase III MEK115306 (COMBI-d), aleatorizado y con doble enmascaramiento, comparó la combinación de Mekinist y dabrafenib con la administración de dabrafenib y placebo como tratamiento de primera línea en pacientes afectados por melanoma cutáneo

irreseccable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV) con mutación BRAF V600E o V600K. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el investigador, siendo la supervivencia global (SG) uno de los criterios secundarios de valoración clave. Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a ≤LSN) y el tipo de mutación BRAF (V600E frente a V600K).

Un total de 423 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día) (N = 211) o al grupo de dabrafenib en monoterapia (150 mg dos veces al día) (N = 212). Las características iniciales estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. El 53% de los pacientes eran varones, y la mediana de edad era de 56 años. En la mayoría de los pacientes, la puntuación en la escala funcional del ECOG era de 0 (72%) y la enfermedad se encontraba en el estadio IV M1c (66%). La mayor parte de los pacientes (85%) presentaba la mutación BRAF V600E; el 15% restante, la mutación BRAF V600K.

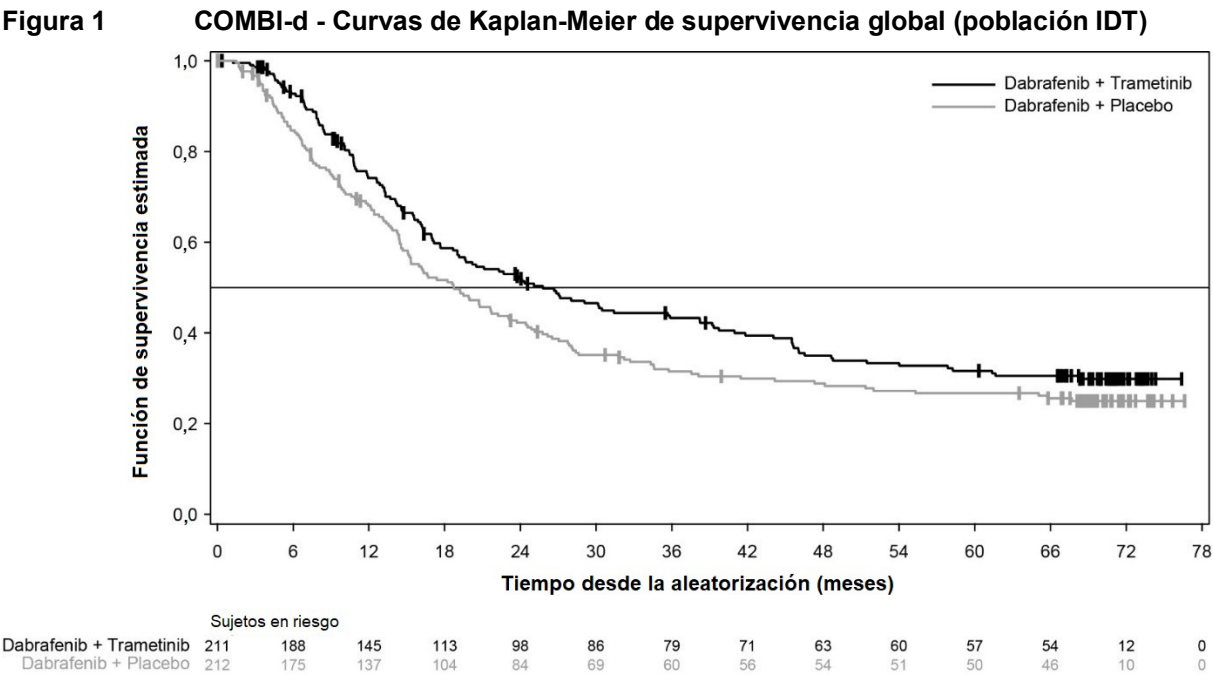
La mediana de la SG y las tasas estimadas de supervivencia al cabo de 1, 2, 3, 4 y 5 años se presentan en la Tabla 6. Un análisis de la SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el dabrafenib en monoterapia. La mediana de la SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 7 meses mayor que la mediana de la SG en el grupo del dabrafenib en monoterapia (25,8 meses frente a 18,7 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 32% para la combinación frente al 27% para el dabrafenib en monoterapia (Tabla 6 y Figura 1). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (véase la Figura 1).

La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 40% (IC del 95%: 31,2; 48,4) en el grupo de tratamiento combinado frente al 33% (IC del 95%: 25,0; 41,0) en el grupo del dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC del 95%: 8,4; 26,0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 14% (IC del 95%: 6,8; 23,1) en el grupo del dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

Tabla 6 COMBI-d: Resultados de la SG (población IDT)

	Análisis de la SG*		Análisis de la SG al cabo de 3 años*		Análisis de la SG al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
Número de pacientes						
Fallecimiento (evento), n (%)	99 (47)	123 (58)	114 (54)	139 (66)	135 (64)	151 (71)
Estimaciones de la SG (meses)						
Mediana (IC del 95%)	25,1 (19,2; NA)	18,7 (15,2; 23,7)	26,7 (19,0; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,71 (0,55; 0,92)		0,75 (0,58; 0,96)		0,80 (0,63; 1,01)	
Valor de p	0,011		NP		NP	
SG estimada, % (IC del 95%)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)		Dabrafenib + placebo (n = 212)			
Al cabo de 1 año	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)			
Al cabo de 2 años	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)			
Al cabo de 3 años	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)			
Al cabo de 4 años	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)			
Al cabo de 5 años	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)			

*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG: 12 de enero de 2015; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 5 años: 10 de diciembre de 2018.
NA = no alcanzada, NP = no procede.



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración principal de la SSP a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del dabrafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del dabrafenib en monoterapia (Tabla 7).

Tabla 7 **Resultados de eficacia evaluada por el investigador en el estudio MEK115306 (COMBI-d)**

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis actualizado*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
SSP evaluada por el investigador								
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	153 (73)	168 ^f (79)	160 (76)	166 (78)
Mediana (meses) (IC del 95% ^a)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,0; 12,8)	7,6 (5,8; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)

Criterios de valoración	Análisis principal*		Análisis actualizado*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,71 (0,57; 0,88)		0,73 (0,59; 0,91)	
Valor de p (prueba del orden logarítmico)	0,035		<0,001 ^g		NP		NP	
Tasa de respuesta global ^b (%) (IC del 95%)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	68 (61,5; 74,5)	55 (47,8; 61,5)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Diferencia en la tasa de respuesta global (RC ^c + RP ^c), % IC del 95% de la diferencia Valor de p	15 ^d 5,9; 24,5 0,0015		15 ^d 6,0; 24,5 0,0014 ^g		NP		NP	
Duración de la respuesta (meses)								
Mediana (IC del 95%)	9,2 ^e (7,4; NA)	10,2 ^e (7,5; NA)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,0 (9,3; 17,1)	10,6 (8,3; 12,9)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)

*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis principal: 26 de agosto de 2013; fecha tope para la inclusión de datos del análisis final: 12 de enero de 2015; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 10 de diciembre de 2018.

a) Intervalo de confianza

b) Tasa de respuesta global = respuesta completa + respuesta parcial

c) RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

d) Diferencia en la TRG calculada a partir del resultado de la TRG sin redondear

e) En el momento en que se elaboró la tabla, la mayoría (≥ 59%) de las respuestas evaluadas por el investigador aún se mantenían

f) Se consideró que dos pacientes habían tenido una progresión de la enfermedad o habían fallecido en el análisis al cabo de 3 años, pero estuvieron durante un tiempo prolongado sin evaluación adecuada antes de los eventos, por lo que fueron objeto de censura estadística en el análisis al cabo de 5 años.

g) El análisis actualizado no fue pre-planificado y el valor de p no se ajustó por la realización de análisis múltiples.

NA = no alcanzada

NP = no procede.

MEK116513 (COMBI-v)

El estudio MEK116513 fue un estudio de fase III aleatorizado sin enmascaramiento, con dos grupos, que evaluó el tratamiento combinado con Mekinist y dabrafenib: en comparación con vemurafenib en monoterapia en el melanoma irresecable o metastásico con mutación BRAF V600. El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia global. Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a ≤ LSN) y el tipo de mutación BRAF (V600E frente a V600K).

Un total de 704 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día) o al grupo de vemurafenib en monoterapia (960 mg dos veces al día). La mayoría de los pacientes era de raza blanca (>96%) y varones (55%), con una mediana de edad de 55 años (24% mayores de 65 años). La mayor parte de los pacientes presentaba enfermedad en estadio IV M1c (61%). La mayoría tenía LDH ≤ LSN (67%), una puntuación de 0 en la escala de capacidad funcional del ECOG (70%) y enfermedad visceral (78%) al inicio. En total, el 54% de los pacientes presentaba menos de 3 localizaciones tumorales al inicio. La mayoría de los pacientes (89%) tenía la mutación BRAF V600E.

Un análisis de la SG al cabo de 5 años demostró un beneficio continuado para la combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el vemurafenib en monoterapia. La mediana de la SG en el grupo de tratamiento combinado fue aproximadamente 8 meses mayor que en el del vemurafenib en monoterapia (26,0 meses frente a 17,8 meses), y las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 36% para la combinación frente al 23% para el vemurafenib en monoterapia (Tabla 8 y Figura 2). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (véase la Figura 2). La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 46% (IC del 95%: 38,8; 52,0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 28% (IC del 95%: 22,5; 34,6) en el grupo del vemurafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC del 95%: 9,3; 23,3) en el grupo de tratamiento combinado frente al 10% (IC del 95%: 5,1; 17,4) en el grupo del vemurafenib para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

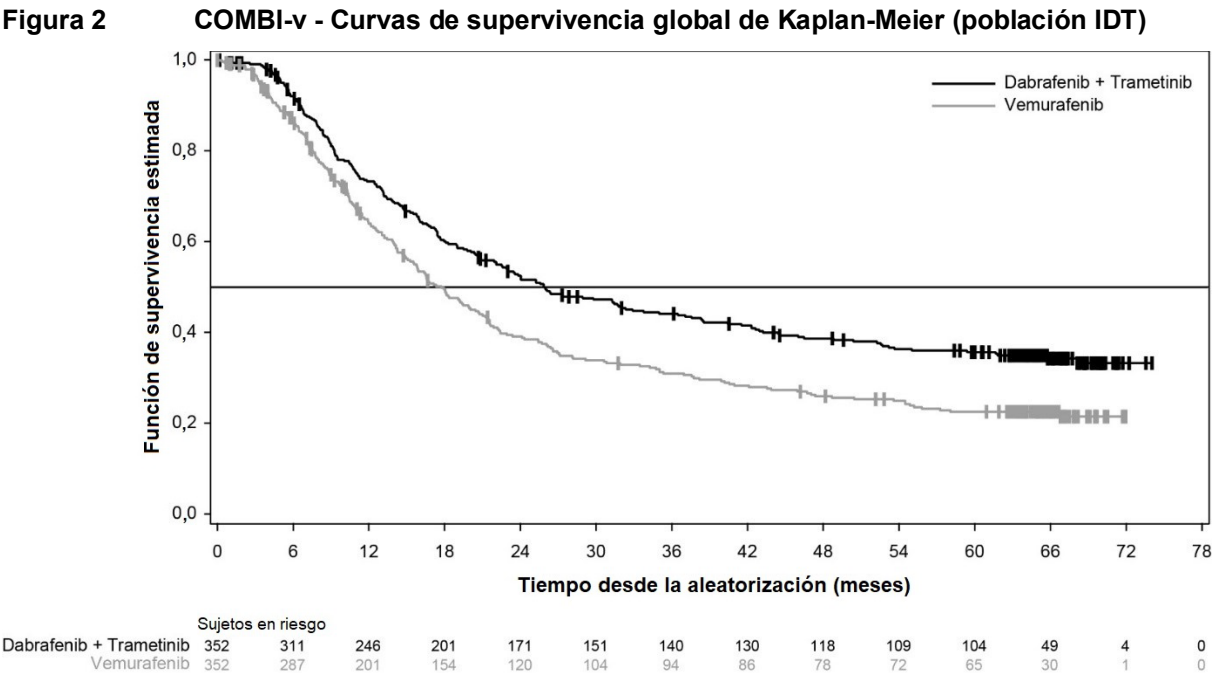
Tabla 8 Resultados de la SG para el estudio MEK116513 (COMBI-v)

	Análisis de la SG*		Análisis de la SG al cabo de 3 años*		Análisis de la SG al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
Número de pacientes						
Fallecimiento (evento), n (%)	100 (28)	122 (35)	190 (54)	224 (64)	216 (61)	246 (70)
Estimaciones de la SG (meses)						
Mediana (IC del 95%)	NA (18,3; NA)	17,2 (16,4; NA)	26,1 (22,6; 35,1)	17,8 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Cociente de riesgos instantáneos ajustado (IC del 95%)		0,69 (0,53; 0,89)		0,68 (0,56; 0,83)		0,70 (0,58; 0,84)

	Análisis de la SG*		Análisis de la SG al cabo de 3 años*		Análisis de la SG al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
Valor de p	0,005		NP		NP	
SG estimada, % (IC del 95%)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)				Vemurafenib (n = 352)	
Al cabo de 1 año	72 (67; 77)				65 (59; 70)	
Al cabo de 2 años	53 (47,1; 57,8)				39 (33,8; 44,5)	
Al cabo de 3 años	44 (38,8; 49,4)				31 (25,9; 36,2)	
Al cabo de 4 años	39 (33,4; 44,0)				26 (21,3; 31,0)	
Al cabo de 5 años	36 (30,5; 40,9)				23 (18,1; 27,4)	

NA = no alcanzada, NP = no procede.

*Fecha tope para la inclusión de datos del análisis principal de la SG: 17 de abril de 2014; fecha tope para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 3 años: 15 de julio de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 8 de octubre de 2018.



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración secundario de la SSP a lo largo de 5 años en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del vemurafenib en monoterapia. También se observaron tanto mejoras clínicamente significativas para la TRG como una duración de la respuesta más larga en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el del vemurafenib en monoterapia (Tabla 9).

Tabla 9 Resultados de eficacia evaluada por el investigador en el estudio MEK116513 (COMBI-v)

Criterio de valoración	Análisis principal*		Análisis al cabo de 3 años*		Análisis al cabo de 5 años*	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
SSP evaluada por el investigador						
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)	250 (71)	257 (73)	257 (73)	259 (74)
Mediana (meses) (IC del 95%)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (5,7; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,56 (0,46; 0,69)		0,61 (0,51; 0,73)		0,62 (0,52; 0,74)	
Valor de p	<0,001		NP		NP	
Tasa de respuesta global (%) (IC del 95%)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (61,9; 71,9)	53 (47,8; 58,4)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Diferencia en la tasa de respuesta global (RC + RP), % (IC del 95% de la diferencia)	13 (5,7; 20,2)		NP		NP	
Valor de p	0,0005		NP		NP	
Duración de la respuesta (meses)						
Mediana (IC del 95%)	13,8 (11,0; NA)	7,5 (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 17,7)	7,9 (7,4; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)

Fecha tope para la inclusión de datos del análisis principal: 17 de abril de 2014; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha tope para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 8 de octubre de 2018.
SSP = supervivencia sin progresión.; NA = no alcanzada; NP = no procede.

Estudio BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) Pacientes con melanoma metastásico y metástasis cerebrales

La eficacia y la seguridad de la combinación de Mekinist con Tafinlar en pacientes con melanoma portador de una mutación en BRAF que había metastatizado en el cerebro se estudiaron en un estudio de fase II, multicéntrico, sin enmascaramiento y no aleatorizado (estudio COMBI-MB).

Se incluyó a un total de 125 pacientes en cuatro cohortes:

- Cohorte A: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600E y metástasis cerebrales asintomáticas que no habían recibido previamente un tratamiento local en el cerebro y tenían un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG.

- Cohorte B: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600E y metástasis cerebrales asintomáticas que habían recibido previamente un tratamiento local en el cerebro y tenían un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG.
- Cohorte C: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600D/K/R y metástasis cerebrales asintomáticas que habían recibido previamente, o no, un tratamiento local en el cerebro y tenían un estado funcional de 0 o 1 en la escala del ECOG.
- Cohorte D: pacientes con melanoma con mutación BRAFV600D/E/K/R y metástasis cerebrales sintomáticas que habían recibido previamente, o no, un tratamiento local en el cerebro y tenían un estado funcional de 0, 1 o 2 en la escala del ECOG.

El criterio de valoración principal del estudio fue la respuesta intracraneal en la cohorte A, definida como el porcentaje de pacientes que presentaban una respuesta intracraneal confirmada y evaluada por el investigador usando la versión 1.1 de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 13. Los criterios de valoración secundarios fueron la duración de la respuesta intracraneal, la TRG, la SSP y la SG. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 13.

Tabla 10 COMBI-MB – Datos de eficacia evaluada por el investigador

	Población de todos los pacientes tratados			
Criterios de valoración / evaluación	Cohorte A N = 76	Cohorte B N = 16	Cohorte C N = 16	Cohorte D N = 17
Tasa de respuesta intracraneal, % (IC del 95%)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Duración de la respuesta intracraneal, mediana, meses (IC del 95%)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Tasa de respuesta global, % (IC del 95%)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
SSP, mediana, meses (IC del 95%)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
SG, mediana, meses (IC del 95%)				
Mediana (meses)	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NN)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
IC = intervalo de confianza. NN= no notificado.				

Tratamiento adyuvante del melanoma

Estudio BRF115532 / CDRB436F2301 (COMBI-AD)

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con Mekinist y Tafinlar se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase III aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, en pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600, tras la resección completa.

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir el tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib (2 mg de Mekinist una vez al día y 150 mg de Tafinlar

dos veces al día) o dos placebos durante un período de 12 meses. La inclusión en el estudio requirió la resección completa del melanoma con linfadenectomía completa en el lapso de las 12 semanas previas a la aleatorización. No se permitió ningún tratamiento antineoplásico sistémico previo, incluida la radioterapia. Los pacientes con antecedentes de neoplasia maligna podían ser elegibles si habían transcurrido por lo menos 5 años libres de enfermedad. Los pacientes que tenían neoplasias malignas con mutaciones de RAS activadoras confirmadas no fueron elegibles. Los pacientes fueron estratificados según el estado de la mutación BRAF (V600E o V600K) y el estadio de la enfermedad antes de la cirugía (por subestadio del estadio III, indicativos de diferentes grados de afectación ganglionar y tamaño del tumor primario y ulceración). El criterio de valoración principal fue la supervivencia sin recurrencia (SSR) evaluada por el investigador, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recurrencia o muerte por cualquier causa. Cada 3 meses se realizó una evaluación radiológica del tumor durante los primeros dos años, y posteriormente cada 6 meses, hasta la presentación de la primera recurrencia. Los criterios de valoración secundarios incluyen la supervivencia global (SG; criterio de valoración secundario clave) y la supervivencia sin metástasis a distancia (SSMD).

Un total de 870 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente a los grupos de tratamiento combinado ($n = 438$) y de placebo ($n = 432$). La mayoría de los pacientes era de raza blanca (99%) y varones (55%), con una mediana de edad de 51 años (18%, mayores de 65 años). El estudio incluyó pacientes con todos los subestadios del estadio III de la enfermedad antes de la resección; el 18% de estos pacientes tenía afectación ganglionar identificable solamente por microscopía y no presentaban ulceración del tumor primario. La mayoría de los pacientes (91%) tenía la mutación BRAF V600E. La mediana de la duración del seguimiento (tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el último contacto o fallecimiento) fue de 2,83 años en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib y de 2,75 años en el grupo de placebo.

Los resultados del análisis primario de la SSR se presentan en la Figura 3 y en la Tabla 11. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa para el criterio de valoración principal de SSR entre los grupos de tratamiento, con una estimación de reducción del riesgo del 53% en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib, en comparación con el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos [CRI] = 0,47, IC del 95%: 0,39; 0,58, $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Los resultados fueron concordantes entre los subgrupos, incluidos los factores de estratificación para el estadio de la enfermedad y el tipo de mutación BRAF V600. La mediana de la SSR fue de 16,6 meses para el grupo de placebo, y no se ha alcanzado todavía en el grupo de tratamiento combinado.

Figura 3 COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia sin recurrencia (población IDT)

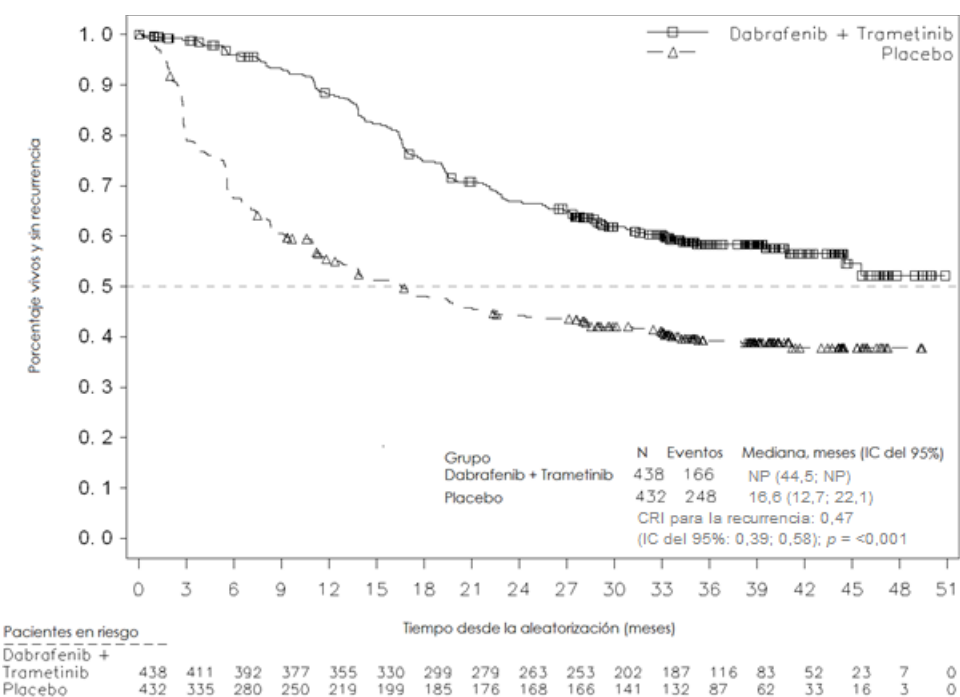


Tabla 11 COMBI-AD - Resultados de la supervivencia sin recurrencia

	Dabrafenib + trametinib	Placebo
Parámetro de SSR	N = 438	N = 432
Número de eventos, <i>n</i> (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recurrencia	163 (37%)	247 (57%)
Recurrencia con metástasis a distancia	103 (24%)	133 (31%)
Muerte	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (meses)	NE	16,6
(IC del 95%)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Cociente de riesgos instantáneos ^[1]	0,47	
(IC del 95%)	(0,39; 0,58)	
Valor de <i>p</i> ^[2]	1,53 × 10 ⁻¹⁴	
Tasa a 1 año (IC del 95%)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
Tasa a 2 años (IC del 95%)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
Tasa a 3 años (IC del 95%)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

[1] El cociente de riesgos instantáneos se obtiene con el modelo de Pike estratificado.

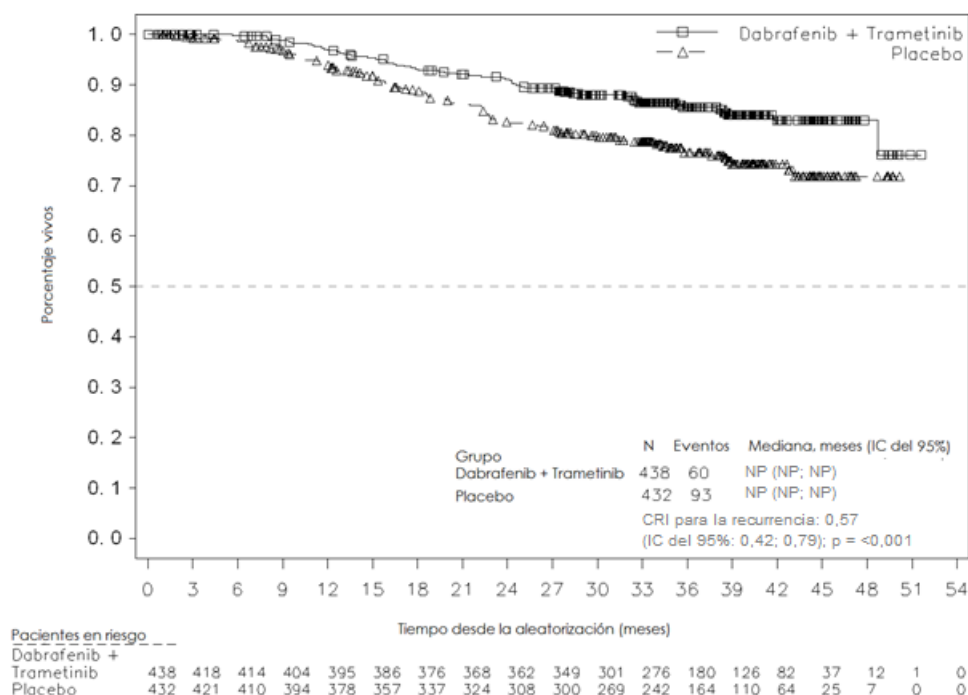
[2] El valor de *p* se obtiene con la prueba del orden logarítmico bilateral con estratificación (los factores de estratificación fueron el estadio de la enfermedad [IIIA frente a IIIB frente a IIIC] y el tipo de mutación BRAF V600 [V600E frente a V600K]).

NE = no estimable.

En función de 153 eventos (60 [14%] en el grupo de tratamiento combinado y 93 [22%] en el grupo de placebo), correspondientes a una fracción de información del 26% del número objetivo total de 597 eventos de SG, el cociente de riesgos instantáneos estimado para la SG fue de 0,57

(IC del 95%: 0,42; 0,79, $p = 0,0006$). Estos resultados no alcanzaron el límite preespecificado para obtener significación estadística en este primer análisis provisional de la SG (cociente de riesgos instantáneos [CRI] = 0,50; $p = 0,000019$). Las estimaciones de la supervivencia al transcurrir 1 y 2 años de la aleatorización fueron 97% y 91% en el grupo de tratamiento combinado y 94% y 83% en el grupo de placebo, respectivamente. Las curvas de Kaplan-Meier para este análisis provisional de la SG se presentan en la Figura 4.

Figura 4 COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global (población IDT)



Otros estudios

Análisis del manejo de la pirexia

En los pacientes tratados con la combinación de Mekinist y Tafinlar se observa pirexia. En los estudios para el registro inicial del tratamiento combinado en la indicación de melanoma irresecable o metastásico (COMBI-d y COMBI-v; total $N = 559$) y en la indicación de tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-AD, $N = 435$) se recomendó interrumpir el tratamiento con Tafinlar únicamente en caso de pirexia. En dos estudios posteriores en la indicación de melanoma irresecable o metastásico (grupo comparativo en COMBI-i, $N = 264$) y de tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-Aplus, $N = 552$), la interrupción del tratamiento con Mekinist y Tafinlar cuando la temperatura del paciente era $\geq 38^\circ\text{C}$ (COMBI-Aplus) o al primer síntoma de pirexia (COMBI-i; COMBI-Aplus para la pirexia recurrente), mejoró los resultados relacionados con la pirexia sin afectar la eficacia:

- Melanoma irresecable o metastásico (COMBI-d/v frente a COMBI-i):
 - la pirexia de grado 3 o 4 se redujo del 6,6% al 3,4%;
 - la hospitalización por pirexia se redujo del 12,3% al 6,1%;
 - la pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, disfunción renal, síncope, escalofríos severos) se redujo del 6,4% al 1,9%;

- las tasas de interrupción del tratamiento debida a la pirexia fueron comparables, 1,1% frente al 1,9%.
- Tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-AD frente a COMBI-Aplus):
 - la pirexia de grado 3 o 4 se redujo del 5,7% al 4,3%;
 - la hospitalización por pirexia se redujo del 11,0% al 5,1%;
 - la pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, disfunción renal, síncope, escalofríos severos) se redujo del 6,0% al 2,2%;
 - la interrupción del tratamiento debida a la pirexia se redujo del 6,2% al 2,5%.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Estudios de seguridad farmacológica y toxicidad de dosis repetidas

En ratones se observó una reducción de la frecuencia cardíaca, del peso del corazón y de la función del ventrículo izquierdo, sin alteraciones histopatológicas cardíacas, tras 3 semanas con dosis $\geq 0,25$ mg/kg/d de trametinib (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en seres humanos basada en el AUC) durante un máximo de 3 semanas. En ratas adultas, se observó mineralización y necrosis miocárdica asociadas a un incremento del fósforo sérico con dosis ≥ 1 mg/kg/d (aproximadamente 12 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC). En crías de rata se observó un aumento del peso del corazón, sin alteraciones histopatológicas, con dosis de 0,35 mg/kg/d (aproximadamente 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC).

El trametinib fue fototóxico en un ensayo de captación del rojo neutro en fibroblastos 3T3 de ratón *in vitro* con concentraciones significativamente superiores a la exposición clínica (CI_{50} con 2,92 μ g/ml, ≥ 130 veces la exposición clínica basada en la $C_{m\acute{a}x}$), lo cual indica que el riesgo de fototoxicidad para los pacientes tratados con trametinib es bajo.

En estudios con dosis múltiples en ratas, se observó necrosis hepatocelular y elevaciones de las transaminasas después de 8 semanas con $\geq 0,062$ mg/kg/d (aproximadamente 0,8 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC).

Carcinogenia y mutagenia

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 estudios de anomalías cromosómicas en células de mamíferos ni en ensayos de micronúcleos en la médula ósea de ratas.

Toxicidad para la función reproductora

Desarrollo embriofetal y fertilidad

El trametinib puede afectar a la fertilidad de las mujeres. En estudios con dosis múltiples de trametinib en ratas adultas y en crías se observaron alteraciones en la maduración folicular — que consistieron en incremento de los folículos quísticos y disminución de los cuerpos lúteos quísticos — con dosis $\geq 0,016$ mg/kg/d (aproximadamente 0,3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC).

Además, en crías de rata que recibieron trametinib, se observó un descenso en el peso de los ovarios, pequeños retrasos en los hitos de maduración sexual femenina (abertura vaginal y aumento de la incidencia de yemas terminales finales prominentes en las glándulas mamarias) y ligera hipertrofia del epitelio superficial del útero. Todos estos efectos fueron reversibles tras un período sin tratamiento y atribuibles a la farmacología. Por su parte, 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.

Estudios en crías de animales

En un estudio de toxicidad en crías de rata, los principales efectos tóxicos afectaron al crecimiento (peso corporal y longitud de los huesos largos); los efectos microscópicos adversos abarcaron alteraciones en el hueso y mineralización o degeneración de diferentes órganos —principalmente el estómago— con todas las dosis. Con las dosis más altas se observaron efectos adversos en los ojos, los riñones, el cayado de la aorta, la cavidad nasal y los senos nasales, el corazón, el hígado y la piel, así como un aumento del peso del corazón y el retraso en un hito físico de la madurez sexual en las hembras (abertura vaginal).

La mayoría de los efectos fueron reversibles, con la excepción de los efectos sobre los huesos, el fósforo sérico y la mineralización de los tejidos blandos, que progresaron/empeoraron durante el período sin tratamiento. La basofilia tubular renal y el aumento de peso del corazón también seguían presentes al final del período de recuperación.

Con la excepción de la mineralización y distrofia corneales y del aumento del peso del corazón, en los animales adultos a los que se administró trametinib se han observado efectos similares. Con la menor dosis combinada evaluada, la exposición sistémica era de aproximadamente 0,3 veces la exposición en seres humanos con la dosis clínica de 2 mg/d basada en el AUC.

Tratamiento combinado con dosis variables

Trametinib en combinación con dabrafenib

La toxicidad en perros que recibieron trametinib y dabrafenib en combinación durante 4 semanas fue parecida a la observada en estudios similares en monoterapia.

Consúltese la información relativa a la prescripción de Tafinlar.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Mekinist no se debe utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en el envase («EXP»).

Mekinist se debe mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

No existen requisitos especiales para el uso o la manipulación de este producto.

Fabricante

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional: -CDS v3.8-20240902

Información publicada en: Sep 2024

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza