

INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA**I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA****MEKINIST®****II. DENOMINACIÓN GENÉRICA**

Trametinib

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**Forma farmacéutica:**

Comprimido

Formulación:**Cada comprimido contiene:**

Sulfóxido de dimetil de trametinib equivalente a:	0.5 mg	ó	2mg
de trametinib			
Excipiente c.b.p.	1 Comprimido		1 Comprimido

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**Melanoma no resecable o metastásico**

MEKINIST® en combinación con Dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 E o K.

MEKINIST® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 E o K.

MEKINIST® como monoterapia no ha demostrado actividad clínica en los pacientes que han progresado con un tratamiento previo con un inhibidor de BRAF (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tratamiento adyuvante del melanoma

MEKINIST® en combinación con dabrafenib, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600, después de la resección completa.

Cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas

MEKINIST® en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, avanzado (CPCNP) con mutación BRAF V600.

Cáncer anaplásico de tiroides localmente avanzado o metastásico

MEKINIST® en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer anaplásico de tiroides (CAT) localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600 E, sin opciones satisfactorias de tratamiento locorregional.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**Grupo farmacoterapéutico y código ATC**

Inhibidores de proteína-cinasa activada por mitógenos (MEK), código ATC: L01EE01.

FARMACOCINÉTICA**Absorción**

Trametinib se absorbe por vía oral con la mediana de tiempo para alcanzar las concentraciones máximas de 1.5 horas posteriores a la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta media de una única dosis de comprimido de 2 mg es del 72% en relación con una microdosis intravenosa (IV). El aumento de la exposición ($C_{\text{máx}}$ y ABC) fue proporcional a la dosis después de dosis repetidas. Tras la administración de 2 mg diarios, la media geométrica de $C_{\text{máx}}$, $ABC_{(0-\tau)}$ y la concentración previa a la dosis, fueron 22.2 ng/mL, 370 ng*h/mL y 12.1 ng/mL, respectivamente con una baja relación pico:valle (1.8). La variabilidad entre sujetos fue baja (< 28%). La administración de una dosis única de trametinib con una comida alta en grasas y calorías, resultó en una disminución de 70% y 10% en $C_{\text{máx}}$ y ABC, respectivamente, en comparación con las condiciones de ayuno (véase DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Distribución

La unión de trametinib a las proteínas plasmáticas humanas es de 97.4 %. Trametinib tiene un volumen de distribución de 1,060 L determinado tras la administración de una microdosis IV de 5 µg.

Biotransformación/Metabolismo

Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que trametinib se metaboliza predominantemente a través de la desacetilación sola o en combinación con mono oxigenación. Posteriormente, el metabolito desacetilado experimenta un paso adicional de metabolización por glucuronidación. La desacetilación es mediada por carboxilesterasas 1b, 1c y 2, y puede ser mediada también por otras enzimas hidrolíticas.

Eliminación

Trametinib se acumula con dosis diarias repetidas con una proporción media de acumulación de 6.0 después de una dosis de 2 mg una vez al día. La media de la vida media terminal es de 127 horas (5.3 días) después de la administración de una dosis única. El estado de equilibrio se alcanzó en el día 15. La depuración de trametinib IV plasmático es de 3.21 L/h.

La recuperación de la dosis total es baja después de un período de recolección de 10 días (< 50%) después de la administración de una dosis oral única en solución de trametinib radiomarcado, 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 fármacos sobre trametinib**

Los datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que es poco probable que la farmacocinética de trametinib se vea afectada por otros fármacos. Trametinib es desacetilado por carboxilesterasas y posiblemente otras enzimas hidrolíticas. En los estudios clínicos existen pocos indicios de interacciones medicamentosas 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, OATP1B3, OATP2B1, el transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, la proteína de resistencia a fármacos múltiples (MRP) 2, ni bomba de expulsión de toxinas y fármacos múltiples (MATE) 1. Trametinib es un sustrato *in vitro*

del transportador de eflujo Pgp (glucoproteína P), pero es poco probable que sea afectado de manera significativa por la inhibición de este transportador dada su alta permeabilidad pasiva y alta biodisponibilidad.

Poblaciones especiales de pacientes

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)

Basado en el análisis de farmacocinética poblacional, la edad no tuvo efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de trametinib.

Sexo biológico y peso corporal

Un análisis de farmacocinética poblacional indicó que el sexo biológico y el peso corporal influyen en la depuración del trametinib administrado por vía 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.

Insuficiencia renal

Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de trametinib dada la baja excreción renal de trametinib. La farmacocinética de trametinib fue caracterizada en 223 pacientes enrolados en los estudios clínicos con trametinib quienes tenían insuficiencia renal leve y 35 pacientes con insuficiencia renal moderada utilizando un análisis farmacocinético poblacional. La insuficiencia renal leve y moderada no tuvo efecto sobre la exposición a trametinib (< 6% para ambos grupos). No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave (véase DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de trametinib fue caracterizada en 64 pacientes enrolados en los estudios clínicos con trametinib quienes tenían insuficiencia hepática leve (definida de acuerdo con la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer, NCI) utilizando un análisis farmacocinético poblacional. La depuración de trametinib oral y, por tanto, no fue significativamente diferente en estos pacientes en comparación con los pacientes con función hepática normal. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (véase DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Mecanismo de acción

MEKINIST® en monoterapia- melanoma y CPCNP

Trametinib (**MEKINIST®**) es un inhibidor alostérico reversible, altamente selectivo, de la cinasa 1 regulada por la señal extracelular mitógeno-activada (MEK1) y por la activación MEK2 y la actividad cinasa. Las proteínas MEK, son componentes críticos de la vía de la cinasa relacionada con la señalización extracelular (ERK). En el melanoma y otros tipos de cáncer, esta vía a menudo es activada por formas mutadas de la proteína BRAF que activa a MEK y estimula el crecimiento de las células tumorales. Trametinib inhibe la actividad cinasa de MEK suprime el crecimiento de las líneas celulares *in vitro*, de melanoma con mutaciones en BRAF V600 y cáncer de pulmón de células no pequeñas, avanzado (CPCNP), y ejerce efectos anti tumorales en modelos de xenoinjertos de melanoma con mutación BRAF V600.

MEKINIST® en combinación con dabrafenib- melanoma y CPCNP

Dabrafenib es un inhibidor ATP-competitivo, potente y selectivo de las cinasas BRAF (tanto de tipo silvestre como variantes V600) y cinasas CRAF. Las mutaciones oncogénicas en BRAF dan lugar a una activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK y estimulación del crecimiento celular tumoral. Debido a que el co-

tratamiento con **MEKINIST®** y dabrafenib resultan en una inhibición concomitante de las dos cinasas en esta vía, la combinación BRAF y MEK, proporcionando una mejor supresión de la vía en relación a cualquiera de los agentes solos. La combinación de dabrafenib con trametinib es sinérgica/aditiva en las líneas celulares de melanoma positivas a la mutación BRAF V600 y cáncer de pulmón de células no pequeñas, avanzado (CPCNP) *in vitro* y retrasa la emergencia de resistencia *in vivo* en xenoinjertos de melanoma positivo a la mutación BRAF V600.

FARMACODINAMIA

Trametinib suprime los niveles de fosforilación de ERK en las líneas de células tumorales de melanoma con mutación BRAF V600 y cáncer de pulmón de células no pequeñas, avanzado (CPCNP) y en modelos de xenoinjertos de melanoma.

En sujetos con melanoma BRAF y NRAS mutado, la administración de trametinib dio lugar a cambios dosis-dependientes en los biomarcadores tumorales incluyendo la inhibición de la fosforilación de ERK, la inhibición de Ki67 (un marcador de la proliferación celular), e incrementos en p27 (un marcador de la apoptosis). Las concentraciones medias de trametinib observadas tras la administración de dosis repetidas de 2 mg una vez al día, excede la concentración blanco preclínica sobre el intervalo de dosificación de 24 horas, proporcionando así una inhibición sostenida de la vía MEK.

Electrofisiología cardíaca

Estudio MEK111054

Inicialmente, el potencial de prolongación del intervalo QT de trametinib fue evaluado como parte del estudio por primera vez en humanos para determinar la relación entre la lectura manual independiente del intervalo QTc y las concentraciones plasmáticas de trametinib, utilizando un modelo mezclado de efectos no lineales. Se dispone de datos de 50 sujetos con un total de 498 valores de QTc emparejados. Basado en el análisis de concentración de los QTc, trametinib no mostró potencial aparente para alterar el intervalo QTc. En el valor medio de la $C_{\text{máx}}$ observado con la dosis recomendada de 2 mg una vez al día, la mediana del aumento en QTc es de 2.2 ms (IC 90%: 0.2, 4.0).

Con el fin de confirmar la ausencia de efecto en el intervalo QTc, se evaluó adicionalmente el potencial de prolongación del intervalo QT en un estudio de fase I específico e independiente en 35 sujetos (32 sujetos finalizaron el estudio) con tumores sólidos. Los sujetos recibieron 3 mg del correspondiente placebo el día 1 del estudio seguido de una dosis de 2 mg de trametinib una vez al día, y 2 comprimidos de 0.5 mg del correspondiente placebo en los días 2 al 14 del estudio. El día 15 del estudio, todos los sujetos recibieron una única dosis de 3 mg de trametinib (dosis supratrapéutica). En el estudio no se observó ninguna capacidad del trametinib para alterar el intervalo QTcF después de la administración de dosis repetidas de 2 mg de trametinib, incluida la dosis supratrapéutica de 3 mg 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.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Melanoma no resecable o metastásico

Monoterapia con MEKINIST®

Estudio MEK114267

La eficacia y seguridad de **MEKINIST®** en pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF (V600E y V600K) se evaluaron en un estudio abierto aleatorizado. Se requirió la medición del estado de la mutación de BRAF V600 en los pacientes. La selección incluyó pruebas centrales de mutaciones BRAF (V600E y V600K) utilizando un estudio de mutación BRAF realizado en la muestra tumoral disponible más reciente.

Los pacientes (n = 322) que no habían sido tratados previamente o que podrían haber recibido un tratamiento previo de quimioterapia para la enfermedad metastásica (población con intención de tratar (ITT)) fueron

aleatorizados 2:1 para recibir 2 mg de **MEKINIST®** una vez al día o quimioterapia (dacarbazina 1000 mg/m² cada 3 semanas o paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas). El tratamiento para todos los pacientes continuó hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, la muerte o la suspensión del tratamiento.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia de **MEKINIST®** en comparación con la quimioterapia con respecto a la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con melanoma avanzado (no resecable o metastásico) con mutación de BRAF V600E positiva y sin historia previa de metástasis cerebrales (N = 273), la cual se considera la población primaria para eficacia. Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia libre de progresión en la población ITT y la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva (TRG), y la duración de la respuesta en la población para eficacia primaria y la población ITT. A los pacientes en el grupo de quimioterapia se les permitió pasar al grupo de **MEKINIST®** después de la confirmación por un comité revisor independiente de la progresión. Un total de cincuenta y un pacientes (47%) con progresión de la enfermedad confirmada en el grupo de quimioterapia se pasó al grupo que recibía **MEKINIST®**.

Las características basales fueron equilibradas entre los grupos de tratamiento en la población primaria para eficacia y la población ITT. En la población ITT, la mayoría de los pacientes eran varones (54%) y todos eran caucásicos (100%). La mediana de edad fue de 54 años (22% tenían ≥65 años), la mayoría de los pacientes (64%) tenía un estado de desempeño (Eastern Cooperative Oncology Group) ECOG de 0, y 11 pacientes (3%) tenían antecedentes de metástasis cerebrales. La mayoría de los pacientes (87%) de la población ITT tenía mutación BRAF V600E y 12% de los pacientes tenía BRAF V600K. La mayoría de los pacientes (66%) no había recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada o metastásica.

Los resultados de eficacia en la población para eficacia primaria fueron consistentes con los de la población ITT; por lo tanto, sólo los datos de eficacia para la población ITT se presentan en la Tabla 1 y Figura 1.

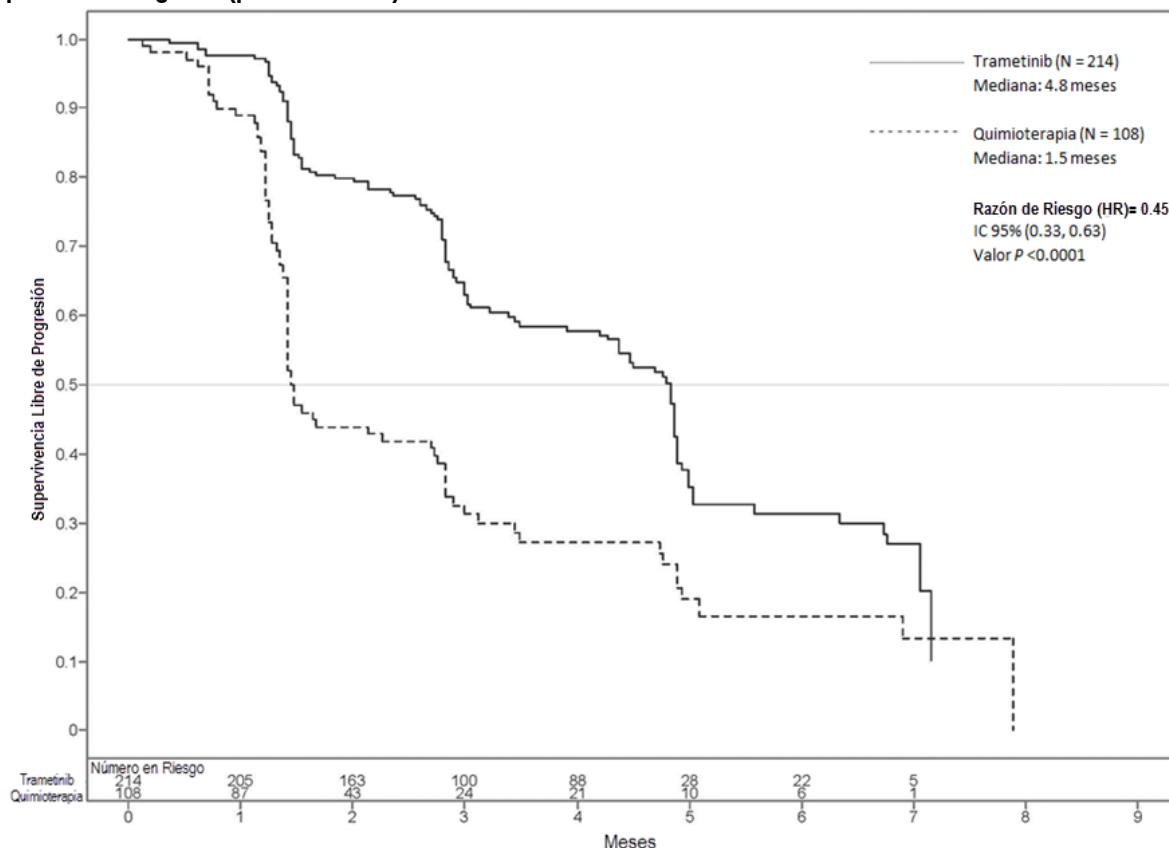
Tabla 1. MEK114267 - Resultados de eficacia evaluados por el investigador (Población ITT)

	Población por intención de tratar	
Criterio de valoración	MEKINIST®	Quimioterapia ^a
Supervivencia libre de progresión	(N = 214)	(N = 108)
Mediana de SLP (meses)	4.8	1.5
(IC 95%)	(4.3, 4.9)	(1.4, 2.7)
Proporción de Riesgo	0.45	
(IC 95%)	(0.33, 0.63)	
Valor P	<0.0001	
Supervivencia global		
Muertes, n (%)	35 (16)	29 (27)
Proporción de Riesgo	0.54	
(IC 95%)	(0.32, 0.92)	
Valor P	0.0136	
Supervivencia a los 6 meses (%).	81	67
(IC 95%)	(73, 86)	(55, 77)
Tasa de respuesta objetiva (%)	22	8

ITT = intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión; IC = intervalo de confianza.

^aLa quimioterapia incluyó a pacientes que tomaban dacarbazina (DTIC) en dosis de 1000 mg/m² cada 3 semanas o paclitaxel en dosis de 175 mg/m² cada 3 semanas.

Figura 1. MEK114267 – Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (población ITT)



El resultado de la SLP fue consistente en el subgrupo de pacientes con melanoma con mutación de V600K positiva (HR = 0.50; [IC 95 %: 0.18, 1.35], p=0.0788).

En un solo grupo del estudio de Fase II, **MEKINIST®** no demostró actividad clínica en los pacientes que progresaron en una terapia previa con inhibidores de BRAF en una de las cohortes (ver INDICACIONES TERAPÉUTICAS).

MEKINIST® en Combinación con Dabrafenib

Se estudió la eficacia y seguridad de la dosis recomendada de trametinib (2 mg una vez al día) en combinación con dabrafenib (150 mg dos veces al día) para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma metastásico no resecable o con una mutación BRAF V600 en dos estudios primordiales de Fase III.

MEK115306 (COMBI-d)

El estudio MEK115306 (COMBI-d) fue un estudio de fase III, aleatorizado, a doble ciego que compara la combinación de trametinib y dabrafenib con dabrafenib y placebo como tratamiento de primera línea para pacientes con melanoma cutáneo no resecable (Estadio IIIC) o metastásico (Estadio IV) con la mutación BRAF V600E/K. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador teniendo como objetivo secundario la supervivencia global (SG). Los sujetos de estudio fueron estratificados por el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) (mayor que el límite superior normal (LSN) frente a cifras menores o iguales al LSN) y la mutación BRAF (V600E frente V600K).

Un total de 423 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para el grupo de terapia combinada (trametinib 2 mg una vez al día y dabrafenib 150 mg dos veces al día) (N = 211) y para el grupo tratado con dabrafenib en monoterapia (150 mg dos veces al día) (N = 212). Las características basales estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento. Los hombres constituían el 53% de los pacientes y la media de edad fue de 56 años; La mayoría

de los pacientes tenían un estado funcional de ECOG de 0 (72%) y tenían enfermedad en estadio IV M1c (66%). La mayoría los pacientes tenían mutación BRAF V600E (85%); el restante 15% de los pacientes tenían la mutación BRAF V600K.

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

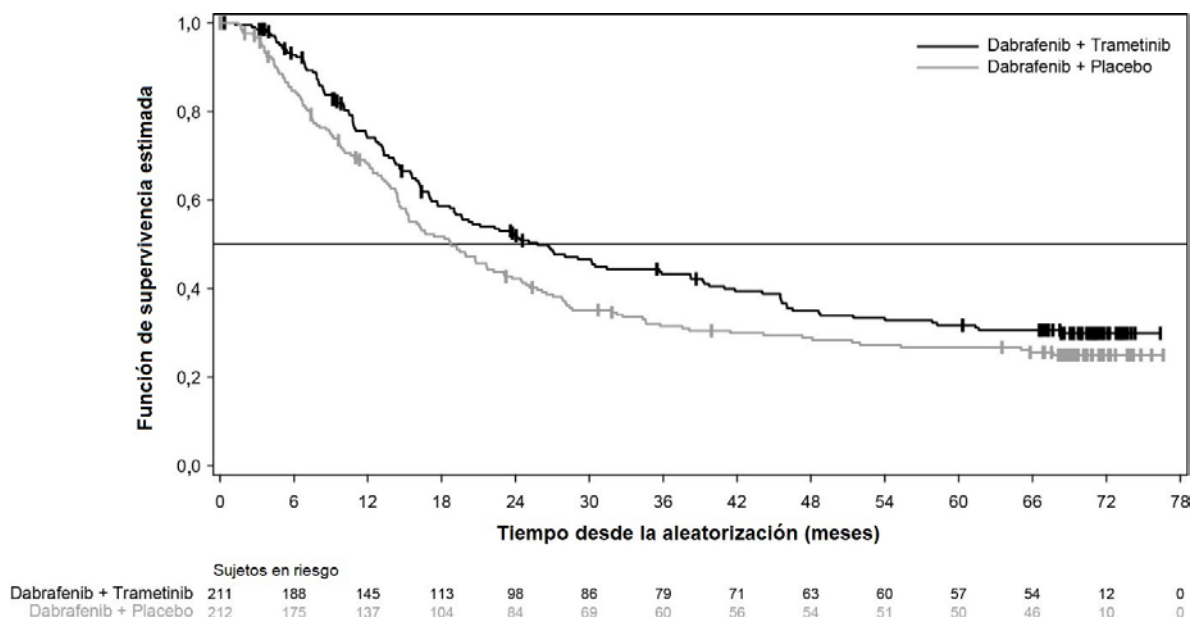
La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 40% (IC 95%: 31.2; 48.4) en el grupo de tratamiento combinado frente al 33% (IC 95%: 25.0; 41.0) en el grupo del dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración normal de LDH al inicio, y del 16% (IC 95%: 8.4; 26.0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 14% (IC 95%: 6.8; 23.1) en el grupo del dabrafenib en monoterapia para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

Tabla 1 COMBI-d: Resultados de SG (población ITT)

	Análisis de SG*		Análisis de SG al cabo de 3 años*		Análisis de 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 SG (meses)						
Mediana (IC 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)
Hazard Ratio (IC 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 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 límite para la inclusión de datos del análisis de la SG: 12 de enero de 2015; fecha límite para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha límite 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, ITT = Intención De Tratamiento

Figura 2. COMBI-d - Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Global (población ITT).


Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el objetivo principal de SLP 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 3).

Tabla 3 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)
SLP evaluada por el investigador								
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	153 (73)	168f (79)	160 (76)	166 (78)
Mediana, meses (IC 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)
Hazard Ratio (ICa 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 (log-rank)	0.035		<0.001g		NP		NP	
Tasa de respuesta Objetiva ^b	67	51	69	53	68 (61.5; 74.5)	55 (47.8; 61.5)	69 (62.5; 75.4)	54 (46.8; 60.6)

(%) (IC 95%)	(59.9; 73.0)	(44.5; 58.4)	(61.8; 74.8)	(46.3; 60.2)				
Diferencia en la tasa de respuesta global (RC ^c + RP ^c), % IC 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 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 límite para la inclusión de datos del análisis principal: 26 de agosto de 2013; fecha límite para la inclusión de datos del análisis final: 12 de enero de 2015; fecha límite para la inclusión de datos del análisis al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha límite 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 alcanzado.

NP = no procede.

MEK116513 (COMBI-v)

El estudio MEK116513 fue un estudio aleatorizado, abierto, de fase III de dos grupos de tratamiento que comparaba el tratamiento combinado de trametinib y dabrafenib contra la monoterapia de vemurafenib para el tratamiento de melanoma metastásico no resecable con mutación del BRAF V600. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global. Los sujetos de estudio fueron estratificados por el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) (mayor que el límite superior normal (LSN) frente a cifras menores o iguales al LSN) y la mutación BRAF (V600E frente V600K).

Un total de 704 pacientes fueron aleatorizados 1:1 tanto para el grupo de terapia combinada (trametinib 2 mg una vez al día y dabrafenib 150 mg dos veces al día) como para el grupo de monoterapia con vemurafenib (960 mg dos veces al día). La mayoría de los pacientes eran Caucásicos (>96%) y del género masculino (55%), con una edad media de 55 años (24% eran ≥65 años). La mayoría de los pacientes tenían enfermedad en estadio IV M1c (61%), LDH ≤LSN (67%), puntuación funcional de ECOG de 0 (70%), y enfermedad visceral (78%) al inicio del estudio. En general, el 54% de los pacientes tenían menos de 3 sitios con enfermedad al inicio del estudio. La mayoría de los pacientes tenía una mutación BRAF V600E (89%).

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 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 4 y Figura 3). La curva de Kaplan-Meier de SG se estabiliza de los 3 a los 5 años (ver la Figura 3). La tasa de SG al cabo de 5 años fue del 46% (IC 95%: 38.8; 52.0) en el grupo de tratamiento combinado frente al 28% (IC 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 95%: 9.3; 23.3) en el grupo de tratamiento combinado frente al 10% (IC 95%: 5.1; 17.4) en el grupo del vemurafenib para pacientes con una concentración elevada de LDH al inicio.

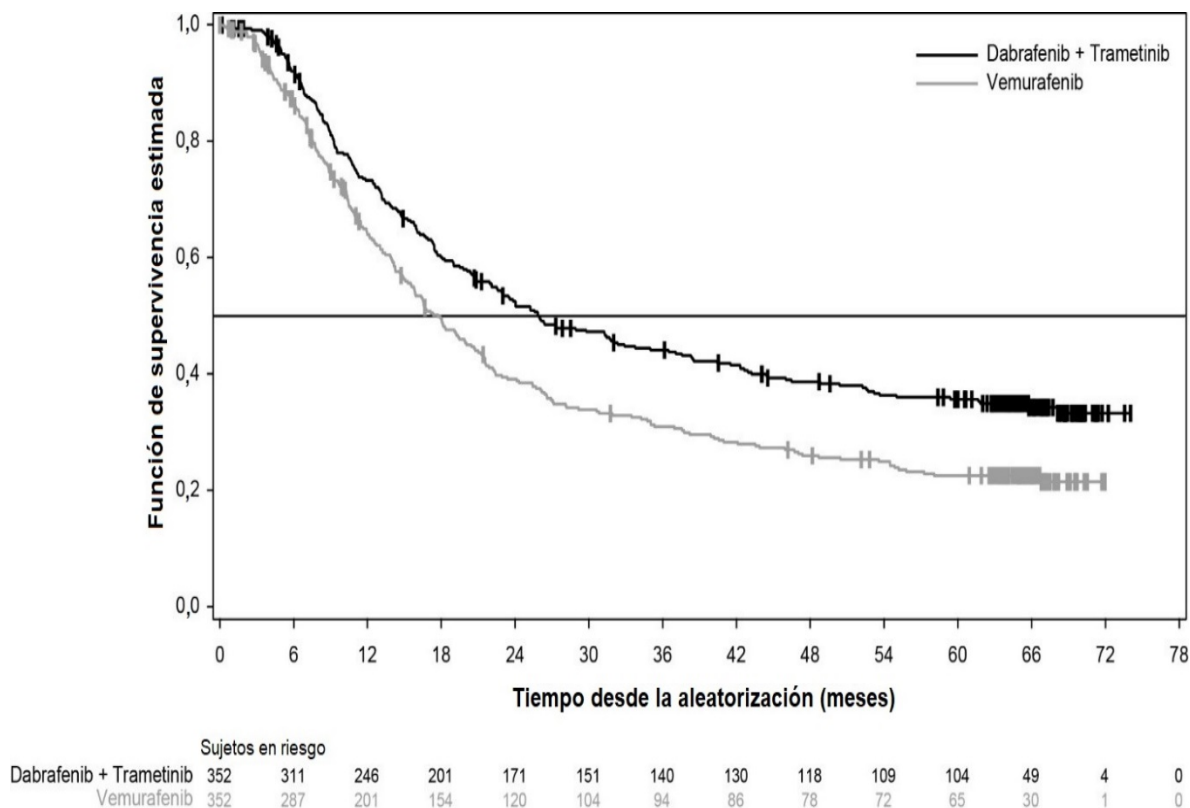
Tabla 4 Resultados de la SG para el estudio MEK116513 (COMBI-v)

	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 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)
Hazard Ratio ajustado (IC 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 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 límite para la inclusión de datos del análisis principal de la SG: 17 de abril de 2014; fecha límite para la inclusión de datos del análisis de la SG al cabo de 3 años: 15 de julio de 2016; fecha límite para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 8 de octubre de 2018.

Figura 3. COMBI-v - Curvas de Kaplan-Meier de Supervivencia Global (población ITT).



Se mantuvieron mejoras clínicamente significativas para el criterio de valoración secundario de la SLP 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 5).

Tabla 5 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)
SLP evaluada por el investigador						
Progresión de la enfermedad ó muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)	250 (71)	257 (73)	257 (73)	259 (74)
Mediana, meses (95% CI)	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)
Hazard Ratio (95% IC)	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 Objetiva (%) (IC 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 (RC + RP), % (IC 95% para la diferencia)	13 (5.7; 20.2)		NP		NP	
Valor de p	0.0005		NP		NP	
Duración de la respuesta (meses)						
Mediana (IC 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 límite para la inclusión de datos del análisis principal: 17 de abril de 2014; fecha límite para la inclusión de datos del análisis al cabo de 3 años: 15 de febrero de 2016; fecha límite para la inclusión de datos del análisis al cabo de 5 años: 8 de octubre de 2018.

SLP = supervivencia libre de 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 Tafenlar en pacientes con melanoma positivo a la mutación BRAF que había metastatizado a 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 tratamiento local a 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 tratamiento local a 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, tratamiento local al 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, tratamiento local al cerebro y tenían un estado funcional de 0, 1 o 2 en la escala del ECOG.

El objetivo 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 6. Los objetivos secundarios fueron la duración de la respuesta intracraneal, la TRG, la SLP y la SG. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6 COMBI-MB – Datos de eficacia evaluada por el investigador

Objetivos / Evaluación	Población de todos los pacientes tratados			
	Cohorte A N = 76	Cohorte B N = 16	Cohorte C N = 16	Cohorte D N = 17
Tasa de respuesta intracraneal, % (IC 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 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 95%)				
	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	65% (38.3, 85.8)
SLP, mediana, meses (IC 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 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)
<i>IC = Intervalo de confianza</i> <i>NN = no notificado.</i>				

Tratamiento adyuvante del melanoma

Estudio BRF115532 / CDRB436F2301 (COMBI-AD)

La eficacia y la seguridad de Tafinlar en combinación con **MEKINIST®** se evaluaron en un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con melanoma en estadio III con mutación BRAF V600, después de la resección completa del tumor.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir dabrafenib en combinación con trametinib (Tafinlar 150 mg dos veces al día y **MEKINIST®** 2 mg una vez al día) o dos placebos durante un período de 12 meses. La inscripción requirió la resección completa del melanoma con linfadenectomía completa dentro de las 12 semanas previas a la aleatorización. No se permitió ningún tratamiento anticanceroso sistémico previo, incluida la radioterapia. Los pacientes con historial de neoplasias previas, si no tenían enfermedad durante al menos 5 años, fueron elegibles. Los pacientes que presentaban tumores malignos con mutaciones de RAS activadoras confirmadas no eran elegibles. Los pacientes fueron estratificados por el estado de mutación BRAF (V600E o V600K) y el estadio de la enfermedad antes de la cirugía (por sub estadio del estadio III, lo que indica diferentes niveles de afectación ganglionar y el tamaño

y la ulceración del tumor primario). El objetivo primario fue la supervivencia libre de recaída (SLR) evaluada por el investigador, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia de la enfermedad o la muerte por cualquier causa. La evaluación radiológica del tumor se realizó cada 3 meses durante los primeros dos años y cada 6 meses a partir de entonces, hasta que se observó la primera recaída. Los objetivos secundarios incluyen la supervivencia global (SG, objetivo secundario clave) y la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD).

Un total de 870 pacientes fueron asignados al azar a los brazos de terapia de combinación (n = 438) y placebo (n = 432). La mayoría de los pacientes eran caucásicos (99%) y varones (55%), con una edad media de 51 años (18% eran ≥65 años). El estudio incluyó pacientes con todas las subestadios de la enfermedad en estadio III antes de la resección; El 18% de estos pacientes presentaba afectación de los ganglios linfáticos, solo identificable por microscopio y sin ulceración primaria del tumor. La mayoría de los pacientes tenían mutación BRAF V600E (91%). La mediana de duración de seguimiento (tiempo desde la aleatorización hasta el último contacto o la muerte) fue de 2.83 años en el grupo de combinación con dabrafenib y trametinib y 2.75 años en el brazo con placebo.

Los resultados para el análisis primario de SLR se presentan en la Figura 4 y en la Tabla 7. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa para el resultado primario de SLR entre los grupos de tratamiento, con una reducción de riesgo estimada del 53% en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib en comparación con el grupo placebo (HR = 0.47; IC 95%: 0.39; 0.58; p = 1.53×10^{-14}). Los resultados fueron consistentes entre los subgrupos, incluidos los factores de estratificación para el estadio de la enfermedad y el tipo de mutación BRAF V600.

La mediana de SLR fue de 16.6 meses para el brazo de placebo, y aún no se ha alcanzado para el brazo de combinación.

Figura 4. COMBI-AD: curvas Kaplan-Meier de supervivencia libre de recaída (población ITT)

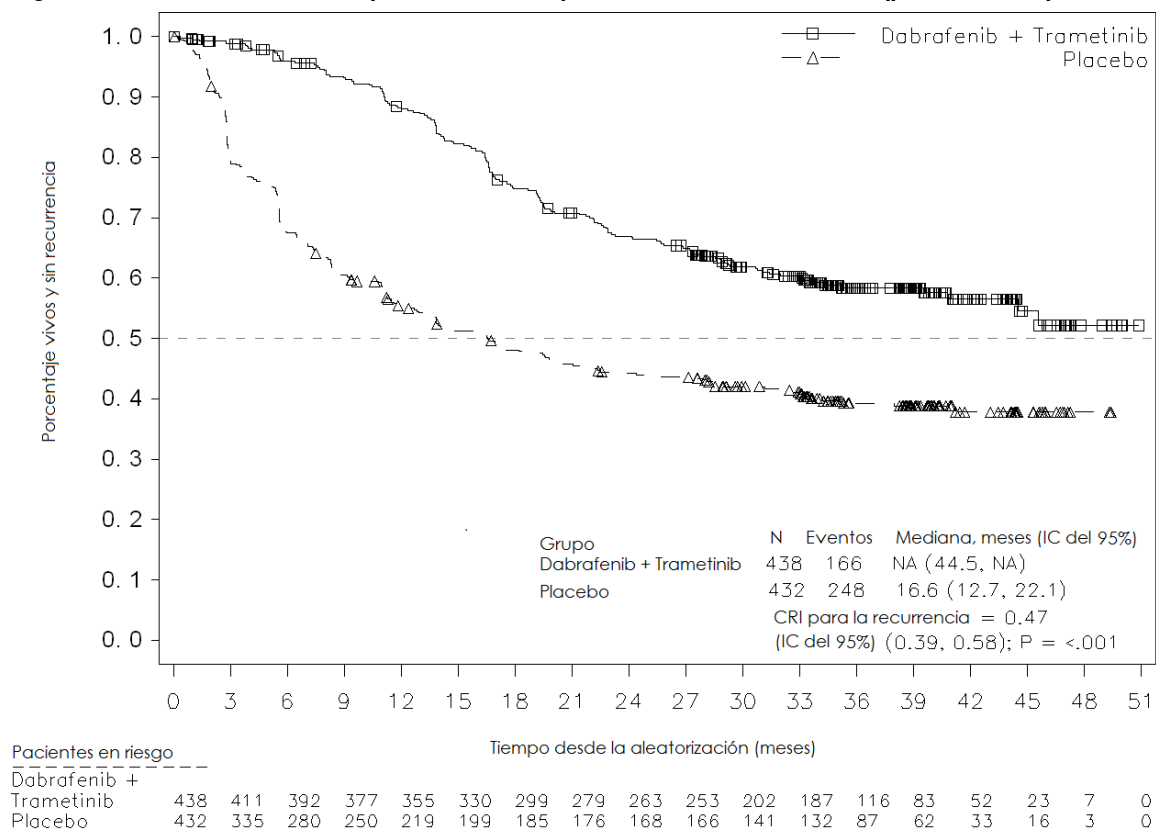


Tabla 7. COMBI-AD: resultados de supervivencia libre de recaída

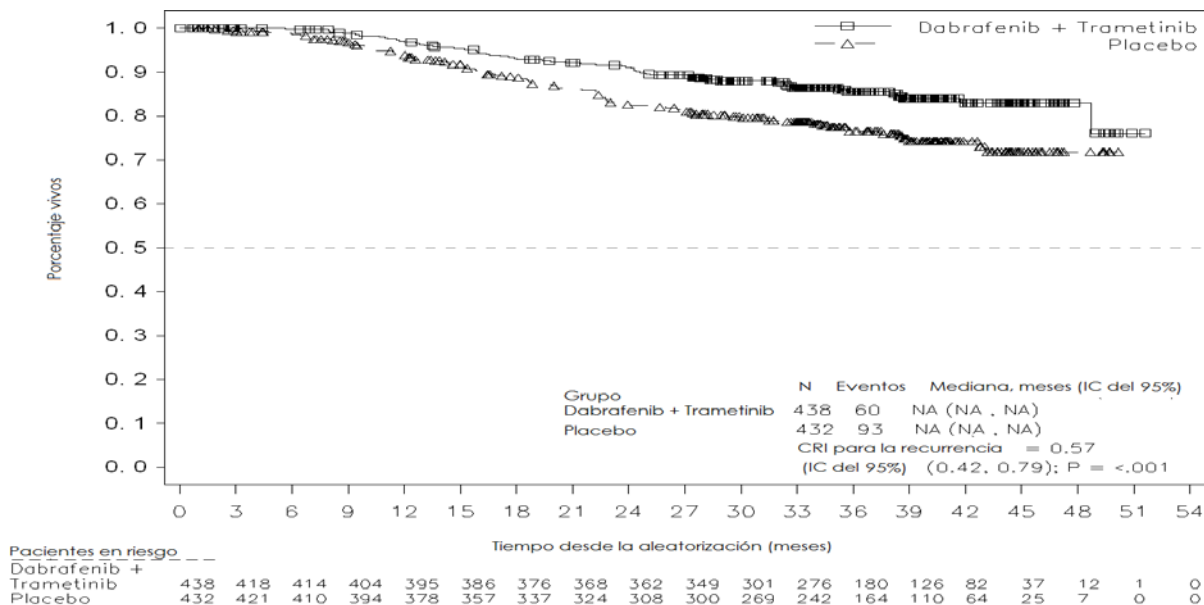
Parámetro SLR	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Número de eventos, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recaída	163 (37%)	247 (57%)
Recaída con metástasis distantes	103 (24%)	133 (31%)
Muerte	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (meses)	NE	16.6
(95% IC)	(44.5, NE)	(12.7, 22.1)
Hazard Ratio ^[1]		0.47
(95% IC)		(0.39, 0.58)
Valor p ^[2]		1.53×10 ⁻¹⁴
Tasa de 1 año (95% IC)	0.88 (0.85, 0.91)	0.56 (0.51, 0.61)
Tasa de 2 años (95% IC)	0.67 (0.63, 0.72)	0.44 (0.40, 0.49)
Tasa de 3 años (95% IC)	0.58 (0.54, 0.64)	0.39 (0.35, 0.44)

[1] El hazard ratio se obtuvo del modelo estratificado de Pike

[2] El valor P se obtuvo de la prueba log-rank a dos colas (los factores de estratificación fueron estadio de la enfermedad IIIA vs IIIB vs IIIC – y el tipo de mutación BRAF V600 – V600E vs V600K)

NE = no estimable

En base a 153 eventos (60 (14%) en el brazo de combinación y 93 (22%) en el grupo placebo) correspondientes a una fracción de información del 26% del objetivo total de 597 eventos de SG, el hazard ratio estimado para SG fue de 0.57 (IC 95%: 0.42, 0.79; p = 0.0006). Estos resultados no cumplieron con el límite especificado previamente con significancia estadística en este primer análisis interino de SG (HR = 0.50; p = 0.000019). Las estimaciones de supervivencia a 1 y 2 años de la aleatorización fueron del 97% y 91% en el grupo aleatorio y 94% y 83% en el grupo de placebo, respectivamente. La curva de Kaplan-Meier para este análisis interino de SG se muestra en la figura 5.

Figura 5. COMBI-AD: curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global (población ITT)


CPCNP avanzado**Estudio E2201 (BRF113928)**

La eficacia y la seguridad de **MEKINIST®** en combinación con dabrafenib se estudió en un estudio de Fase II, de tres cohortes, multicéntrico, no aleatorizado y abierto que incluyó a pacientes con CPCNP BRAF V600E en estadio IV.

El objetivo primario fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador utilizando los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1 evaluados por el investigador). Los criterios de valoración secundarios incluyeron la duración de la respuesta (DoR), la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG), la seguridad y la farmacocinética de la población. TRG, DoR y SLP también fueron evaluados por un Comité de Revisión Independiente (CRI) como un análisis de sensibilidad.

Las cohortes se reclutaron secuencialmente:

- Cohorte A: Monoterapia (dabrafenib 150 mg dos veces al día): 84 pacientes inscritos. 78 pacientes tenían tratamiento sistémico previo para su enfermedad metastásica (ver información de prescripción para dabrafenib sobre los resultados de la Cohorte A).
- Cohorte B (n = 57): Terapia combinada (**MEKINIST®** 2 mg una vez al día y dabrafenib 150 mg dos veces al día): 59 pacientes inscritos. 57 pacientes habían recibido previamente de una a tres líneas de tratamiento sistémico para su enfermedad metastásica. Dos pacientes no tenían ningún tratamiento sistémico previo y se incluyeron en el análisis para los pacientes inscritos en la cohorte C.
- Cohorte C (n = 36): Tratamiento combinado (**MEKINIST®** 2 mg una vez al día y dabrafenib 150 mg dos veces al día): 34 pacientes inscritos (nota: los dos pacientes de la Cohorte B que no tenían ningún tratamiento sistémico previo fueron incluidos en el análisis para los pacientes inscritos en la cohorte C para un total de 36 pacientes). Todos los pacientes recibieron medicación de estudio como tratamiento de primera línea para la enfermedad metastásica.

Entre los 93 pacientes que participaron en la terapia de combinación en las cohortes B y C, la mayoría de los pacientes eran caucásicos (n = 79, 85%). Hubo una proporción similar entre mujeres y hombres (54% vs 46%). La mediana de edad fue de 64 años en pacientes que tenían al menos una terapia previa y 68 años en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para su enfermedad avanzada. La mayoría de los pacientes (n = 87, 94%) inscritos en los Cohortes tratados con terapia combinada tuvieron un estado de desempeño ECOG de 0 ó 1. Veintiséis (26) pacientes (28%) nunca habían fumado. Noventa y uno (91) pacientes (97,8%) tenían una histología no escamosa. En la población pretratada, 38 pacientes (67%) tenían una línea de tratamiento anticanceroso sistémico para la enfermedad metastásica.

Para el criterio de valoración primario, la TRG evaluada por el investigador fue 61.1% (IC 95%, 43.5, 76.9) en la población de primera línea y 66.7% (IC 95%, 52.9%, 78.6%) en la población previamente tratada. Estos resultados cumplieron la significación estadística para rechazar la hipótesis nula de que el TRG de **MEKINIST®** en combinación con dabrafenib para ambas poblaciones de CPCNP era menor o igual al 30%.

Los resultados de TRG evaluados por CRI fueron consistentes con la evaluación del investigador (Tabla 4).

La respuesta fue duradera con una mediana de DoR en la población previamente tratada que alcanzó los 9,8 meses (IC 95%, 6.9, 16.0) según la evaluación del investigador. Para la población de primera línea, la mediana de DoR y SLP todavía no se podía estimar (Tabla 8) y el 68% de los pacientes con respuesta confirmada todavía estaban en curso en el seguimiento de la duración de la respuesta.

Tabla 8. Resultados de eficacia en pacientes con CPCNP BRAF V600E

Objetivo	Análisis	Combinación Primera línea	Combinación segunda línea plus
		N=36¹	N=57¹
Respuesta global confirmada (%) (95% CI)	Por investigador	22 (61.1%) (43.5, 76.9)	38 (66.7%) (52.9, 78.6)
	Por CRI	22 (61.1%) (43.5, 76.9)	36 (63.2%) (49.3, 75.6)
Mediana DoR, meses (95% CI)	Por investigador	NE ² (8.3, NE)	9.8 (6.9, 16.0)
	Por CRI	NE (6.9, NE)	12.6 (5.8, NE)
Mediana SLP, meses (95% CI)	Por investigador	NE (7.0, NE)	10.2 (6.9, 16.7)
	Por CRI	NE (7.0, NE)	8.6 (5.2, 16.8)
Mediana SG, meses (95% CI)	-	24.6 (11.7, NE) ³	18.2 (14.3, NE)
¹ Fecha de corte de datos: 8-Aug-2016 ² NE: No evaluable ³ La tasa de eventos para el cálculo del SO fue de 28% y, por lo tanto, el valor promedio definido todavía necesita madurar			

Cáncer anaplásico de tiroides (CAT) localmente avanzado o metastásico

Estudio BRF117019/CDRB436X2201

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con **MEKINIST®** y Tafinlar se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase II con nueve cohortes, no aleatorizado y sin enmascaramiento en pacientes con cánceres infrecuentes con la mutación BRAF V600E, incluido CAT localmente avanzado o metastásico.

El estudio tenía análisis provisionales pre-especificados que se realizaron aproximadamente cada 12 semanas. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador usando los criterios RECIST de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1, evaluados por el investigador). Los criterios secundarios de valoración fueron la duración de la respuesta, la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG), y la seguridad. La TRG, la duración de la respuesta y la SLP fueron también valoradas por un comité de evaluación independiente.

En la cohorte con ATC, los pacientes recibieron 2 mg de **MEKINIST®** una vez al día y 150 mg de Tafinlar dos veces al día. En el momento del análisis de la eficacia, la cohorte con CAT tenía 26 pacientes inscritos, de los cuales 23 fueron evaluables para la respuesta. Hubo 20 pacientes con CAT con seguimiento durante al menos 6 meses tras la primera evaluación programada después del período inicial o con suspensión permanente del tratamiento antes de eso.

De los 26 pacientes inscritos, 13 (50%) eran de raza blanca y 12 (46%) eran asiáticos. La proporción de varones y mujeres era de 1:1. La mediana de edad era de 70 años. Todos los pacientes ($n = 26$; 100%) tenían una puntuación de 0 o 1 en la escala de desempeño ECOG. Catorce pacientes (54%) tenían antecedentes de cáncer de tiroides diferenciado. Los tratamientos anticancerosos previos para el CAT incluyeron cirugía ($n = 24$; 92%), radioterapia externa ($n = 21$; 81%) y tratamiento sistémico ($n = 14$; 54%). La mutación BRAF V600E fue confirmada en pruebas de laboratorio centralizadas en 23 pacientes (88%).

Para el criterio de valoración principal, la TRG evaluada por el investigador fue de 70% (IC 95%: 47.1-86.8) en la cohorte con CAT. Los resultados de la evaluación de la TRG por el comité de evaluación independiente concordaron con la evaluación del investigador (Tabla 9).

Las respuestas fueron duraderas, con una mediana de duración de 12.1 meses (IC 95%: 3.3-NE) en la cohorte con CAT según la evaluación del investigador, y una mediana de la SSP de 13,8 meses (IC 95%: 4.7-NE).

Para los sujetos con CAT, la mediana de la SG todavía no se había alcanzado en el momento de la fecha de corte de los datos. La estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia global a los 12 meses para los pacientes con CAT fue de 63.8% (IC 95%: 36.3-82.0).

Tabla 9 Resultados de eficacia en pacientes con CAT con mutación BRAF V600E

Criterio de valoración	Análisis¹	N = 23²
Respuesta global confirmada, n (%) (IC 95%)	Por el investigador	16 (70%) (47.1; 86.8)
	Por el comité de evaluación independiente	14 (61%) (38.5; 80.3)
Mediana de duración de la respuesta, meses (IC 95%)	Por el investigador	12,1 (3.3; NE ³)
	Por el comité de evaluación independiente	12.0 (3.7; NE)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	Por el investigador	13.8 (4.7; NE)
	Por el comité de evaluación independiente	10.8 (4.7; 20.1)
Mediana de la SG, meses (IC 95%)	-	NE (8.0; NE)

¹ Fecha de corte de los datos: 24 de mayo de 2017.

² 23 de los 26 pacientes de la cohorte con CAT fueron evaluables para la respuesta

³ NE: no estimable.

Otros estudios

Análisis del manejo de la pirexia

En los pacientes tratados con terapia de combinación **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 fue $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus) o ante el 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):
 - o la pirexia de grado 3/4 se redujo del 6.6% al 3.4%;
 - o la hospitalización por pirexia se redujo del 12.3% al 6.1%;
 - o la pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, insuficiencia renal, síncope, escalofríos severos) se redujo del 6.4% al 1.9%;
 - o las tasas de interrupción del tratamiento debido a la pirexia fueron comparables, 1.1% frente al 1.9%.
- Tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-AD frente a COMBI-Aplus):
 - o la pirexia de grado 3 /4 se redujo del 5.7% al 4.3%;
 - o la hospitalización por pirexia se redujo del 11.0% al 5.1%;
 - o la pirexia con complicaciones (deshidratación, hipotensión, insuficiencia renal, síncope, escalofríos severos) se redujo del 6.0% al 2.2%;
 - o la interrupción del tratamiento debida a la pirexia se redujo del 6.2% al 2.5%.

VI. CONTRAINDICACIONES.

Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula, embarazo, lactancia y menores de 18 años.

VII. PRECAUCIONES GENERALES.

Cuando **MEKINIST®** sea usado conjuntamente con dabrafenib, lea toda la información para prescribir de dabrafenib.

Disminución de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI)/ disfunción ventricular izquierda

Se ha reportado que **MEKINIST®** disminuye la FEVI (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). En los estudios clínicos, la mediana de tiempo la primera aparición de la disfunción ventricular izquierda, falla cardíaca y disminución de la FEVI disminuyó en los pacientes tratados con **MEKINIST®** en monoterapia o en combinación con dabrafenib y estuvo entre 2 y 5 meses. **MEKINIST®** debe utilizarse con precaución en pacientes con condiciones que pueden afectar la función del ventrículo izquierdo. La FEVI debe evaluarse en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con **MEKINIST®** con la recomendación de mantener un seguimiento periódico dentro de las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento, como sea clínicamente adecuado. La FEVI debe ser evaluada continuamente durante el tratamiento con **MEKINIST®** como sea clínicamente adecuado (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Hemorragia

Se han producido eventos hemorrágicos, incluidos eventos hemorrágicos mayores en los pacientes que toman **MEKINIST®** como monoterapia y en combinación con dabrafenib (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Entre los 559 pacientes con melanoma no resecable metastásico tratados con **MEKINIST®** en combinación con Tafenlar hubo 6 casos mortales de hemorragia intracraneal (1%). Tres de estos casos corresponden al estudio MEK115306 (COMBI-d) y otros tres al estudio MEK116513 (COMBI-v). No se produjeron eventos hemorrágicos fatales en el estudio de Fase III en el tratamiento adyuvante del melanoma. Dos de los 93 pacientes (2%) que recibieron **MEKINIST®** en combinación con dabrafenib en un ensayo de Fase II CPCNP tuvieron eventos hemorrágicos intracraneales fatales. Si los pacientes desarrollan síntomas de hemorragia deben buscar atención médica inmediatamente.

Discapacidad Visual

Se han observado trastornos asociados con alteraciones visuales, incluyendo coriorretinopatía o desprendimiento del epitelio pigmentado de la retina (RPED) y oclusión venosa de la retina (OVR) con el uso de **MEKINIST®**. Los síntomas tales como visión borrosa, disminución de la agudeza visual, y otros fenómenos visuales han sido reportados en los estudios clínicos con **MEKINIST®** (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). **MEKINIST®** no se recomienda en pacientes con un historial de OVR.

Debe realizarse una minuciosa evaluación oftalmológica al inicio y durante el tratamiento con **MEKINIST®**, si está clínicamente justificado. Si los pacientes informan trastornos visuales en cualquier momento mientras están en tratamiento con **MEKINIST®**, se debe llevar a cabo una evaluación oftalmológica adicional. Si se observan anomalías en la retina, el tratamiento con **MEKINIST®** debe interrumpirse inmediatamente y considerarse la consulta a un especialista de retina. Si se diagnostica RPED, siga el programa de modificación de la dosis (intolerable) en la tabla 14 (ver DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). En los pacientes que experimentan OVR, el tratamiento con **MEKINIST®** debe interrumpirse permanentemente.

Reacciones adversas cutáneas

Rash cutáneo

En los estudios clínicos, se ha observado erupción cutánea en alrededor del 60% de los pacientes que recibieron **MEKINIST®** en monoterapia y 20% a 30% en combinación con dabrafenib (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). La mayoría de estos casos fueron de grado 1 ó 2, y no requirieron ninguna interrupción o reducción de la dosis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Durante el tratamiento con **MEKINIST®** en combinación con Tafenlar se han descrito casos de reacciones adversas cutáneas severas, incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente 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 Tafenlar.

Tromboembolia venosa (TEV)

Tromboembolia venosa (TEV), trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolia pulmonar (EP) pueden ocurrir en monoterapia trametinib y cuando se utiliza en combinación con dabrafenib. Se debe aconsejar a los pacientes a buscar atención médica inmediatamente si desarrollan síntomas de tromboembolia venosa (TEV) (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Pirexia

Fue reportada pirexia en los estudios clínicos con **MEKINIST®**. La incidencia y severidad de la pirexia se incrementan cuando **MEKINIST®** es usado en combinación con dabrafenib (Ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). En pacientes con melanoma no resecable o metastásico, que recibieron la combinación de dabrafenib dosis de 150 mg dos veces al día y **MEKINIST®** 2 mg una vez al día y desarrollaron pirexia, aproximadamente la mitad de los casos de pirexia ocurrieron en el primer mes de tratamiento. Alrededor de un tercio de los pacientes que recibieron terapia combinada y experimentaron pirexia tuvieron 3 o más eventos. La

pirexia puede estar acompañada por temblor severo, deshidratación, e hipotensión la cual en algunos casos puede llevar a insuficiencia renal aguda. Se debe monitorear la creatinina sérica y otras pruebas de la función renal durante y después de los eventos severos de fiebre. Se han observado eventos febriles graves no infecciosos. Estos eventos respondieron bien a la interrupción de la dosis y/o reducción de la dosis y a la atención médica de apoyo en los estudios clínicos.

Una comparación de estudios realizados en 1810 pacientes tratados con terapia combinada demostró una reducción en 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 cuando se interrumpió Tafinlar. Por lo tanto, se recomienda interrumpir **MEKINIST®** y Tafinlar si la temperatura del paciente es $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) y, en caso de recurrencia, también se puede interrumpir el tratamiento al primer síntoma de pirexia ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA-Estudios Clínicos y DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Colitis y perforación gastrointestinal

La colitis y perforación gastrointestinal, incluyendo el resultado fatal, ha sido reportado en pacientes que toman **MEKINIST®** como monoterapia y con combinación con dabrafenib (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). El tratamiento con monoterapia de **MEKINIST®** o en combinación con dabrafenib debe ser utilizado con precaución con pacientes con factores de riesgo para perforaciones gastrointestinales, incluyendo un historial de diverticulitis, metástasis en el tracto gastrointestinal y el uso concomitante de medicamentos con un riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

En pacientes que desarrollen síntomas de colitis y perforación gastrointestinal deben tener tratamiento médico inmediato.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA.

Embarazo

Resumen de riesgo

MEKINIST® puede causar daño fetal cuando es administrado en mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados ni bien controlados de **MEKINIST®** en mujeres embarazadas. Los estudios en animales (ratas y conejos) han mostrado que **MEKINIST®** induce la toxicidad materna y de desarrollo. (Ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). En ratas, se observó una disminución del peso fetal y una mayor incidencia de pérdida post-implantación, después de la exposición materna de **MEKINIST®** en concentraciones 0.3 y 1.8 veces la exposición a la dosis más alta recomendada de 2 mg una vez al día. En conejos, se observó una disminución del peso fetal y una mayor incidencia de las variaciones en la osificación y la pérdida e post-implantación, después de la exposición materna de **MEKINIST®** en concentraciones 0.09 y 0.3 veces la exposición a la dosis más alta recomendada de 2 mg una vez al día. Si **MEKINIST®** se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se embaraza mientras toma **MEKINIST®**, la paciente debe ser informada de los riesgos potenciales 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/día y 0.31 mg/kg/día, respectivamente, durante el periodo de la organogénesis. En ratas, con dosis de ≥ 0.031 mg/kg/día y 0.125 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (ABC) 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 máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de ≥ 0.031 mg/kg/día, la toxicidad para el desarrollo se manifestó como descenso del peso fetal. Con dosis de 0.125 mg/kg/día se observó toxicidad materna e incremento de las pérdidas embrionarias posteriores a la implantación. En conejas, con dosis de ≥ 0.039 mg/kg/día y 0.15 mg/kg/día, la exposición sistémica materna (ABC) 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 máxima dosis recomendada de 2 mg una vez al día. Con dosis de ≥ 0.039 mg/kg/día, 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/día 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 riesgo

No se sabe si **MEKINIST®** es excretado en la leche materna humana, o el efecto de **MEKINIST®** en la producción de leche. Debido a que muchos medicamentos pasan a la leche materna humana, no puede excluirse el riesgo para el lactante. Debe decidirse si se interrumpe la lactancia o se suspende **MEKINIST®**, teniendo en cuenta la importancia de **MEKINIST®** para la madre.

Hombres y mujeres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Mujeres

Las mujeres con potencial reproductivo deben ser informadas que se han realizado estudios en animales mostrando que **MEKINIST®** es perjudicial para el feto en desarrollo. Se recomienda a las mujeres sexualmente activas con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces (métodos que resulten en tasas de embarazo inferiores al 1%) durante el tratamiento con **MEKINIST®** y por lo menos hasta 16 semanas después de suspender el tratamiento con **MEKINIST®**.

Las mujeres con potencial reproductivo que estén recibiendo **MEKINIST®** en combinación con dabrafenib deben ser informadas que dabrafenib puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos y un método anticonceptivo efectivo alternativo, tal como los métodos de barrera, deben ser utilizados.

Varones

Los pacientes varones (incluidos los pacientes vasectomizados) con parejas sexuales que estén embarazadas, o con probabilidad de estar embarazadas o que puedan quedar embarazadas deben usar preservativos al mantener relaciones sexuales durante el tratamiento con **MEKINIST®** en monoterapia o en combinación con Tafinlar y por lo menos hasta 16 semanas posteriores a la finalización de dicho tratamiento.

Fertilidad

No hay información sobre el efecto de **MEKINIST®** en la fertilidad humana. En los animales, no se han realizado estudios de fertilidad, pero se observaron efectos adversos en los órganos reproductivos femeninos (Ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). **MEKINIST®** podría afectar la fertilidad en humanos.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Resumen del perfil de seguridad

Melanoma no resecable o metastásico

*Monoterapia con **MEKINIST®***

La seguridad de **MEKINIST®** en monoterapia fue evaluada en una población integrada de 329 pacientes con melanoma no resecable mutante BRAF V600 o metastásico tratados con **MEKINIST®** de 2 mg por vía oral una vez al día en los estudios MEK114267, MEK113583 y MEK111054. De estos pacientes, 211 pacientes fueron tratados con **MEKINIST®** para melanoma con mutaciones BRAF V600 en el estudio MEK114267 abierto aleatorizado. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) para **MEKINIST®** incluyen erupción cutánea,

diarrea, fatiga, edema periférico, náusea, y dermatitis acneiforme. En los estudios clínicos con **MEKINIST®**, las reacciones adversas de diarrea y erupción cutánea fueron manejadas con los cuidados de soporte apropiados (véase DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

*Terapia de combinación de **MEKINIST®** y dabrafenib*

La seguridad de la terapia combinada con trametinib y dabrafenib ha sido evaluada en 2 estudios de fase III aleatorizados de pacientes con melanoma BRAF mutado no resecable o metastásico tratados con trametinib 2 mg por vía oral una vez al día y dabrafenib 150 mg por vía oral dos veces al día. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) para la terapia combinada con trametinib y dabrafenib incluyen fiebre, fatiga, náusea, cefalea, escalofríos, diarrea, erupción cutánea, artralgia, hipertensión, vómitos y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes con melanoma no resecable o metastásico:

Las reacciones adversas de estudios clínicos en pacientes con melanoma metastásico no resecable se enlistan por clase de órgano o sistema de acuerdo con la clasificación del MedDRA en la Tabla 10 y Tabla 11 para monoterapia de **MEKINIST®** y **MEKINIST®** en combinación con dabrafenib, respectivamente. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones adversas más frecuentes primero. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada evento adverso se basa en el siguiente convenio (CIOMS III): Muy Frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); Muy Raras ($< 1/10,000$).

Tabla 10. Melanoma no resecable o metastásico - Reacciones adversas para MEKINIST® monoterapia.

Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Datos de Seguridad integrados N=329	
Infecciones e infestaciones	
Frecuente:	Foliculitis Paroniquia Celulitis Erupción cutánea pustular
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	
Frecuente:	Anemia
Trastornos del Sistema inmunitario	
Frecuente	Hipersensibilidad ¹⁾
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Frecuente:	Deshidratación
Trastornos oculares	
Frecuente:	Visión borrosa Edema periorbital Discapacidad Visual

Infrecuente:	Coriorretinopatía Oclusión venosa retiniana Papiledema Desprendimiento de retina
Trastornos cardíacos	
Frecuente:	Disfunción ventricular izquierda Disminución de la fracción de eyección
Frecuente:	Bradicardia
Infrecuente:	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	
Muy Frecuente:	Hipertensión Hemorragia ²⁾
Frecuente:	Linfedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy Frecuente:	Tos Disnea
Frecuente:	Epistaxis Neumonitis
Infrecuente:	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Muy Frecuente:	Diarrea Náusea Vómito Estreñimiento Dolor abdominal Boca seca
Frecuente:	Estomatitis
Infrecuente:	Perforación gastrointestinal Colitis
Trastornos de la piel o del tejido subcutáneo	
Muy Frecuente:	Rash cutáneo Dermatitis acneiforme Piel seca Prurito Alopecia

Frecuente:	Piel agrietada Eritema Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar Fisuras cutáneas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Frecuente:	Aumento de creatinfosfocinasa en sangre
Infrecuente:	Rabdomiólisis
Trastornos generales	
Muy Frecuente:	Fatiga Edema periférico Pirexia
Frecuente:	Edema facial Inflamación de las mucosas Astenia
Investigaciones	
Frecuente:	Incremento de aminotransferasa aspartato Incremento de aminotransferasa alanina Incremento de fosfatasa alcalina en sangre
1) Se pueden presentar síntomas tales como fiebre, erupción cutánea, aumento en las pruebas de función hepática, y alteraciones visuales. 2) La mayoría de los eventos hemorrágicos fueron leves, Se han reportado eventos mayores, definidos como hemorragia sintomática en un área crítica u órgano, y hemorragias intracraneales fatales.	

En la tabla 11 se enumeran las reacciones adversas cuando trametinib se utilizó en combinación con dabrafenib en el estudio de fase III aleatorizado a doble ciego MEK115306 (N=209), y los datos de seguridad integradas del estudio MEK115306 (N=209) y del estudio de fase III aleatorizado abierto MEK 116513 (N=350).

Tabla 11. Melanoma no resecable o metastásico - reacciones adversas para MEKINIST® en combinación con dabrafenib

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N=209	MEK115306 (COMBI-d) más MEK116513 (COMBI-v) Datos integrados de seguridad N=559
Infecciones e Infestaciones		
Infecciones del tracto urinario	Muy Frecuente	Frecuente

Nasofaringitis	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Exantema pustular	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)		
Carcinoma cutáneo de células escamosas (SCC) incluyendo SCC de la piel, SCC in situ (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma.	Frecuente	Frecuente
Papiloma, incluyendo papiloma de la piel	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (marcas en la piel)	Frecuente	Infrecuente
Melanoma primario nuevo	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 Inmune		
Hipersensibilidad	Infrecuente:	Infrecuente:
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	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
Discapacidad visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveitis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbitario	Infrecuente	Infrecuente

Trastornos cardiacos		
Disminución de la Fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Disfunción ventricular izquierda	NR	Infrecuente
Insuficiencia cardiaca	NR	Infrecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		
Tos	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar Intersticial	NR	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Estreñimiento	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Diarrea	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Nausea	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Vómito	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Perforación gastrointestinal	NR	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Prurito	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Exantema	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy Frecuente	Frecuente
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudoración nocturna	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente

Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Frecuente	Frecuente
Lesión de la piel	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras de la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Fotosensibilidad ²⁾	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Mialgia	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Dolor en las extremidades	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Incremento de la creatina fosfoquinasa sérica.	Frecuente	Frecuente
Rabdomiolisis	NR	Infrecuente
Trastornos Renales		
Insuficiencia Renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	NR	Infrecuente
Trastornos Generales y del sitio 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 las mucosas	Frecuente	Frecuente
Enfermedad con síntomas de Influenza	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Investigaciones		
Incremento de aminotransferasa alanina	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Incremento de aminotransferasa aspartato	Muy Frecuente	Muy Frecuente
Incremento de fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente
Incremento de gamma-glutamilttransferasa	Frecuente	Frecuente
1) La mayoría de los eventos hemorrágicos fueron leves. Se han reportado eventos mayores, que se define como sangrado sintomático en un área crítica u órgano, y hemorragias intracraneales fatales. 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 Tafenlar en el melanoma no resecable o metastásico (ver ESTUDIOS CLÍNICOS).

Tratamiento adyuvante del melanoma

Tafenlar en combinación con MEKINIST®.

La seguridad de **MEKINIST®** en combinación con Tafenlar se evaluó en un estudio Fase III, aleatorizado, doble ciego de **MEKINIST®** en combinación con Tafenlar versus dos placebos en el tratamiento adyuvante del melanoma con mutación positiva BRAF V600 después de la resección quirúrgica (ver ESTUDIOS CLÍNICOS). En los grupos de **MEKINIST®** 2 mg una vez al día y Tafenlar 150 mg dos veces al día, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron pirexia, fatiga, náuseas, dolor de cabeza, erupción cutánea, escalofríos, diarrea, vómitos, artralgias y mialgias. La tabla 12 enumera las reacciones adversas al medicamento en el estudio BRF115532 (COMBI-AD) con una incidencia $\geq 10\%$ para todas las reacciones adversas de grado 3 o con una incidencia $\geq 2\%$ para reacciones adversas a medicamentos de Grado 3 y Grado 4 o eventos adversos que son médicamente significativos en el brazo de **MEKINIST®** en combinación con Tafenlar.

Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran por clase de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de órgano del sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones adversas más frecuentes primero. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al fármaco se basa en la siguiente convención (CIOMS III): Muy Frecuentes ($\geq 1 / 10$); Frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 100$); Infrecuentes ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1 / 100$); Raras ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$); Muy Raras ($< 1 / 10,000$).

Tabla 12. Tratamiento adyuvante de melanoma - Reacciones adversas a medicamentos para MEKINIST® en combinación con Tafenlar versus placebo

Eventos adversos	MEKINIST® en combinación con Tafinlar N=435		Placebo N=432		Frecuencia de categoría (brazo de combinación, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Todos los grados %	Grado 3/4 %	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NR	Muy Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NR	Muy Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Disminución del apetito	11	<1	6	NR	Muy Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea ³⁾	39	1	24	NR	Muy Frecuente
Mareo ⁴⁾	11	<1	10	NR	Muy Frecuente
Trastornos oculares					
Uveitis	1	<1	<1	NR	Frecuente
Coriorretinopatía ⁵⁾	1	<1	<1	NR	Frecuente

Eventos adversos	MEKINIST® en combinación con Tafinlar N=435		Placebo N=432		Frecuencia de categoría (brazo de combinación, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Todos los grados %	Grado 3/4 %	
Desprendimiento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NR	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	NR	8	NR	Muy Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Nausea	40	<1	20	NR	Muy Frecuente
Diarrea	33	<1	15	<1	Muy Frecuente
Vómito	28	<1	10	NR	Muy Frecuente
Dolor abdominal ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	Muy Frecuente
Constipación	12	NR	6	NR	Muy Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupciones ¹¹⁾	37	<1	16	<1	Muy Frecuente
Piel seca ¹²⁾	14	NR	9	NR	Muy Frecuente
Dermatitis acneiforme	12	<1	2	NR	Muy Frecuente
Eritema ¹³⁾	12	NR	3	NR	Muy Frecuente
Prurito ¹⁴⁾	11	<1	10	NR	Muy Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	6	<1	1	<1	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NR	Muy Frecuente
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NR	Muy Frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NR	Muy Frecuente
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NR	4	NR	Muy Frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NR	NR	Infrecuente
Trastornos musculosqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	28	<1	14	NR	Muy Frecuente
Mialgia ¹⁵⁾	20	<1	14	NR	Muy Frecuente
Dolor en una extremidad	14	<1	9	NR	Muy Frecuente
Espasmos musculares ¹⁶⁾	11	NR	4	NR	Muy Frecuente
Rabdomiólisis	<1	<1	NR	NR	Infrecuente
Trastornos renales y urinarios					
Falla renal	<1	NR	NR	NR	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Fiebre ¹⁷⁾	63	5	11	<1	Muy Frecuente
Fatiga ¹⁸⁾	59	5	37	<1	Muy Frecuente
Resfriado	37	1	4	NR	Muy Frecuente
Edema periférico ¹⁹⁾	16	<1	6	NR	Muy Frecuente
Enfermedad similar a la influenza	15	<1	7	NR	Muy Frecuente
Investigaciones					
Alanina aminotransferasa elevada ²⁰⁾	17	4	2	<1	Muy Frecuente

Eventos adversos	MEKINIST® en combinación con Tafinlar N=435		Placebo N=432		Frecuencia de categoría (brazo de combinación, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Todos los grados %	Grado 3/4 %	
Aspartato aminotransferasa elevada ²¹⁾	16	4	2	<1	Muy Frecuente
Fosfatasa alcalina incrementada	7	<1	<1	<1	Muy Frecuente
Fracción de eyección disminuida	5	NR	2	<1	Muy Frecuente
1) La nasofaringitis también incluye faringitis. 2) La neutropenia también incluye neutropenia febril y disminuyeron los casos de recuento de neutrófilos que cumplían los criterios de neutropenia. 3) El dolor de cabeza también incluye dolor de cabeza por tensión. 4) Los mareos también incluyen vértigo. 5) La coriorretinopatía también incluye el trastorno coriorretiniano. 6) El desprendimiento de retina también incluye el desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina macular y el desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina. 7) La hemorragia incluye una lista completa de cientos de términos de eventos que capturan eventos hemorrágicos. 8) La hipertensión también incluye una crisis hipertensiva. 9) La tos también incluye tos productiva. 10) El dolor abdominal también incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior y más bajo. 11) El sarpullido también incluye sarpullido máculo-papular, erupción macular, erupción generalizada, erupción eritematosa, erupción papular, erupción cutánea pruriginosa, erupción nodular, erupción vesicular y erupción pustular. 12) La piel seca también incluye xerosis y xeroderma. 13) El eritema también incluye eritema generalizado. 14) El prurito también incluye puritus generalizado y prurito genital. 15) La mialgia también incluye dolor musculoesquelético y dolor en el pecho musculoesquelético. 16) Los espasmos musculares también incluyen rigidez musculoesquelética. 17) La pirexia también incluye hiperpirexia. 18) La fatiga también incluye astenia y malestar general. 19) Edema periférico también incluye inflamación periférica. 20) La alanina aminotransferasa aumenta también incluye aumento de la enzima hepática, aumento de la prueba de función hepática, prueba de función hepática anormal e hipertransaminasemia. 21) El aumento de aspartato aminotransferasa también incluye el aumento de la enzima hepática, aumento de la prueba de la función hepática, anormalidad en la prueba de función hepática e hipertransaminasemia. NR: no informado					

Cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas

MEKINIST® en combinación con Tafinlar:

La seguridad de **MEKINIST®** en combinación con Tafinlar se evaluó en un estudio de Fase II, multicéntrico, multi-cohorte, no aleatorio, abierto de pacientes con CPCNP metastático positivo de mutación BRAF V600E (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Los efectos adversos más comunes ($\geq 20\%$) reportados para el tratamiento combinado de **MEKINIST®** y Tafinlar fueron: pirexia, náuseas, vómitos, edema periférico, diarrea en los grupos **MEKINIST®** 2 mg por vía oral una vez al día y Tafinlar 150 mg dos veces al día por vía oral (Cohortes B y C), disminución del apetito, astenia, piel seca, escalofríos, tos, fatiga, erupción cutánea y disnea.

La Tabla 13 enumera las reacciones adversas de **MEKINIST®** en combinación con Tafinlar que ocurren con una incidencia de $\geq 10\%$ para todas las reacciones adversas a fármacos o con una incidencia de $\geq 2\%$ para

reacciones adversas a medicamentos de Grado 3 y Grado 4 que son médicamente significativas en Las cohortes B y C del estudio BRF113928.

Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran en la clase de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de órganos del sistema, las reacciones adversas a los fármacos se clasifican por frecuencia, con las reacciones adversas más frecuentes primero. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa a un fármaco se basa en el siguiente convenio (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1 / 10$); frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); muy raras ($< 1 / 10.000$).

Tabla 13 CPCNP avanzado - Reacciones adversas a medicamentos para MEKINIST® en combinación con Tafinlar

Eventos adversos	MEKINIST® en combinación con Tafinlar		
	N=93		
	Todos los grados %	Grados $\frac{3}{4}$ %	Frecuencia de la categoría
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			
Carcinoma cutáneo de células escamosas	3	2	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia ¹⁾	15	8	Muy Frecuente
Leucopenia	6	2	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hiponatremia	14	9	Muy Frecuente
Deshidratación	8	3	Frecuente
Trastornos de los ojos			
Desprendimiento de retina / epitelio pigmentario de la retina	2	NR	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	16	NR	Muy Frecuente
Mareo	14	NR	Muy Frecuente
Trastornos cardíacos			
Fracción de eyección disminuida	9	4	Frecuente
Desordenes vasculares			
Hemorragia ²⁾	26	3	Muy Frecuente
Hipotensión	15	2	Muy Frecuente
Hipertensión	8	6	Frecuente
Embolia pulmonar	4	2	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	46	NR	Muy Frecuente
Vómito	37	3	Muy Frecuente

Eventos adversos	MEKINIST® en combinación con Tafinlar		
	N=93		
	Todos los grados %	Grados ¾ %	Frecuencia de la categoría
Diarrea	33	2	Muy Frecuente
Disminución del apetito	28	NR	Muy Frecuente
Estreñimiento	16	NR	Muy Frecuente
Pancreatitis aguda	1	NR	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Eritema	10	NR	Muy Frecuente
Piel seca	32	1	Muy Frecuente
Erupción ³⁾	31	3	Muy Frecuente
Prurito ⁴⁾	15	2	Muy Frecuente
Hiperqueratosis ⁵⁾	13	1	Muy Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	10	NR	Muy Frecuente
Artralgia	16	NR	Muy Frecuente
Mialgia	13	NR	Muy Frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Falla renal	3	1	Frecuente
Nefritis tubulointersticial	2	2	Frecuente
Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración			
Pirexia	55	5	Muy Frecuente
Astenia ⁶⁾	47	6	Muy Frecuente
Oedema ⁷⁾	35	NR	Muy Frecuente
Resfriado	24	1	Muy Frecuente
Investigaciones			
Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	12	NR	Muy Frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa	11	2	Muy Frecuente
Aumento de la alanina aminotransferasa	10	4	Muy Frecuente
¹⁾ La neutropenia incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos. El recuento de neutrófilos disminuyó calificado como un evento de neutropenia. ²⁾ La hemorragia incluye casos de hemoptisis, hematoma, epistaxis, púrpura, hematuria, hemorragia subaracnoidea, hemorragia gástrica, hemorragia de la vejiga urinaria, contusión, hematoquecia, hemorragia en el lugar de la inyección, melena, hemorragia pulmonar y retroperitoneal. ³⁾ El sarpullido incluye erupción cutánea, erupción cutánea generalizada, erupción papular, erupción cutánea macular, erupción maculo-papular y erupción cutánea pustular. ⁴⁾ El prurito incluye prurito, prurito generalizado y prurito ocular. ⁵⁾ La hiperqueratosis incluye hiperqueratosis, queratosis actínica, queratosis seborreica y queratosis pilaris.			

Eventos adversos	MEKINIST® en combinación con Tatinlar		
	N=93		
	Todos los grados %	Grados 3/4 %	Frecuencia de la categoría
⁶⁾ La astenia también incluye fatiga y malestar. ⁷⁾ El edema incluye edema generalizado y edema periférico. NR: No Reportado			

Cáncer anaplásico de tiroides (CAT) localmente avanzado o metastásico

MEKINIST® en combinación con Tatinlar:

La eficacia y la seguridad del tratamiento combinado con **MEKINIST®** y Tatinlar se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase II con nueve cohortes, no aleatorizado y sin enmascaramiento en pacientes con cánceres infrecuentes con la mutación BRAF V600E, incluido CAT localmente avanzado o metastásico (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA: ESTUDIOS CLÍNICOS) La población de «todos los sujetos tratados (TST)» fue la población principal para evaluar la seguridad del estudio e incluye todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de **MEKINIST®** o Tatinlar en cualquier cohorte histológica. Los perfiles toxicológicos en la población TST y en la cohorte con CAT son concordantes.

En el momento del análisis de la seguridad, los eventos adversos más frecuentes ($\geq 20\%$) notificados para **MEKINIST®** en combinación con Tatinlar en la población TST fueron fatiga, fiebre, erupción, náuseas, escalofríos, vómitos, tos y cefalea.

En la Tabla 14 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de **MEKINIST®** y Tatinlar descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones adversas 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 BRF117019.

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 14 Cáncer anaplásico de tiroides - Reacciones adversas asociadas a la combinación de MEKINIST® y Tatinlar en la población TST

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tatinlar		
	N = 100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia ¹⁾	15	6	Muy Frecuente
Anemia	14	2	Muy Frecuente
Leucopenia ²⁾	13	NN	Muy Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
Hiperglucemia	12	3	Muy Frecuente
Apetito disminuido	11	NN	Muy Frecuente
Hipofosfatemia	6	3	Frecuente
Hiponatremia	3	3	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	20	2	Muy Frecuente
Mareo ³⁾	13	NN	Muy Frecuente
Trastornos oculares			
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia ⁴⁾	16	NN	Muy Frecuente
Hipertensión	4	2	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ⁵⁾	21	NN	Muy Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	31	1	Muy Frecuente
Vómitos	22	1	Muy Frecuente
Diarrea	17	1	Muy Frecuente
Estreñimiento	15	NN	Muy Frecuente
Boca seca	11	NN	Muy Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ⁶⁾	31	4	Muy Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia ⁷⁾	11	1	Muy Frecuente
Artralgia	11	NN	Muy Frecuente
Rabdomiólisis	1	1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ⁸⁾	45	5	Muy Frecuente
Pirexia	35	4	Muy Frecuente
Escalofríos	25	1	Muy Frecuente
Edema ⁹⁾	17	NN	Muy Frecuente
Exploraciones complementarias			
Alanina-aminotransferasa elevada	13	3	Muy Frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada	12	2	Muy Frecuente
Fosfatasa alcalina elevada en sangre	11	3	Muy Frecuente

Reacciones adversas	Mekinist en combinación con Tafinlar N = 100		
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia
Disminución de la fracción de eyección	3	1	Frecuente
¹⁾ «Neutropenia» incluye «neutropenia», «recuento disminuido de neutrófilos» y «neutropenia febril». «Recuento disminuido de neutrófilos» se considera como un evento relacionado con la neutropenia. ²⁾ «Leucopenia» incluye «leucopenia», «recuento disminuido de leucocitos» y «linfopenia». ³⁾ «Mareo» incluye «mareo», «vértigo» y «vértigo posicional». ⁴⁾ «Hemorragia» incluye «hematuria», «púrpura», «epistaxis», «contusión del ojo», «hemorragia gingival», «hemoptisis», «melena», «petequias», «tiempo prolongado de protrombina», «hemorragia rectal», «hemorragia retiniana» y «hemorragia vaginal». ⁵⁾ «Tos» incluye «tos» y «tos productiva». ⁶⁾ «Erupción» incluye «erupción», «erupción maculopapular», «erupción generalizada» y «erupción papular». ⁷⁾ «Mialgia» incluye «mialgia» y «dolor musculoesquelético». ⁸⁾ «Fatiga» incluye «fatiga», «astenia» y «malestar general». ⁹⁾ «Edema» incluye «edema» y «edema periférico». 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 notificaciones 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 15 Reacciones adversas derivadas del uso desde la comercialización y los ensayos clínicos combinados de todas las indicaciones

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	
Sarcoidosis	Infrecuente
Trastornos vasculares	
Tromboembolia venosa (VTE) ¹⁾	Frecuente
¹⁾ «Tromboembolia venosa» incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia y trombosis venosa.	

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Monoterapia

Dado que **MEKINIST®** se metaboliza principalmente a través de la desacetilación mediada por enzimas hidrolíticas (por ejemplo, carboxilesterasas), es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros agentes mediante interacciones metabólicas. La exposición con dosis repetidas de **MEKINIST®** no se vio afectada por la administración conjunta con un inductor de CYP3A4 (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Basado en los datos *in vitro* e *in vivo*, es poco probable que **MEKINIST®** afecte significativamente la farmacocinética de otros medicamentos a través de las interacciones con las enzimas CYP o con transportadores (ver FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). La administración de dosis repetida de 2 mg de

MEKINIST® una vez al día no tiene un efecto clínico relevante en la dosis única C_{max} y ABC de dabrafenib, un sustrato de CYP2C8/CYP3A4.

Terapia combinada y terapia combinada de dosis no fija

Combinación con dabrafenib

La coadministración de dosis repetidas de 2 mg de **MEKINIST®** una vez al día y dabrafenib 150 mg dos veces al día resultó en un incremento de 16% en **MEKINIST®** en la C_{max} y un incremento del 23% del ABC de dabrafenib. Una pequeña disminución en la biodisponibilidad de **MEKINIST®**, correspondiente a una disminución en el ABC del 12%, se estimó cuando **MEKINIST®** es administrado en combinación con dabrafenib usando un análisis farmacocinético en la población. Estos cambios en la C_{max} y ABC de **MEKINIST®** o dabrafenib no se consideran clínicamente relevantes. Vea la información para prescribir completa para dabrafenib para guía de las interacciones medicamentosas asociadas a la monoterapia de dabrafenib.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

El aumento de creatinfosfocinasa en sangre, de aspartato aminotransferasa, de alanino aminotransferasa y de fosfatasa alcalina en sangre, se describieron como trastornos comunes con el uso de **MEKINIST®** (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

Seguridad farmacológica y toxicidad en dosis repetida

En ratones, se observaron casos de disminución de la frecuencia cardíaca, el peso del corazón y la función ventricular izquierda, sin histopatología cardíaca después de 3 semanas con ≥ 0.25 mg/kg/día de **MEKINIST®** (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC) por un máximo de 3 semanas. En ratas, se observó mineralización y necrosis del miocardio asociada con un incremento de los niveles séricos de fósforo ≥ 1 mg/kg/día (aproximadamente 12 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC). En ratas jóvenes, se observó un aumento del peso del corazón sin histopatología en 0.35 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición clínica en humanos adultos basada en el ABC).

MEKINIST® fue fototóxico en un estudio in vitro en fibroblastos de ratón 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) a concentraciones significativamente más altas que las exposiciones clínicas (IC_{50} a 2.92 μ g/mL, ≥ 130 veces la exposición clínica basada en C_{max}), lo cual indica que existe un riesgo bajo de fototoxicidad para los pacientes que toman **MEKINIST®**.

En estudios con dosis repetidas en ratas, se observaron necrosis hepatocelular y elevaciones de las transaminasas después de 8 semanas con ≥ 0.062 mg/kg/día (aproximadamente 0.8 veces la exposición clínica en humanos basada en el ABC).

Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con trametinib. Trametinib no fue genotóxico en los estudios que evaluaron las mutaciones invertidas en las bacterias, en aberraciones cromosómicas en células de mamíferos y micronúcleos en la médula ósea de rata.

Toxicidad Reproductiva

Desarrollo embrionario y fertilidad

MEKINIST® puede afectar la fertilidad femenina en humanos. En los estudios de dosis repetida con ratas adultas y jóvenes tratadas con trametinib, se observaron alteraciones en la maduración folicular, lo cual consiste en incremento en los quistes foliculares y un decremento del cuerpo lúteo quístico, con dosis de ≥ 0.016 mg/kg/día (aproximadamente 0.3 veces la exposición clínica en humanos, con base en el ABC).

Además, en ratas jóvenes que recibieron **MEKINIST®**, se observó una disminución del peso de ovario, se observaron ligeros retrasos en las características de la maduración sexual femenina (abertura vaginal y aumento de la incidencia de botones mamarios prominentes en el extremo terminal en la glándula mamaria) y ligera hipertrofia de la superficie del epitelio del útero. Todos estos efectos fueron reversibles después de un período fuera de tratamiento y atribuible a la farmacología. Sin embargo, en estudios de hasta 13 semanas de duración de toxicidad en ratas y perros, no hubo efectos del tratamiento observados en los tejidos reproductivos masculinos.

Estudios en animales juveniles

En un estudio de toxicidad en ratas juveniles, las toxicidades principales en ratas juveniles estaban en crecimiento (peso corporal y longitud de hueso largo), los resultados microscópicos adversos incluyeron cambios en el hueso, mineralización y/o degeneración en varios órganos, principalmente estómago en todas las dosis. Hallazgos adversos en las dosis más altas incluídas en el ojo, riñón, arco aórtico y/o cavidad nasal/ senos nasales, corazón, hígado y piel, y pesos cardíacos más altos y el retraso en un hito físico de madurez sexual en las hembras.

La mayoría de los hallazgos son reversibles, con la excepción del hueso, el fósforo sérico y la mineralización de los tejidos blandos que progresaron / empeoraron durante el período sin fármaco. Además, la basofilia tubular renal y los pesos cardíacos más altos seguían presentes al final del período de recuperación.

Con la excepción de la mineralización / distrofia corneal y aumento del peso cardíaco, se han observado efectos similares en animales adultos que recibieron **MEKINIST®**. En el nivel de dosis combinada más bajo evaluado, la exposición sistémica es aproximadamente 0.3 veces la exposición humana a la dosis clínica de 2 mg / día basada en ABC.

Terapia combinada de dosis no fija

MEKINIST® en combinación con dabrafenib

Se demostró toxicidad similar en perros a los que se les administró **MEKINIST®** y dabrafenib en combinación por 4 semanas, a lo observado en estudios de monoterapia comparables. Consulte la información para prescribir de dabrafenib.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Régimen de dosificación

Población objetivo general

Adultos

Es necesaria la confirmación de mutaciones BRAF V600 utilizando una prueba aprobada/validada para la selección de los pacientes adecuados para la terapia con **MEKINIST®** en monoterapia y en combinación con Dabrafenib.

Cuando **MEKINIST®** es usado en combinación con Dabrafenib, es necesario consultar la información para prescribir amplia de Dabrafenib.

La dosis recomendada de **MEKINIST®** tanto en monoterapia como en combinación con Dabrafenib es de 2 mg por vía oral una vez al día con un vaso de agua.

MEKINIST® debe tomarse sin alimentos, por lo menos 1 hora antes ó 2 horas después de una comida (ver FARMACOCINÉTICA).

Cuando **MEKINIST®** y Dabrafenib son tomados en combinación, la dosis de **MEKINIST®** debe ser tomada en la mañana o en la noche al mismo tiempo que la primera dosis de dabrafenib.

Si se omite una dosis de **MEKINIST®**, sólo debe tomarse la dosis si hay más de 12 horas hasta la siguiente dosis programada.

Modificación de la dosis

MEKINIST® como monoterapia y en combinación con Dabrafenib

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción del tratamiento, reducción de la dosis o suspensión permanente del tratamiento.

En la Tabla 16 se presentan las reducciones recomendadas del nivel de dosis. No se recomiendan dosis inferiores a 1 mg una vez al día.

Tabla 16. Recomendación para la reducción del nivel de dosis de MEKINIST®

Nivel de Dosis	Dosis MEKINIST®
Dosis inicial	2 mg QD
1ª reducción de dosis	1.5 mg QD
2da reducción de dosis	1 mg QD

QD = Una vez al día

El esquema de modificación de la dosis recomendado se proporciona en la Tabla 17. Cuando las reacciones adversas de un individuo están bajo administración efectiva, se puede considerar volver a aumentar la dosis siguiendo los mismos pasos de dosificación que para su reducción. La dosis de **MEKINIST®** no debe exceder de 2 mg una vez al día.

Tabla 17 Esquema de modificación de la dosis de MEKINIST®

Grado (CTC-AE) *	Modificaciones de la dosis
Grado 1 ó 2 (Tolerable)	Continuar con el tratamiento y someter a vigilancia médica como esté indicado clínicamente.
Grado 2 (Intolerable) o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de grado 0-1 y reducir un nivel de dosis al reiniciar la terapia.
Grado 4	Suspender el tratamiento de forma permanente, o interrumpir la terapia hasta grado 0-1 y reducir un nivel al reiniciar la terapia.

*La intensidad de eventos adversos clínicos está clasificada de acuerdo con los criterios de la terminología común de los eventos adversos v4.0 (CTC-AE)

Manejo de pirexia (fiebre): Se debe interrumpir el tratamiento (con **MEKINIST®** cuando se utiliza en monoterapia y con **MEKINIST®** y Tafinlar cuando ambos se usan en combinación) si la temperatura del paciente es ≥ 38 °C. (100.4°F). En caso de recurrencia, el tratamiento también puede interrumpirse al primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como el ibuprofeno o acetaminofen/paracetamol. Se debe examinar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (ver sección PRECAUCIONES GENERALES). 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 es 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 ocurre toxicidad relacionada al tratamiento cuando **MEKINIST®** es usado en combinación con dabrafenib, entonces ambos tratamientos deben ser reducidos simultáneamente en cuanto a sus dosis, o interrumpidos o discontinuados con las siguientes excepciones:

Excepciones en donde la modificación de la dosis es necesaria solo para **MEKINIST®**:

- Reducción de la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI).
- Oclusión Venosa de Retina (OVR) y Desprendimiento del Epitelio Pigmentado de la Retina (DEPR)
- Neumonitis y Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI).

Disminución de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI)/ disfunción ventricular izquierda

MEKINIST® debe ser interrumpido en pacientes que tienen una disminución asintomática y absoluta de > 10% de la FEVI en comparación con el valor de referencia y la fracción de eyección es menor al límite inferior de lo normal establecido (LIN) (ver PRECAUCIONES GENERALES). Si **MEKINIST®** está siendo usado en combinación con Dabrafenib, entonces la terapia con Dabrafenib puede ser continuada a la misma dosis. Si la FEVI se recupera, el tratamiento con **MEKINIST®** puede ser reiniciado, pero se debe reducir un nivel de dosis y mantener una estrecha vigilancia.

Se debe suspender **MEKINIST®** de forma permanente si se presenta disfunción ventricular izquierda de grado 3 ó 4 o si la FEVI no se recupera.

Oclusión Venosa de Retina (OVR) y Desprendimiento Epitelial de Pigmento Retiniano (DEPR)

Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de dosis de **MEKINIST®** indicado anteriormente en la tabla 14 para eventos adversos de grado 2 intolerables y grado 3 y si está utilizando **MEKINIST®** en combinación con **Tafinlar** debe continuarse el tratamiento con este último a la misma dosis. En pacientes con OVR, se debe suspender permanentemente el tratamiento con **MEKINIST®** (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (ILD):

Para los eventos de la neumonitis, siga las indicaciones de la tabla 14 para la modificación de la dosis de trametinib solamente; no se requiere ninguna modificación de en la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib.

Poblaciones Especiales**Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La insuficiencia renal de leve a moderada no tuvo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética poblacional de **MEKINIST®** (ver FARMACOCINÉTICA). No existen datos clínicos con **MEKINIST®** en pacientes con insuficiencia renal grave; por lo tanto, no puede determinarse la posibilidad de que se necesite un ajuste de la dosis inicial. **MEKINIST®** debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. En un análisis farmacocinético poblacional, la depuración de **MEKINIST®** por vía oral y por lo tanto su exposición, no fue significativamente diferente en los pacientes con insuficiencia hepática leve en comparación con los pacientes con función hepática normal (ver FARMACOCINÉTICA).

No existen datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; por lo tanto, no puede determinarse la posibilidad de que se necesite un ajuste de la dosis inicial. **MEKINIST®** debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La seguridad y la eficacia de **MEKINIST®** no se han establecido en los niños y adolescentes (<18 años). No se recomienda el uso de **MEKINIST®** en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años (ver FARMACOCINÉTICA).

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En los estudios clínicos no hubo casos con dosis de **MEKINIST®** por arriba de 4 mg una vez al día. En los estudios clínicos se evaluó la dosis de hasta 4 mg por vía oral una vez al día y la dosis de carga de 10 mg por vía oral una vez al día administrada en dos días consecutivos.

Cualquier manejo adicional debe ser como se indique clínicamente o de acuerdo con las recomendaciones toxicológicas locales, cuando estén disponibles. No existe un tratamiento específico para la sobredosis de **MEKINIST®**. En caso de sobredosis, el paciente deberá recibir tratamiento de soporte con la supervisión adecuada según sea necesario. No se espera que la hemodiálisis mejore la eliminación dado que **MEKINIST®** tiene una alta unión a proteínas plasmáticas.

XV. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 7 o 30 comprimidos en frasco, con 0.50 mg o 2 mg e instructivo anexo.

Caja de cartón con 2 cajas de 30 comprimidos de Mekinist con 0.5 mg y 2 cajas de 28 cápsulas con 50 mg de Tafinlar.

Caja de cartón con 2 cajas de 30 comprimidos de Mekinist con 0.5 mg y 2 cajas de 28 cápsulas con 75 mg de Tafinlar.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Consérvese el frasco bien cerrado en refrigeración entre 2 y 8°C.

No se congele.

Protéjase de la luz.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

No se use durante el embarazo y la lactancia, ni en menores de 18 años de edad.

Contiene un desecante no ingerible, consérvese dentro del frasco.

Reporte las sospechas de reacciones adversas al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

Este medicamento solo deberá ser prescrito por médicos especialistas en oncología.

XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro Sanitario:

NOVARTIS PHARMA AG.

Lichtstrasse 35, 4056

Basel, Suiza.

Representante Legal e Importador:

NOVARTIS FARMACÉUTICA S.A. DE C.V.

Calz. de Tlalpan No. 1779,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

Coyoacán, Ciudad de México, México.

®Marca Registrada

T.N: 2021-PSB/GLC-1210-s

CDS: 03-Jun-2021

NPI: Sep.2021