

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mekinist 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

Mekinist 2 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Mekinist 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene trametinib dimetil sulfóxido, equivalente a 0,5 mg de trametinib.

Mekinist 2 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene trametinib dimetil sulfóxido, equivalente a 2 mg de trametinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Mekinist 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

Los comprimidos son de color amarillo, ovalados, biconvexos, recubiertos con película, de 5,0 x 9,0 mm aproximadamente, marcados con el logo de la compañía en una cara y 'TT' en la cara opuesta.

Mekinist 2 mg comprimidos recubiertos con película

Los comprimidos son de color rosa, redondos, biconvexos, recubiertos con película, de 7,6 mm aproximadamente, marcados con el logo de la compañía en una cara y 'LL' en la cara opuesta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Melanoma

Trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Trametinib en monoterapia no ha demostrado actividad clínica en pacientes que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF (ver sección 5.1).

Tratamiento adyuvante de melanoma

Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma con mutación BRAF V600 en Estadio III, tras una resección completa.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Trametinib en combinación con dabrafenib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación BRAF V600.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con trametinib solo se debe iniciar y supervisar por un médico especializado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Antes de comenzar el tratamiento con trametinib, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor, confirmado por un test validado.

Posología

La dosis recomendada de trametinib, tanto en monoterapia como en combinación con dabrafenib, es de 2 mg una vez al día. La dosis recomendada de dabrafenib, cuando se utiliza en combinación con trametinib, es de 150 mg dos veces al día.

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes continúen el tratamiento con trametinib hasta que no obtengan un beneficio clínico o cuando se desarrolle una toxicidad intolerable (ver Tabla 2). Para el tratamiento adyuvante de melanoma, los pacientes deben ser tratados durante un periodo de 12 meses a no ser que se produzca una recurrencia de la enfermedad o toxicidad intolerable.

Dosis olvidadas

Si olvida tomar una dosis de trametinib, debe tomar la dosis olvidada sólo en caso de que falten más de 12 horas hasta la siguiente dosis.

Si olvida tomar una dosis de dabrafenib, cuando se utiliza en combinación con trametinib, debe tomar la dosis olvidada de dabrafenib sólo en caso de que falten más de 6 horas hasta la siguiente dosis.

Modificaciones de dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir reducciones de dosis, interrupción o suspensión del tratamiento (ver las Tablas 1 y 2).

No se recomiendan modificaciones de la dosis en el caso de reacciones adversas de carcinoma de células escamosas cutáneo (CCE) o por un nuevo melanoma primario (ver Ficha Técnica de dabrafenib para más detalles).

Tabla 1 Reducciones de dosis recomendadas

Nivel de dosis	Dosis de Trametinib Utilizado en monoterapia o en combinación con dabrafenib	Dosis de Dabrafenib* Únicamente cuando se utiliza en combinación con trametinib
Dosis de inicio	2 mg una vez al día	150 mg dos veces al día
1ª reducción de dosis	1,5 mg una vez al día	100 mg dos veces al día
2ª reducción de dosis	1 mg una vez al día	75 mg dos veces al día
3ª reducción de dosis (únicamente en combinación)	1 mg una vez al día	50 mg dos veces al día
No se recomienda realizar modificaciones de dosis por debajo de 1 mg de trametinib una vez al día, cuando se utiliza como monoterapia o en combinación con dabrafenib. No se recomienda realizar modificaciones de dosis por debajo de 50 mg de dabrafenib dos veces al día, cuando se utiliza en combinación con trametinib.		
*Por favor, para instrucciones de dosis en monoterapia con dabrafenib, consultar la sección “Posología y forma de administración” de la Ficha Técnica de dabrafenib.		

Tabla 2 Esquema de modificaciones de dosis según el grado de Acontecimiento Adverso (excepto pirexia)

Grado (CTC-AA)*	Modificaciones de dosis recomendadas para trametinib Utilizado en monoterapia o en combinación con dabrafenib
Grado 1 o Grado 2 (Tolerable)	Continuar el tratamiento y monitorizar a los pacientes en función de la clínica.
Grado 2 (Intolerable) o Grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de Grado 0 a 1, y reducir la dosis un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
Grado 4	Suspender de forma permanente o interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea de Grado 0 a 1, y reducir la dosis un nivel cuando se reinicie el tratamiento.
* Grado de intensidad de reacciones adversas clínicas según los criterios de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0.	

Cuando una reacción adversa individual se maneja de manera efectiva, se puede considerar realizar un reescalado de dosis, siguiendo las mismas pautas posológicas empleadas para las reducciones de dosis. La dosis de trametinib no debe exceder de 2 mg una vez al día.

Pirexia

Si la temperatura del paciente es ≥ 38 °C se debe interrumpir el tratamiento (trametinib cuando se utiliza en monoterapia, y ambos, trametinib y dabrafenib cuando se utilizan en combinación). En caso de reaparición, el tratamiento también se puede interrumpir ante el primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o acetaminofén/paracetamol. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos no sean suficiente. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y, si es necesario, tratarlos de acuerdo con la práctica local (ver sección 4.4). Se debe reiniciar el tratamiento con trametinib, o con trametinib y dabrafenib cuando se utilizan en combinación, cuando el paciente no presente síntomas durante al menos 24 horas, ya sea (1) al mismo nivel de dosis, o (2) reduciendo un nivel de dosis, si la pirexia es recurrente y/o acompañada de otros síntomas graves como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal.

Si apareciera toxicidad relacionada con el tratamiento cuando se utiliza en combinación con dabrafenib se debe suspender o interrumpir o reducir la dosis de los dos tratamientos simultáneamente. Sólo en los casos de uveítis, de cáncer no cutáneo con mutación RAS positiva (principalmente relacionado con dabrafenib), de reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), de oclusión de las venas retinianas (OCV), de desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) y de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / Neumonitis (principalmente relacionado con trametinib), podría ser necesario que solo se modificara la dosis de uno de los dos tratamientos.

Excepciones de modificación de dosis (cuando se reduce la dosis de uno de los dos tratamientos)

Uveítis

Si el tratamiento local puede controlar la inflamación ocular, no es necesario hacer ningún ajuste de dosis para la uveítis. En el caso que no respondiera al tratamiento local ocular, se debe suspender dabrafenib hasta que se resuelva la inflamación ocular y se debe reiniciar con dabrafenib reducido en un nivel de dosis. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib (ver sección 4.4).

Cáncer no cutáneo con mutación RAS positiva

En pacientes con un cáncer no cutáneo con mutación RAS positiva se deben sopesar los beneficios y riesgos antes de continuar con el tratamiento con dabrafenib. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib.

Reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)/Disfunción del ventrículo izquierdo

El tratamiento con trametinib se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta de $>10\%$ de la FEVI comparado con la situación basal, y que está por debajo del límite inferior normal establecido (ver sección 4.4). No es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma trametinib en combinación con dabrafenib. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con trametinib, pero la dosis empleada se debe reducir un nivel y realizar una monitorización cuidadosa de los pacientes (ver sección 4.4).

El tratamiento con trametinib se debe interrumpir de forma permanente en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo de Grado 3 o 4, o con reducción clínicamente significativa de la FEVI que no recupera los valores normales en cuatro semanas (ver sección 4.4).

Oclusión de las venas retinianas (OCV) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)

Si durante el tratamiento con trametinib los pacientes notifican nuevas alteraciones en la visión, como una disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión, se recomienda realizar de inmediato una evaluación oftalmológica. En pacientes diagnosticados de oclusión de las venas retinianas, el tratamiento con trametinib, ya sea en monoterapia o en combinación con dabrafenib, se debe suspender de forma permanente. No es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma trametinib en combinación con dabrafenib. En pacientes a los que se les diagnostica desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, se deben seguir los ajustes de dosis indicados en la Tabla 3 (ver sección 4.4).

Tabla 3 Modificaciones de dosis de trametinib recomendadas para pacientes con DEPR

DEPR de Grado 1	Continuar el tratamiento con trametinib realizando una revisión de retina mensual hasta que se resuelva. Si el desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano empeora, seguir las instrucciones que aparecen a continuación y retirar el tratamiento con trametinib durante 3 semanas.
DEPR de Grado 2-3	Retirar el tratamiento con trametinib durante 3 semanas.
DEPR de Grado 2-3 que mejora a Grado 0-1 en el plazo de 3 semanas	Reiniciar el tratamiento con trametinib a una dosis inferior (reducida en 0,5 mg), o suspender el tratamiento en aquellos pacientes que estén tomando 1 mg de trametinib una vez al día.
DEPR Grado 2-3 que no mejora como mínimo a Grado 1 en el plazo de 3 semanas	Suspender de forma permanente el tratamiento con trametinib.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

En espera de tener una confirmación clínica, se debe retirar el tratamiento con trametinib en pacientes con sospechas de padecer EPI o neumonitis, incluidos pacientes que presenten síntomas pulmonares nuevos o progresivos y signos de tos, disnea, hipoxia, derrame pleural o infiltrados. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con trametinib en pacientes diagnosticados con EPI o neumonitis relacionada con el tratamiento. No es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma trametinib en combinación con dabrafenib en los casos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). No se dispone de datos del uso de trametinib en pacientes con insuficiencia renal grave, y por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajuste inicial de dosis. Trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave cuando se administre como monoterapia o en combinación con dabrafenib.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Los datos disponibles de un estudio de farmacología clínica indican un impacto limitado de la insuficiencia hepática de moderada a grave en la exposición a trametinib (ver sección 5.2). Trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave cuando se administre como monoterapia o en combinación con dabrafenib.

Pacientes no caucásicos

No se ha establecido la eficacia y seguridad de trametinib en pacientes no caucásicos. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de la dosis inicial en pacientes >65 años de edad. Los pacientes >65 años pueden necesitar ajustes de dosis (ver las Tablas 1 y 2) con mayor frecuencia (ver sección 4.8).

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de trametinib en niños y adolescentes (<18 años de edad). No se dispone de datos. Los estudios en animales jóvenes han mostrado efectos adversos de trametinib que no se observaron en los animales adultos (ver sección 5.3).

Forma de administración

Los comprimidos de trametinib se deben tomar por vía oral con un vaso lleno de agua. Los comprimidos no se deben masticar ni machacar y se deben de tomar sin alimentos, al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida.

Se recomienda que la dosis de trametinib se tome a la misma hora del día, todos los días. Cuando se tome trametinib en combinación con dabrafenib, la dosis diaria de trametinib se debe tomar a la vez que la dosis matutina o la dosis vespertina de dabrafenib.

Si el paciente vomita después de tomar trametinib, no debe volver a tomar la dosis, y debe esperar a la siguiente toma.

Por favor, consulte la Ficha Técnica de dabrafenib para información sobre la forma de administración cuando se toma en combinación con trametinib.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando se da trametinib en combinación con dabrafenib, se debe consultar la Ficha Técnica de dabrafenib antes de comenzar el tratamiento. Por favor, consultar la Ficha Técnica de dabrafenib para información adicional sobre las advertencias y precauciones asociados al tratamiento con dabrafenib.

Test mutación BRAF V600

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

Comparación de trametinib en monoterapia frente a un inhibidor BRAF

No hay estudios clínicos en pacientes con mutación positiva de BRAF V600 con melanoma irreseccable o metastásico, en los que se compare el tratamiento de trametinib en monoterapia frente a un inhibidor BRAF. En base a las comparaciones de los estudios de eficacia entre trametinib y los inhibidores de BRAF, los datos de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión parecen ser similares, sin embargo, las tasas de respuesta global notificadas en pacientes tratados con trametinib fueron más bajas que en pacientes tratados con inhibidores de BRAF.

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

Existen pocos datos de pacientes en combinación de trametinib con dabrafenib que han progresado a un tratamiento previo con un inhibidor de BRAF. Estos datos muestran que la eficacia de la combinación es menor en estos pacientes (ver sección 5.1). Por tanto se deben considerar otras opciones terapéuticas antes de tratar con la combinación a esta población tratada previamente con un inhibidor de BRAF. No se ha establecido la secuencia de tratamientos tras progresión con un tratamiento inhibidor de BRAF.

Nuevo cáncer

Pueden aparecer nuevos cánceres, cutáneos y no cutáneos, cuando trametinib se utiliza en combinación con dabrafenib.

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE)

Se han notificado casos de CCE (incluido queratoacantoma) en pacientes que estaban en tratamiento con trametinib en combinación con dabrafenib. Los casos de CCE se pueden controlar por extirpación sin necesidad de modificar el tratamiento. Por favor, consulte la Ficha Técnica de dabrafenib (sección 4.4).

Nuevo melanoma primario

Se han notificado nuevos casos de melanoma primario en pacientes que estaban en tratamiento con trametinib en combinación con dabrafenib. Los nuevos casos de melanoma primario se pueden controlar por escisión sin necesidad de modificar el tratamiento. Por favor, consulte la Ficha Técnica de dabrafenib (sección 4.4).

Neoplasias malignas no cutáneas

En base a su mecanismo de acción, dabrafenib puede aumentar el riesgo de cánceres no cutáneos cuando la mutación RAS está presente. Cuando trametinib se utilice en combinación con dabrafenib, por favor, consulte la Ficha Técnica de dabrafenib (ver sección 4.4). No es necesario modificar la dosis de trametinib con cánceres RAS positivos cuando se toma en combinación con dabrafenib.

Hemorragias

Se han dado casos de hemorragias, incluidas hemorragias graves y mortales, en pacientes en tratamiento con trametinib en monoterapia y en combinación con dabrafenib (ver sección 4.8). No se ha establecido la posibilidad de que se produzcan estos eventos en pacientes con recuentos bajos de plaquetas (<75.000), debido a que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. El riesgo de hemorragia se puede incrementar con el uso concomitante de tratamientos anticoagulantes o antiplaquetarios. Si se produce una hemorragia, se debe tratar a los pacientes según la práctica clínica adecuada.

Reducción de la FEVI/Disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha notificado que trametinib disminuye la FEVI, cuando se utiliza en monoterapia o en combinación con dabrafenib (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, el tiempo medio de aparición de la primera disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y disminución de la FEVI fue entre 2 y 5 meses.

Trametinib se debe usar con precaución en pacientes en los que la función del ventrículo izquierdo esté alterada. Los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco de Clase II, III o IV según la New York Heart Association, síndrome coronario agudo durante los últimos 6 meses, arritmias clínicamente significativas no controladas e hipertensión no controlada, fueron excluidos de los ensayos clínicos y por lo tanto el uso seguro en esta población es desconocido. Se debe evaluar la FEVI a todos los pacientes, antes de iniciar el tratamiento con trametinib, un mes después de iniciar el tratamiento, y posteriormente en intervalos de aproximadamente 3 meses durante el tratamiento (ver sección 4.2 en relación a las modificaciones de dosis).

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

Pirexia

En los ensayos clínicos con trametinib en monoterapia y en combinación con dabrafenib (ver sección 4.8) se ha notificado fiebre. La incidencia y gravedad de la pirexia aumenta con el tratamiento combinado (ver sección 4.4 de la Ficha Técnica de dabrafenib). En pacientes que reciben trametinib en combinación con dabrafenib, la pirexia podría ir acompañada de deshidratación e hipotensión grave y en algunos casos, podría provocar una insuficiencia renal aguda.

Se debe interrumpir el tratamiento (trametinib cuando se utiliza en monoterapia, y ambos, trametinib y dabrafenib cuando se utilizan en combinación) si la temperatura del paciente es ≥ 38 °C (ver sección 5.1). En caso de reaparición, el tratamiento también se puede interrumpir ante el primer síntoma de pirexia. Debe iniciarse un tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o acetaminofén/paracetamol. Debe considerarse el uso de corticosteroides orales en aquellos casos en los que los antipiréticos no sean suficiente. Los pacientes deben ser evaluados para detectar signos y síntomas de infección. El tratamiento se puede reiniciar una vez que desaparezca la fiebre. Si la fiebre está asociada con otros signos o síntomas graves, de acuerdo a la clínica del paciente se debe reiniciar el tratamiento a una dosis reducida una vez que la fiebre haya remitido (ver sección 4.2).

Hipertensión

Se han notificado elevaciones de la presión arterial asociadas al uso de trametinib en monoterapia y en combinación con dabrafenib, en pacientes con y sin hipertensión preexistente (ver sección 4.8). Se debe medir la presión arterial al inicio del tratamiento, llevar a cabo una monitorización durante el tratamiento con trametinib, y controlar la hipertensión con un tratamiento estándar apropiado.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

En un ensayo clínico fase III, el 2,4% (5/211) de los pacientes tratados con trametinib en monoterapia desarrolló EPI o neumonitis, y los 5 pacientes necesitaron ser hospitalizados. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de EPI o neumonitis fue de 160 días (rango: de 60 a 172 días). En los estudios MEK115306 y MEK116513, <1% (2/209) y el 1% (4/350) respectivamente, de los pacientes tratados con trametinib en combinación con dabrafenib desarrollaron neumonitis o EPI (ver sección 4.8).

En espera de tener una confirmación clínica, se debe retirar el tratamiento con trametinib en pacientes con sospecha de padecer EPI o neumonitis, incluidos pacientes que presenten síntomas pulmonares nuevos o progresivos y signos de tos, disnea, hipoxia, derrame pleural o infiltrados. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con trametinib en pacientes diagnosticados con EPI o neumonitis relacionada con el tratamiento (ver sección 4.2). Si trametinib se utilizara en combinación con dabrafenib, podría continuar con el tratamiento con dabrafenib a la misma dosis.

Alteraciones visuales

En pacientes tratados con trametinib en monoterapia como en combinación con dabrafenib, podrían aparecerles alteraciones visuales, incluyendo oclusión de las venas retinianas y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano. En los ensayos clínicos con trametinib se han notificado síntomas de visión borrosa, disminución de la agudeza visual, y otros fenómenos visuales (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos con trametinib en combinación con dabrafenib se han notificado uveítis e iridociclitis.

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

Si durante el tratamiento con trametinib los pacientes notifican nuevas alteraciones en la visión, como disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión, se recomienda realizar de inmediato una evaluación oftalmológica. En pacientes diagnosticados de desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, se deben seguir los ajustes de dosis indicados en la Tabla 3 (ver sección 4.2); si se diagnosticara uveítis, por favor refiérase a la sección 4.4. de la ficha técnica de dabrafenib. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con trametinib, en pacientes diagnosticados de oclusión de las venas retinianas. Tras el diagnóstico de OCV o DEPR, no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se toma en combinación con trametinib. Tras el diagnóstico de uveítis, no es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib.

Erupción

Se han observado erupciones aproximadamente en el 60% de los pacientes de los estudios con trametinib en monoterapia y en un 24% de los pacientes cuando trametinib se usa en combinación con dabrafenib (ver sección 4.8). La mayoría de estos casos fueron de Grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones de tratamiento ni reducciones de dosis.

Rabdomiolisis

En pacientes tratados con trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib (ver sección 4.8) se han notificado casos de rabdomiolisis. En algunos casos, los pacientes fueron capaces de continuar el tratamiento. En los casos más graves se requirió hospitalización, interrupción o suspensión permanente del tratamiento. Ante signos o síntomas de rabdomiolisis, se debe garantizar una evaluación clínica y recomendar el tratamiento adecuado.

Fallo renal

En los ensayos clínicos se ha identificado fallo renal en pacientes tratados con trametinib en combinación con dabrafenib. Por favor consulte la Ficha Técnica de dabrafenib (sección 4.4).

Pancreatitis

En los ensayos clínicos se ha notificado pancreatitis en pacientes tratados con trametinib en combinación con dabrafenib. Por favor consulte la Ficha Técnica de dabrafenib (sección 4.4).

Acontecimientos hepáticos

En ensayos clínicos con trametinib en monoterapia como en combinación, se han notificado reacciones adversas hepáticas (ver sección 4.8). Se recomienda realizar una monitorización de la función hepática cada cuatro semanas durante 6 meses tras iniciar el tratamiento con trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib. A partir ahí, la monitorización hepática puede continuar según indique la práctica clínica.

Insuficiencia hepática

Debido a que el metabolismo hepático y la secreción biliar son las principales rutas de eliminación de trametinib, la administración de trametinib se debe llevar a cabo con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) durante el tratamiento en combinación de dabrafenib y trametinib, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden ser mortales. Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas y se deben monitorizar cuidadosamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran RACGs, se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib y trametinib.

Trombosis venosa profunda/Embolismo pulmonar

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

Trastornos gastrointestinales

En pacientes tratados con trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib (ver sección 4.8) se han notificado colitis y perforación gastrointestinal, incluyendo desenlace mortal. El tratamiento con trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib debe ser usado con precaución en pacientes que presenten factores de riesgo de perforación gastrointestinal, incluidos antecedentes de diverticulitis, metástasis en el tracto gastrointestinal y uso concomitante de medicamentos con riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

Sarcoidosis

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

Linfocitosis hemofagocítica

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

Sodio

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre trametinib

Debido a que trametinib se metaboliza principalmente vía deacetilación mediada por enzimas hidrolíticas (p. ej. carboxil-esterasas), es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través de interacciones metabólicas (ver sección 5.2). No se puede descartar la interacción entre fármacos por la vía de estas enzimas hidrolíticas, la cual podría influenciar a la exposición a trametinib.

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

Efecto de trametinib sobre otros medicamentos

En base a los datos obtenidos *in vitro* e *in vivo*, es poco probable que trametinib afecte de forma significativa a la farmacocinética de otros medicamentos por la vía de interacción con enzimas CYP o transportadores (ver sección 5.2). Trametinib puede producir una inhibición transitoria de los sustratos de BCRP en el intestino (por ejemplo, pitavastatina), que puede minimizarse con una escalada de dosis (diferencia de dos horas) de estos medicamentos y trametinib.

Según los datos clínicos, no se espera una pérdida de eficacia de los anticonceptivos hormonales cuando se administran concomitantemente con trametinib en monoterapia (ver sección 5.2).

Combinación con dabrafenib

Cuando trametinib se utiliza en combinación con dabrafenib ver las interacciones en las secciones 4.4 y 4.5 de la Ficha Técnica de dabrafenib.

Efecto de los alimentos sobre trametinib

Debido al efecto de los alimentos sobre la absorción de trametinib, los pacientes deben tomar trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib, al menos una hora antes o dos horas después de las comidas (ver las secciones 4.2 y 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres

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

El uso de dabrafenib puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales por lo que cuando trametinib se tome en combinación con dabrafenib se debe utilizar otro método anticonceptivo, tales como los métodos de barrera. Para más información consulte la Ficha Técnica de dabrafenib.

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados de trametinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Trametinib no se debe administrar a mujeres embarazadas. Si se usa trametinib durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con trametinib, la paciente debe ser informada sobre los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

Se desconoce si trametinib se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, no se puede descartar la existencia de riesgo para los lactantes. Trametinib no se debe administrar a madres durante el periodo de lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con trametinib tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos de trametinib en monoterapia ni en combinación con dabrafenib en seres humanos. En animales, no se han llevado a cabo estudios de fertilidad, pero se han observado efectos adversos sobre los órganos reproductores femeninos (ver sección 5.3). Trametinib puede afectar a la fertilidad de los seres humanos.

Hombres que toman trametinib en combinación con dabrafenib

En animales a los que se administró dabrafenib se ha observado efectos sobre la espermatogénesis. Se debe informar a los pacientes varones que tomen trametinib en combinación con dabrafenib del posible riesgo de deterioro de la espermatogénesis, que puede ser irreversible. Para más información consulte la Ficha Técnica de dabrafenib.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de trametinib en monoterapia se ha evaluado en la población de seguridad integrada por 329 pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 tratados con 2 mg de trametinib una vez al día en los estudios MEK114267, MEK113583 y MEK111054. De estos pacientes, 211 fueron tratados con trametinib en el estudio fase III abierto, aleatorizado, MEK114267 (METRIC), en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600 (ver sección 5.1). Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) con trametinib fueron, erupción, diarrea, fatiga, edema periférico, náusea y dermatitis acneiforme.

La seguridad de trametinib en combinación con dabrafenib se ha evaluado en la población de seguridad integrada de 1.076 pacientes con melanoma BRAF V600 mutado no resecable o metastásico, con melanoma BRAF V600 mutado en Estadio III después de resección completa (tratamiento adyuvante) y con CPNM avanzado, tratados con trametinib 2 mg una vez al día y dabrafenib 150 mg dos veces al día. De estos pacientes, 559 recibieron tratamiento combinado para melanoma con mutación BRAF V600 en los 2 ensayos clínicos fase III aleatorizados MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v), 435 recibieron tratamiento combinado para el tratamiento adyuvante de melanoma con mutación BRAF V600 en Estadio III después de resección completa en el estudio fase III aleatorizado BR115532 (COMBI-AD) y 82 recibieron tratamiento en combinación para CPNM con mutación BRAF V600 en el estudio fase II no aleatorizado, multi-cohorte BR113928, (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$) de trametinib en combinación con dabrafenib fueron: pirexia, fatiga, náuseas, escalofríos, cefalea, diarrea, vómitos, artralgia, y erupción.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al trametinib, obtenidas a partir de los estudios clínicos y de la vigilancia posterior a la comercialización, se tabulan a continuación para trametinib en monoterapia (Tabla 4) y trametinib en combinación con dabrafenib (Tabla 5).

Las reacciones adversas que fueron notificadas se incluyen bajo la clasificación de órganos del sistema MedDRA, por frecuencia y por nivel de gravedad.

La siguiente clasificación se ha utilizado para ordenarlas por frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Frecuencia no conocida: (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Las categorías han sido asignadas en base a las frecuencias absolutas procedentes de los datos de los ensayos clínicos. Dentro de cada frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4 Reacciones adversas con trametinib en monoterapia

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Foliculitis
		Paroniquia
		Celulitis
		Erupción pustular
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad ^a
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Frecuentes	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neuropatía periférica (incluyendo neuropatía sensorial y motora)
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
		Edema periorbital
		Alteración visual
	Poco frecuentes	Coriorretinopatía
		Papiledema
		Desprendimiento de retina
		Oclusión venosa retiniana
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disfunción del ventriculo izquierdo
		Disminución de la fracción de eyección
		Bradicardia
	Poco frecuentes	Fallo cardiaco
Frecuencia no conocida	Bloqueo auriculoventricular ^b	
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
		Hemorragia ^c
	Frecuentes	Linfoedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
		Disnea
	Frecuentes	Neumonitis
	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
		Náusea
		Vómitos
		Estreñimiento
		Dolor abdominal
		Boca seca
	Frecuentes	Estomatitis
	Poco frecuentes	Perforación gastrointestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Colitis
		Erupción
		Dermatitis acneiforme
		Piel seca
		Prurito
	Frecuentes	Alopecia
		Eritema
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
		Fisuras de la piel
		Piel agrietada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Rabdomiolisis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
		Edema periférico
		Pirexia
	Frecuentes	Edema facial
		Inflamación de la mucosa
		Astenia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aspartato aminotransferasa elevada
	Frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada
		Fosfatasa alcalina en sangre elevada
		Creatina fosfoquinasa en sangre elevada
<p>^a Se puede presentar con síntomas como fiebre, erupción, aumento de transaminasas hepáticas y alteraciones visuales.</p> <p>^b Incluyendo bloqueo auriculoventricular completo.</p> <p>^c Estos eventos incluyen, aunque no limitados a: epistaxis, hematoquecia, sangrado gingival, hematuria y hemorragia rectal, hemorroidal, gástrica, vaginal, conjuntival y hemorragia intracraneal y postoperatoria.</p>		

Tabla 5 Reacciones adversas con trametinib en combinación con dabrafenib

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Frecuentes	Infecciones del tracto urinario
		Celulitis
		Foliculitis
		Paroniquia
		Erupción pustular
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuentes	Carcinoma de células escamosas ^a
		Papiloma ^b
		Queratosis seborreica
	Poco frecuentes	Nuevo melanoma primario ^c
	Acrocordón (marcas en la piel)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Neutropenia
		Anemia
		Trombocitopenia
		Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad ^d
		Sarcoidosis
	Raros	Linfocitosis hemofagocítica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Deshidratación
		Hiponatremia
		Hipofosfatemia
		Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
		Mareo
	Frecuentes	Neuropatía periférica (incluyendo neuropatía sensorial y motora)
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
		Alteraciones visuales
		Uveítis
	Poco frecuentes	Coriorretinopatía
		Desprendimiento de retina
	Edema periorbital	
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Disminución de la fracción de eyección
	Poco frecuentes	Bloqueo auriculoventricular ^e
		Bradicardia
	Frecuencia no conocida	Miocarditis
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
		Hemorragia ^f
	Frecuentes	Hipotensión
		Linfoedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea
	Poco frecuentes	Neumonitis

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal ^g
		Estreñimiento
		Diarrea
		Nausea
		Vómitos
	Frecuentes	Sequedad de boca
		Estomatitis
	Poco frecuentes	Pancreatitis
Colitis		
Raros	Perforación gastrointestinal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Piel seca
		Prurito
		Erupción
		Eritema ^h
	Frecuentes	Dermatitis acneiforme
		Queratosis actínica
		Sudores nocturnos
		Hiperqueratosis
		Alopecia
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
		Lesiones de piel
		Hiperhidrosis
		Paniculitis
		Fisuras de la piel
	Fotosensibilidad	
	Frecuencia no conocida	Síndrome Stevens-Johnson
		Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos
		Dermatitis exfoliativa generalizada
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes
Mialgia		
Dolor en las extremidades		
Espasmos musculares ⁱ		
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Fallo renal
		Nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
		Escalofríos
		Astenia
		Edema periférico
		Pirexia
		Síntomas gripales
	Frecuentes	Inflamación de la mucosa
		Edema facial

Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada
		Aspartato aminotransferasa elevada
	Frecuentes	Fosfatasa alcalina en sangre elevada
		Gamma-glutamilttransferasa elevada
		Creatinina fosfoquinasa en sangre elevada
^a Carcinoma de células escamosas cutáneas (cuCCE): CEE, CEE de la piel, CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma ^b Papiloma, papiloma de piel ^c Melanoma maligno, melanoma maligno metastásico y melanoma de extensión superficial en estadio III ^d Incluye hipersensibilidad a medicamentos ^e Incluyendo bloqueo auriculoventricular completo ^f Sangrado de varios sitios, incluido hemorragia intracraneal y sangrado grave y mortal ^g Dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior ^h Eritema, eritema generalizado ⁱ Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Nuevos cánceres

Pueden aparecer nuevos cánceres, cutáneos y no cutáneos, cuando trametinib se utiliza en combinación con dabrafenib. Por favor, consulte la Ficha Técnica de dabrafenib.

Hemorragias

Se han dado casos de hemorragias, incluidas hemorragias graves y mortales, en pacientes en tratamiento con trametinib en monoterapia y en combinación con dabrafenib. La mayoría de los sangrados fueron moderados. Las hemorragias intracraneales mortales sucedieron en < 1% (8/1076) de los pacientes de la población de seguridad integrada de trametinib en combinación con dabrafenib. La mediana de tiempo hasta la aparición de la primera hemorragia durante el tratamiento en combinación de trametinib y dabrafenib fue de 94 días en los estudios de melanoma fase III y 75 días en el estudio de CPNM para pacientes que habían recibido tratamiento oncológico previo.

El riesgo de hemorragia se puede incrementar con el uso concomitante de tratamientos anticoagulantes o antiplaquetarios. Si se produce una hemorragia, se debe tratar a los pacientes según la práctica clínica adecuada (ver sección 4.4).

Reducción de la FEVI/Disfunción del ventrículo izquierdo

Se ha notificado que trametinib disminuye la FEVI, cuando se utiliza en monoterapia o en combinación con dabrafenib. En ensayos clínicos, el tiempo medio de aparición de la primera disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardíaco y disminución de la FEVI fue entre 2 y 5 meses. En la población de seguridad integrada de trametinib en combinación con dabrafenib se notificó que trametinib disminuye la FEVI en el 6% (65/1076) de los pacientes, en la mayoría de los casos asintomáticos y reversibles. Los pacientes con FEVI menor que el límite inferior normal aceptado, no se incluyeron en los ensayos clínicos con trametinib. Trametinib se debe usar con precaución en pacientes con afecciones que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Pirexia

En los ensayos clínicos con trametinib en monoterapia y en combinación con dabrafenib se ha notificado fiebre; sin embargo, la incidencia y gravedad de la pirexia aumenta con el tratamiento combinado. Por favor, consulte las secciones 4.4 y 4.8 de la Ficha Técnica de dabrafenib.

Acontecimientos hepáticos

En ensayos clínicos con trametinib en monoterapia y en combinación con dabrafenib, se han notificado reacciones adversas hepáticas. De las reacciones adversas hepáticas, las más frecuentes fueron elevación de ALT y AST, y la mayoría fueron de Grado 1 o 2. Más del 90% de estos eventos hepáticos, sucedieron dentro de los primeros 6 meses de tratamiento con trametinib en monoterapia. Los acontecimientos hepáticos fueron detectados en los ensayos clínicos mediante la monitorización realizada cada cuatro semanas. Se recomienda realizar una monitorización de la función hepática cada cuatro semanas durante 6 meses a los pacientes tratados con trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib. A partir de ahí, la monitorización hepática puede continuar según indique la práctica clínica (ver sección 4.4).

Hipertensión

Se han notificado elevaciones de la presión arterial asociadas al uso de trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib, en pacientes con y sin hipertensión preexistente. Se debe medir la presión arterial al inicio del tratamiento, llevar a cabo una monitorización durante el tratamiento con trametinib, y cuando proceda controlar la hipertensión con un tratamiento estándar (ver sección 4.4).

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis

Los pacientes en tratamiento con trametinib o en combinación con dabrafenib pueden desarrollar EPI o neumonitis. En espera de tener una confirmación clínica, se debe retirar el tratamiento con trametinib en pacientes con sospecha de padecer EPI o neumonitis, incluidos pacientes que presenten síntomas pulmonares nuevos o progresivos y signos como tos, disnea, hipoxia, derrame pleural o infiltrados. Se debe suspender el tratamiento con trametinib en pacientes diagnosticados con EPI o neumonitis relacionada con el tratamiento (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Alteraciones visuales

En pacientes tratados con trametinib se han observado alteraciones visuales, incluyendo oclusión de las venas retinianas y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano. En los ensayos clínicos con trametinib se han notificado síntomas de visión borrosa, disminución de la agudeza visual, y otras alteraciones visuales (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Erupción

Se han observado erupciones aproximadamente en el 60% de los pacientes de los estudios con trametinib en monoterapia y un 24% de los pacientes de los estudios con trametinib y dabrafenib combinado en la población de seguridad integrada. La mayoría de estos casos fueron de Grado 1 o 2 y no requirieron interrupciones del tratamiento ni reducciones de dosis (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Rabdomiolisis

En pacientes tratados solo con trametinib o en combinación con dabrafenib se han notificado casos de rabdomiolisis. Ante signos o síntomas de rabdomiolisis, se debe garantizar una evaluación clínica y recomendar el tratamiento adecuado (ver sección 4.4).

Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis con dabrafenib en combinación con trametinib. Por favor consulte la Ficha Técnica de dabrafenib.

Fallo renal

Se ha notificado fallo renal con dabrafenib en combinación con trametinib. Por favor consulte la Ficha Técnica de dabrafenib.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En el estudio fase III en el que pacientes con melanoma irreseccable o metastásico fueron tratados con trametinib (N = 211), 49 pacientes (23%) tenían ≥ 65 años, y 9 pacientes (4%) tenían ≥ 75 años. El porcentaje de sujetos que experimentaron reacciones adversas y reacciones adversas graves, fue similar en sujetos de < 65 años y en sujetos ≥ 65 años de edad. Los pacientes ≥ 65 años presentaron una mayor probabilidad de experimentar reacciones adversas que conducían a la interrupción permanente del tratamiento, reducciones de dosis e interrupciones de dosis, en comparación con pacientes < 65 años.

En la población de seguridad integrada de trametinib en combinación con dabrafenib (n = 1076), 265 pacientes (25%) tenían ≥ 65 años y 62 pacientes (6%) tenían ≥ 75 años. En todos los estudios, la proporción de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos fue similar para los < 65 años y para los ≥ 65 años. Sin embargo, los pacientes ≥ 65 años fueron más propensos a sufrir efectos adversos que los pacientes < 65 años, incluso tuvieron que interrumpir el tratamiento de forma permanente, reducir o interrumpir su dosis.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). Trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 5.2). Trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Trametinib en combinación con dabrafenib en pacientes con metástasis cerebrales

La seguridad y eficacia de la combinación de trametinib y dabrafenib se han evaluado en un ensayo clínico fase II abierto, multicohorte en pacientes con melanoma BRAF V600 mutado con metástasis cerebrales. El perfil de seguridad observado en estos pacientes parece ser consistente con el perfil de seguridad integrado de la combinación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos con trametinib en monoterapia se notificó un caso de sobredosis accidental, correspondiente a una única dosis de 4 mg. No se notificaron acontecimientos adversos como consecuencia de esta sobredosis de trametinib. En los ensayos clínicos con la combinación de trametinib y dabrafenib, se notificaron 11 pacientes con sobredosis de trametinib (4 mg); no se notificaron acontecimientos adversos graves. No existe un tratamiento específico para tratar la sobredosis de trametinib. Si se produce una sobredosis, el paciente debe ser tratado con medidas complementarias y llevar a cabo una monitorización adecuada según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa, inhibidores de la quinasa mitógeno-activada (MEK), código ATC: L01EE01

Mecanismo de acción

Trametinib es un inhibidor alostérico, reversible, altamente selectivo, de la señal extracelular activada por mitógenos que regula la activación y la actividad quinasa, de las quinasas MEK1 y MEK2. Las proteínas MEK con componentes de la vía de señalización extracelular relacionada con quinasas (ERK). En el melanoma y en otros tipos de cáncer, esta vía está activada frecuentemente por isoformas mutadas de BRAF que activan MEK. Trametinib inhibe la activación de MEK por BRAF e inhibe la actividad quinasa de MEK. Trametinib inhibe el crecimiento de líneas celulares de melanoma con mutación BRAF V600, y ha demostrado efectos anti tumorales en modelos animales, en melanoma con mutación BRAF V600.

Combinación con dabrafenib

Dabrafenib es un inhibidor de quinasas RAF. Las mutaciones oncogénicas en BRAF conducen a la activación constitutiva de la vía RAS/RAF/MEK/ERK. Por tanto, trametinib y dabrafenib inhiben dos quinasas de la misma vía, MEK y RAF, por lo que la combinación proporciona una doble inhibición de esta vía. La combinación de trametinib con dabrafenib ha demostrado actividad antitumoral *in vitro* en las líneas celulares con melanoma con la mutación BRAF V600 y ha retrasado la aparición de resistencias *in vivo* en injertos con melanoma con la mutación BRAF V600.

Determinación del estado de la mutación BRAF

Antes de empezar el tratamiento con trametinib o en combinación con dabrafenib, se debe confirmar que los pacientes tienen tumores con mutación positiva BRAF V600, mediante la realización de un test validado.

En los ensayos clínicos, la determinación de la mutación BRAF V600 se realizó de manera centralizada, y se utilizó un ensayo de mutación BRAF que se llevó a cabo con las muestras más recientes de tumor disponibles. Los tumores primarios o tumores procedentes de lugares donde se habían producido metástasis fueron analizados mediante un ensayo validado de la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR), desarrollado por Response Genetics Inc. Este ensayo fue específicamente diseñado para diferenciar las mutaciones V600E y V600K. Solamente aquellos pacientes con tumores con mutación positiva BRAF V600E o V600K fueron candidatos a participar en el estudio.

Posteriormente, todas las muestras de los pacientes fueron analizadas de nuevo utilizando el ensayo validado bioMerieux (bMx) THxID BRAF, que posee marcado CE. El ensayo bMx THxID BRAF es un ensayo de identificación de un alelo específico de PCR realizado sobre ADN extraído de tejido tumoral fijado con formalina y embebido en parafina (FFPE). Este ensayo se diseñó para detectar con alta sensibilidad las mutaciones BRAF V600E y V600K (menos de un 5% de secuencias V600E y V600K, sobre un panel de secuencias de tipo nativo a partir de ADN extraído de un tejido tumoral en FFPE). Los análisis de secuenciación retrospectivos y bidireccionales, realizados por el método Sanger en ensayos clínicos y preclínicos, han demostrado que el ensayo también detecta las mutaciones menos frecuentes BRAF V600D y V600E/K601E con menor sensibilidad. De las muestras procedentes de ensayos preclínicos y clínicos (n = 876) que presentaron mutación positiva por el test THxID BRAF y que posteriormente fueron secuenciadas utilizando el método de referencia, la especificidad del ensayo fue del 94%.

Efectos farmacodinámicos

Trametinib suprime los niveles de ERK fosforilado en líneas celulares de melanoma con mutación BRAF y en modelos xenográficos de melanoma.

En pacientes con melanoma con mutación positiva BRAF y NRAS, la administración de trametinib provocó cambios de manera dosis dependiente en los biomarcadores tumorales, incluyendo la inhibición de ERK fosforilado, inhibición de Ki67 (un marcador de proliferación celular), e incrementos en p27 (un marcador de apoptosis). Tras la administración de dosis repetidas de 2 mg de trametinib una vez al día, la media de las concentraciones observadas sobrepasó la concentración preclínica diana durante el intervalo de dosis de 24 horas, y por lo tanto proporcionó una inhibición sostenida de la vía de señalización de MEK.

Eficacia clínica y seguridad

Melanoma no resecable o metastásico

En los ensayos clínicos solamente se estudiaron los pacientes con melanoma cutáneo. No se ha evaluado la eficacia en pacientes con melanoma ocular o melanoma en mucosas.

- Trametinib en combinación con dabrafenib

Pacientes que no habían recibido un tratamiento previo

La eficacia y seguridad de trametinib (2 mg una vez al día) con dabrafenib (150 mg dos veces al día) en pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 se ha estudiado en dos estudios fase III y un estudio fase I/II de soporte.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego que compara la combinación de dabrafenib y trametinib con dabrafenib y placebo en primera línea para pacientes con melanoma no resecable (estadio IIC) o metastásico (estadio IV) con mutación BRAF V600. La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y la variable secundaria fue la supervivencia global (SG). Los pacientes se clasificaron por niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) (>vs ≤ del límite superior normal) y por tipo de mutación BRAF (V600E vs V600K).

Se aleatorizaron 423 pacientes en una relación 1:1, N = 211, en el grupo de la combinación y N = 212 en el grupo de dabrafenib. La mayoría de los sujetos fueron de raza caucásica (>99%) y varones (53%), con una edad media de 56 años (28% fueron ≥65 años). La mayoría se encontraban en un estadio IVM1c (67%) de la enfermedad. Al inicio, la mayoría tenían un LDH ≤ del límite superior normal (65%), un estado general según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (72%) y con enfermedad visceral (73%). La mayoría tenían mutación BRAF V600E (85%). Los sujetos con metástasis cerebrales no se incluyeron en el ensayo.

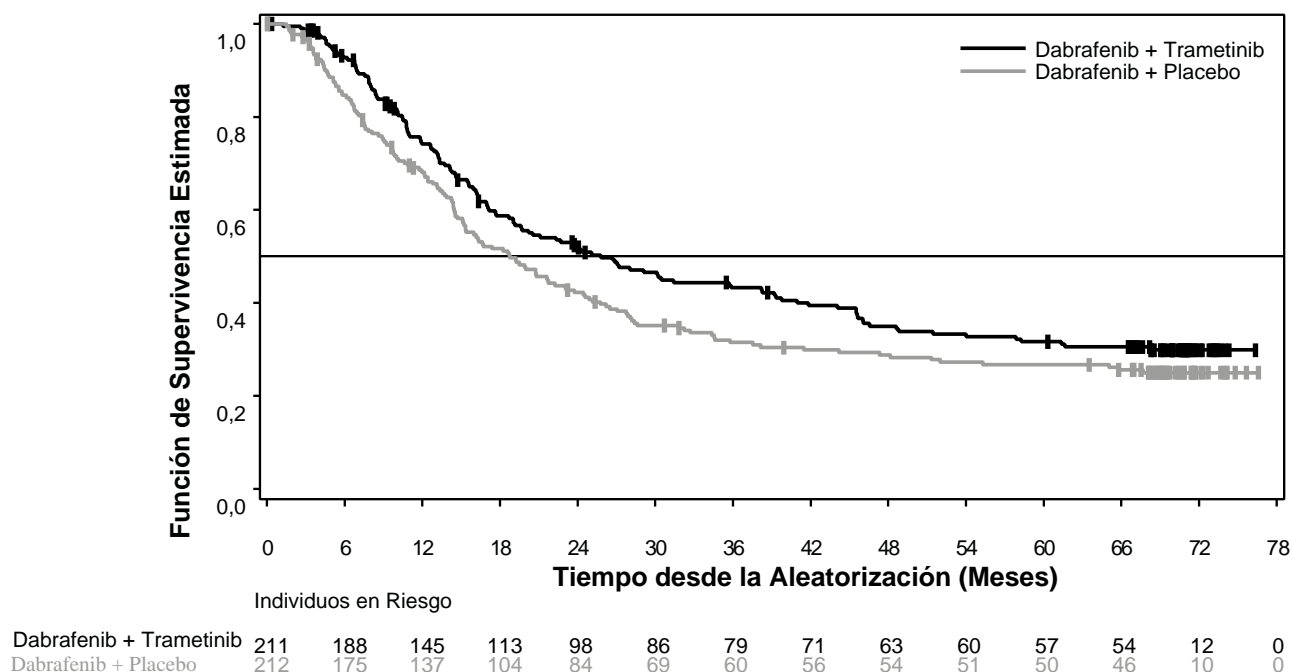
La mediana de la supervivencia global (SG) y las tasas de supervivencia estimadas a 1 año, 2 años, 3 años, 4 años y 5 años se muestran en la Tabla 6. A partir de un análisis de SG a los 5 años, la mediana de SG para el grupo de la combinación fue 7 meses más larga, aproximadamente, que para dabrafenib en monoterapia (25,8 meses frente a 18,7 meses) con tasas de supervivencia a 5 años del 32% para la combinación frente al 27% para dabrafenib en monoterapia (Tabla 6, Figura 1). La curva de Kaplan Meier de SG parece estabilizarse de los 3 a los 5 años (ver Figura 1). La tasa de supervivencia global a los 5 años fue del 40% (IC 95%: 31,2-48,4) en el grupo de la combinación frente al 33% (IC 95%: 25,0-41,0) en el grupo de dabrafenib en monoterapia para pacientes que tenían un nivel normal de lactato deshidrogenasa al inicio del tratamiento, y del 16% (IC 95%: 8,4-26) en el grupo de la combinación frente al 14% (IC 95%: 6,8-23,1) en el grupo de dabrafenib en monoterapia para pacientes con un nivel elevado de lactato deshidrogenasa al inicio del tratamiento.

Tabla 6 Resultados de supervivencia global para el estudio MEK115306 (COMBI d)

	Análisis de SG (corte de datos: 12-Ene-2015)		Análisis de SG a 5 años (corte de datos: 10-Dic-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib+ Placebo (n=212)
Número de pacientes				
Muerte (evento), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Estimaciones de SG (meses)				
Mediana (IC 95%)	25,1 (19,2-NR)	18,7 (15,2-23,7)	25,8 (19,2-38,2)	18,7 (15,2-23,1)
Hazard ratio (IC 95%)	0,71 (0,55-0,92)		0,80 (0,63-1,01)	
Valor P	0,011		NA	
Estimación de supervivencia global, % (IC 95%)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + Placebo (n=212)	
A 1 año	74 (66,8-79,0)		68 (60,8-73,5)	
A 2 años	52 (44,7-58,6)		42 (35,4-48,9)	
A 3 años	43 (36,2-50,1)		31 (25,1-37,9)	
A 4 años	35 (28,2-41,8)		29 (22,7-35,2)	
A 5 años	32 (25,1-38,3)		27 (20,7-33,0)	

NR = valor no alcanzado, NA = No aplicable

Figura 1 Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global del estudio MEK115306 (Población por intención de tratar (ITT))



Las mejoras para la variable primaria SLP se mantuvieron durante un período de 5 años en el grupo de la combinación comparado con dabrafenib en monoterapia. También se observaron mejoras en la tasa de respuesta global (TRG) y se observó una mayor duración de la respuesta (DdR) en el grupo de la combinación comparado con dabrafenib en monoterapia (Tabla 7).

Tabla 7 Resultados de eficacia del estudio MEK115306 (COMBI-d)

Variable	Análisis primario (corte de datos: 26-ago-2013)		Análisis actualizado (corte de datos: 12-ene-2015)		Análisis a 5 años (corte de datos: 10-dic-2018)	
	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^a						
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
SLP mediana (meses) (IC 95%)	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 (8,1-12,8)	8,8 (5,9-9,3)
HR (<i>Hazard Ratio</i>) (IC 95%)	0,75 (0,57-0,99)		0,67 (0,53-0,84)		0,73 (0,59-0,91)	
valor P	0,035		<0,001 ^f		NA	
TRG^b % (IC 95%)	67 (59,9-73,0)	51 (44,5-58,4)	69 (61,8-74,8)	53 (46,3-60,2)	69 (62,5-75,4)	54 (46,8-60,6)
Diferencia TRG (IC 95%)	15 ^e (5,9-24,5)		15 ^e (6,0-24,5)		NA	
valor P	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DdR^c mediana (meses) (IC 95%)	9,2 ^d (7,4-NR)	10,2 ^d (7,5-NR)	12,9 (9,4-19,5)	10,6 (9,1-13,8)	12,9 (9,3-18,4)	10,2 (8,3-13,8)
<p>a – Supervivencia libre de progresión (valorado por el investigador)</p> <p>b – Tasa de respuesta global (TRG) = Respuesta completa + Respuesta parcial</p> <p>c – Duración de la respuesta (DdR)</p> <p>d – Estaba en marcha en el momento de recogida de la mayoría de las respuestas evaluadas por el investigador (≥59%)</p> <p>e – diferencia de TRG calculada a partir de los resultados de TRG sin redondear</p> <p>f – el análisis actualizado no se planificó previamente y el valor P no se ajustó para pruebas múltiples</p> <p>NR = valor no alcanzado</p> <p>NA = No aplicable</p>						

MEK116513 (COMBI-v):

MEK116513 es un estudio abierto fase III, aleatorizado, que compara la combinación de dabrafenib y trametinib con vemurafenib en monoterapia en pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. La variable primaria del estudio fue la SG con SLP, como variable secundaria. Los pacientes se clasificaron por niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) (>vs ≤ del límite superior normal) y por tipo de mutación BRAF (V600E vs V600K).

Se aleatorizaron 704 pacientes en una relación 1:1 tanto en el grupo de la combinación como en el grupo de vemurafenib. La mayoría de los sujetos fueron de raza caucásica (>96%) y varones (55%), con una edad media de 55 años (24% fueron ≥65 años). La mayoría se encontraban en un estadio IVM1c (61%) de la enfermedad. Al inicio, la mayoría tenían un LDH ≤ del límite superior normal (67%), un estado general ECOG de 0 (70%) y con enfermedad visceral (78%). La mayoría, 54% de los pacientes, tenían <3 enfermedades al inicio. La mayoría tenían mutación BRAF V600E (89%). Los sujetos con metástasis cerebrales no se incluyeron en el ensayo.

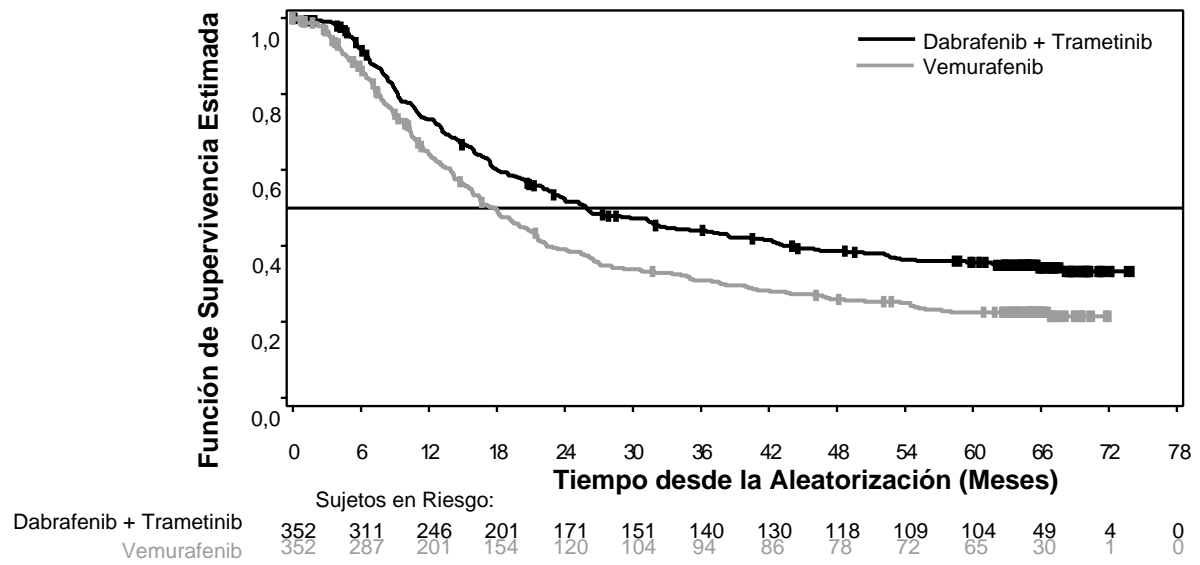
La mediana de SG y las tasas de supervivencia estimadas a 1 año, 2 años, 3 años, 4 años y 5 años se muestran en la Tabla 8. A partir de un análisis de SG a 5 años, la mediana de SG para el grupo de la combinación fue 8 meses más larga, aproximadamente, que la mediana de SG para vemurafenib en monoterapia (26,0 meses frente a 17,8 meses) con tasas de supervivencia a 5 años del 36% para la combinación frente al 23% para vemurafenib en monoterapia (Tabla 8, Figura 2). La curva de SG de Kaplan-Meier parece estabilizarse de los 3 a los 5 años (ver Figura 2). La tasa de supervivencia global a 5 años fue del 46% (IC 95%: 38,8 - 52,0) en el grupo de la combinación frente al 28% (IC 95%: 22,5 - 34,6) en el grupo de vemurafenib en monoterapia para pacientes que tenían un nivel normal de lactato deshidrogenasa al inicio del tratamiento, y del 16% (IC 95%: 9,3 - 23,3) en el grupo de la combinación frente al 10% (IC 95%: 5,1 - 17,4) en el grupo de vemurafenib en monoterapia para pacientes con un nivel elevado de lactato deshidrogenasa al inicio del tratamiento.

Tabla 8 Resultados de supervivencia global para el estudio MEK116513 (COMBI-v)

	Análisis de SG (corte de datos: 13-Mar-2015)		Análisis de SG a 5 años (corte de datos: 08-Oct-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Número de pacientes				
Muerte (evento), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Estimaciones de SG (meses)				
Mediana (IC 95%)	25,6 (22,6-NR)	18,0 (15,6-20,7)	26,0 (22,1-33,8)	17,8 (15,6-20,7)
Hazard ratio ajustado (IC 95%)	0,66 (0,53-0,81)		0,70 (0,58-0,84)	
Valor-P	<0,001		NA	
Estimación de supervivencia global, % (95% IC)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
A 1 año	72 (67-77)		65 (59-70)	
A 2 años	53 (47,1-57,8)		39 (33,8-44,5)	
A 3 años	44 (38,8-49,4)		31 (25,9-36,2)	
A 4 años	39 (33,4-44,0)		26 (21,3-31,0)	
A 5 años	36 (30,5-40,9)		23 (18,1-27,4)	

NR = valor no alcanzado, NA = No aplicable

Figura 2 Curvas Kaplan-Meier del análisis de SG actualizado para el estudio MEK116513



Las mejoras en la variable secundaria SLP se mantuvieron durante un período de 5 años en el grupo de la combinación comparado con vemurafenib en monoterapia. También se observaron mejorías en la TRG y se observó una mayor DdR en el grupo de la combinación comparado con vemurafenib en monoterapia (Tabla 9).

Tabla 9 Resultados de eficacia del estudio MEK116513 (COMBI-v)

Variable	Análisis primario (corte de datos: 17-abr-2014)		Análisis a 5 años (corte de datos: 08-oct-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
SLP^a				
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
SLP mediana (meses) (IC 95%)	11,4 (9,9-14,9)	7,3 (5,8-7,8)	12,1 (9,7-14,7)	7,3 (6,0-8,1)
HR (Hazard Ratio) (IC 95%)	0,56 (0,46-0,69)		0,62 (0,52-0,74)	
valor P	<0,001		NA	
TRG^b % (IC 95%)	64 (59,1-69,4)	51 (46,1-56,8)	67 (62,2-72,2)	53 (47,2-57,9)
Diferencia TRG (IC 95%)	13 (5,7-20,2)		NA	
valor P	0,0005		NA	
DdR^c mediana (meses) (IC 95%)	13,8 ^d (11,0-NR)	7,5 ^d (7,3-9,3)	13,8 (11,3-18,6)	8,5 (7,4-9,3)
a – Supervivencia libre de progresión (valorado por el investigador) b – Tasa de respuesta global = Respuesta completa + Respuesta parcial c – Duración de la respuesta d – Estaba en marcha en el momento de recogida de la mayoría de las respuestas evaluadas por el investigador (59% de dabrafenib+trametinib y 42% de vemurafenib) NR = valor no alcanzado NA = No aplicable				

Tratamiento previo con un inhibidor BRAF

Hay pocos datos de pacientes que tomaran la combinación de trametinib con dabrafenib que hayan progresado con un inhibidor BRAF previo.

La Parte B del estudio BRF113220 (incluida la cohorte de 26 pacientes que progresaron con un inhibidor BRAF). La combinación de 2 mg de trametinib una vez al día y 150 mg de dabrafenib dos veces al día demostró actividad clínica limitada en pacientes que habían progresado con un inhibidor BRAF (ver sección 4.4). La evaluación del investigador confirmó la tasa de respuesta del 15% (95% IC: 4,4-34,9) y la SLP fue de 3,6 meses (95% IC: 1,9-5,2). Se vieron resultados similares en 45 pacientes que pasaron de dabrafenib en monoterapia a la combinación 2 mg de trametinib una vez al día y 150 mg de dabrafenib dos veces al día en la Parte C del estudio. En estos pacientes un 13% (95% IC: 5,0-27,0) confirmó la tasa de respuesta con un SLP mediana de 3,6 meses (95% IC: 2-4).

Pacientes con metástasis cerebrales

La eficacia y seguridad de trametinib en combinación con dabrafenib en pacientes con melanoma con mutación BRAF positiva que tienen metástasis cerebrales se estudió en un ensayo fase II multicéntrico, abierto no aleatorizado (estudio COMBI-MB). Se reclutaron un total de 125 pacientes en cuatro cohortes:

- Cohorte A: pacientes con melanoma BRAF V600E mutado con metástasis cerebral asintomática sin terapia local previa dirigida al cerebro y un estado general ECOG de 0 ó 1.
- Cohorte B: pacientes con melanoma BRAF V600E mutado con metástasis cerebral asintomática con terapia local previa dirigida al cerebro y un estado general ECOG de 0 ó 1.
- Cohorte C: pacientes con melanoma BRAF V600D/K/R mutado con metástasis cerebral asintomática, con o sin terapia local previa dirigida al cerebro y un estado general ECOG de 0 ó 1.
- Cohorte D: pacientes con melanoma BRAF V600D/E/K/R mutado con metástasis cerebral sintomática, con o sin terapia local previa dirigida al cerebro y un estado general ECOG 0, 1 o 2.

La variable primaria del estudio fue la respuesta intracraneal en la Cohorte A, definida como el porcentaje de pacientes con una respuesta intracraneal confirmada evaluada por el investigador empleando la versión 1.1 de los “Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos” (RECIST por sus siglas en inglés) modificada. La respuesta intracraneal evaluada por el investigador en las Cohortes B, C y D fueron las variables secundarias del estudio. Debido al tamaño de muestra pequeño reflejado por un IC 95% amplio, los resultados en las Cohortes B, C y D deben interpretarse con precaución. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10 Datos de eficacia del estudio COMBI-MB evaluados por el investigador

Variables/ evaluación	Población con 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)
Supervivencia libre de enfermedad, 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)
Supervivencia Global, mediana, meses (IC 95%)				
	10,8 (8,7-17,9)	24,3 (7,9-NR)	10,1 (4,6-17,6)	11,5 (6,8-22,4)
IC = Intervalo de confianza NR = valor no alcanzado				

- Trametinib en monoterapia

Pacientes que no habían recibido un tratamiento previo

La eficacia y seguridad de trametinib en pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF (V600E y V600K) positiva, se evaluó en un estudio fase III abierto, aleatorizado (MEK114267 [METRIC]). Este estudio requería, que a todos los pacientes se les diagnosticara la mutación BRAF V600.

Los pacientes que no habían recibido tratamiento previo (N = 322), o que hubiesen recibido un tratamiento previo con quimioterapia en el entorno metastásico [Población por intención de tratar ITT], fueron randomizados 2:1 para recibir 2 mg de trametinib una vez al día o quimioterapia (1.000 mg/m² de dacarbazina cada 3 semanas o 175 mg/m² de paclitaxel cada 3 semanas). Todos los pacientes continuaron el tratamiento hasta progresión de la enfermedad, muerte o retirada del estudio.

La variable primaria del estudio fue evaluar la eficacia de trametinib frente a la quimioterapia en relación a la SLP en pacientes con melanoma avanzado/metastásico con mutación BRAF V600E/K positiva, que no presentaban antecedentes previos de metástasis cerebrales (N = 273), que se consideró la población principal para determinar la eficacia. Las variables secundarias fueron la SLP en la población por intención de tratar (ITT), la SG, TRG, y la DdR en la población principal de eficacia y en la población por intención de tratar (ITT). A los pacientes del grupo de quimioterapia se les permitía pasar a recibir tratamiento con trametinib tras confirmación de progresión de enfermedad por un comité independiente. Un total de 51 (47%) pacientes del grupo de quimioterapia, recibieron tratamiento con trametinib tras confirmar que presentaban progresión de enfermedad.

Las características basales de ambos grupos de tratamiento estaban equilibradas, tanto en la población principal de eficacia como en la población ITT. En la población ITT, el 54% de los pacientes eran hombres y todos ellos caucásicos. La mediana de la edad fue de 54 años (el 22% eran ≥65 años), todos los pacientes presentaban puntuación 0 ó 1 en la escala ECOG, y el 3% presentaba antecedentes de metástasis cerebrales. La mayoría de los pacientes (87%) de la población ITT presentaban mutación BRAF V600E, y el 12% de los pacientes presentaban mutación BRAF V600K. La mayoría de los pacientes (66%) no habían recibido tratamiento previo con quimioterapia para la enfermedad avanzada o metastásica.

Los resultados de eficacia en la población principal de eficacia fueron consistentes con los obtenidos en la población por ITT, y por lo tanto, en la Tabla 11 solo se presentan los datos de eficacia de la población por ITT. En la Figura 3 se presentan las curvas Kaplan-Meier para la SG evaluadas por el investigador (análisis post-hoc realizado el 20 de Mayo de 2013).

Tabla 11 Resultados de eficacia en la población por ITT evaluados por el investigador

Variable	Trametinib	Quimioterapia^a
Supervivencia libre de progresión	(N=214)	(N=108)
Mediana de la SLP (meses) (IC 95%)	4,8 (4,3-4,9)	1,5 (1,4-2,7)
Hazard Ratio (IC 95%) Valor de p	0,45 (0,33-0,63) <0,0001	
Tasa de respuesta global (ORR) (%)	22	8
ITT = intención de tratar; SLP = supervivencia libre de progresión; IC = intervalo de confianza.		
^a Quimioterapia: se incluyeron pacientes en tratamiento con 1000 mg/m ² de dacarbazina (DTIC) cada 3 semanas o pacientes en tratamiento con 175 mg/m ² de paclitaxel cada 3 semanas.		

El resultado de la SLP fue consistente en el subgrupo de pacientes con melanoma y mutación positiva V600K (HR = 0,50; [IC 95%: 0,18-1,35], valor de p = 0,0788).

Se llevó a cabo un análisis adicional de SG en base a los datos de corte obtenidos el 20 de mayo de 2013, ver Tabla 12.

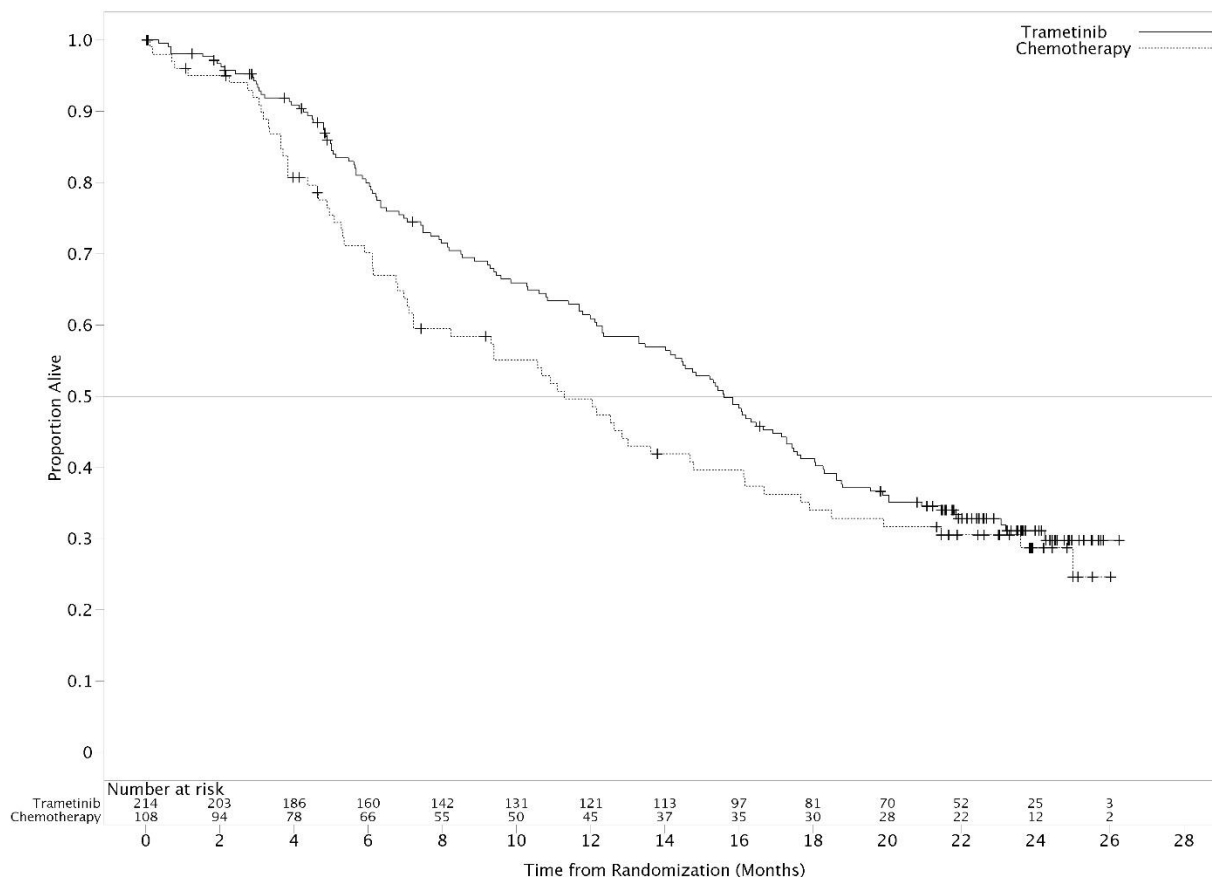
En octubre de 2011, el 47% de los sujetos habían cruzado al tratamiento con trametinib, mientras en mayo de 2013, el 65% de los sujetos habían cruzado de tratamiento.

Tabla 12 Datos de Supervivencia procedentes del análisis primario y análisis post-hoc

Fechas de corte	Tratamiento	Número de muertes (%)	Mediana de meses SG (IC 95%)	Hazard ratio (IC 95%)	Porcentaje de Supervivencia a los 12 meses (IC 95%)
26 de octubre de 2011	Quimioterapia (N=108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32-0,92)	NR
	Trametinib (N=214)	35 (16)	NR		NR
20 de mayo de 2013	Quimioterapia (N=108)	67 (62)	11,3 (7,2-14,8)	0,78 (0,57-1,06)	50 (39-59)
	Trametinib (N=214)	137 (64)	15,6 (14,0-17,4)		61(54-67)

NR= valor no alcanzado

Figura 3 Curvas Kaplan-Meier de supervivencia global (análisis post-hoc realizado el 20 de Mayo de 2013)



Tratamiento previo con BRAF

En un estudio fase II (MEK113583) de un solo grupo, diseñado para evaluar la tasa de respuesta objetiva, la seguridad y la farmacocinética del tratamiento con 2 mg de trametinib una vez al día, en pacientes con melanoma metastásico y mutación positiva BRAF V600E, V600K o V600 D, se reclutaron dos tipos de cohortes: la Cohorte A que incluía pacientes que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor BRAF y que podían haber recibido otro tratamiento o no, y la Cohorte B que incluía pacientes que habían recibido al menos un tratamiento previo con quimioterapia o inmunoterapia y que no habían recibido tratamiento previo con un inhibidor BRAF.

En la Cohorte A de este estudio, trametinib no demostró actividad clínica en pacientes que habían progresado a un tratamiento previo con un inhibidor BRAF.

Tratamiento adyuvante de melanoma en Estadio III

BRF115532 (COMBI-AD)

La eficacia y la seguridad de trametinib en combinación con dabrafenib se estudiaron en un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con control placebo en pacientes con melanoma cutáneo en Estadio III (Estadio IIIA [metástasis en ganglio linfático > 1mm], IIIB o IIIC) con mutación BRAF V600 E/K tras una resección completa.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir o el tratamiento combinado (dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día) o dos placebos durante un periodo de 12 meses. Para el reclutamiento se requería una resección completa del melanoma con una linfadenectomía completa en las 12 semanas previas a la aleatorización. No se permitió ningún tratamiento anticancerígeno sistémico previo, incluyendo radioterapia. Sí fueron candidatos elegibles los pacientes con antecedentes de malignidad libres de enfermedad durante al menos 5 años. No se seleccionaron pacientes que presentaban malignidad con mutaciones activadoras de RAS confirmadas. Los pacientes se estratificaron según el estado mutacional BRAF (V600E frente a V600K) y el estadio de la enfermedad previo a la cirugía de acuerdo con la séptima edición del sistema de estadificación del melanoma por el American Joint Committee of Cancer (AJCC) (según sub-estadio del Estadio III, indicando diferentes niveles de afectación de los nódulos linfáticos y de ulceración y tamaño de los tumores primarios). La variable primaria 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 muerte por cualquier causa. La evaluación radiológica del tumor se realizó cada 3 meses durante los dos primeros años y posteriormente cada 6 meses hasta que se observase la primera recaída. Las variables secundarias incluyen supervivencia global (SG, variable secundaria principal), tiempo libre de recaída (TLR) y supervivencia libre de metástasis distante (SLMD).

Se aleatorizaron un total de 870 pacientes en los grupos de combinación (n = 438) y de placebo (n = 432). La mayoría de los pacientes fueron caucásicos (99%) y varones (55%), con una mediana de edad de 51 años (18% ≥65 años). El estudio incluyó pacientes con todos los subestadios del Estadio III de la enfermedad antes de la resección; el 18% de estos pacientes tenían afectación de los nódulos linfáticos sólo identificable mediante microscopio y sin ulceración del tumor primario. La mayoría de los pacientes tenían una mutación BRAF V600E (91%). En el momento del análisis primario, la mediana de duración del seguimiento (tiempo desde la aleatorización hasta el último contacto o muerte) fue 2,83 años en el grupo con la combinación de dabrafenib y trametinib y 2,75 años en el grupo con placebo.

Los resultados del análisis primario de SLR se muestran en la Tabla 13. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa para el resultado de la variable primaria SLR entre los dos grupos del tratamiento, con una mediana de SLR 16,6 meses para el grupo con placebo y aún no alcanzada para el grupo de la combinación (HR: 0,47; intervalo de confianza 95%: (0,39-0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). El beneficio de SLR observado se demostró de forma consistente en todos los subgrupos de pacientes incluyendo edad, sexo y raza. Los resultados también fueron consistentes a lo largo de los factores de estratificación para el estadio de la enfermedad y del tipo de mutación BRAF V600.

Tabla 13 Resultados de SLR evaluada por el investigador en el estudio BRF115532 (análisis primario COMBI-AD)

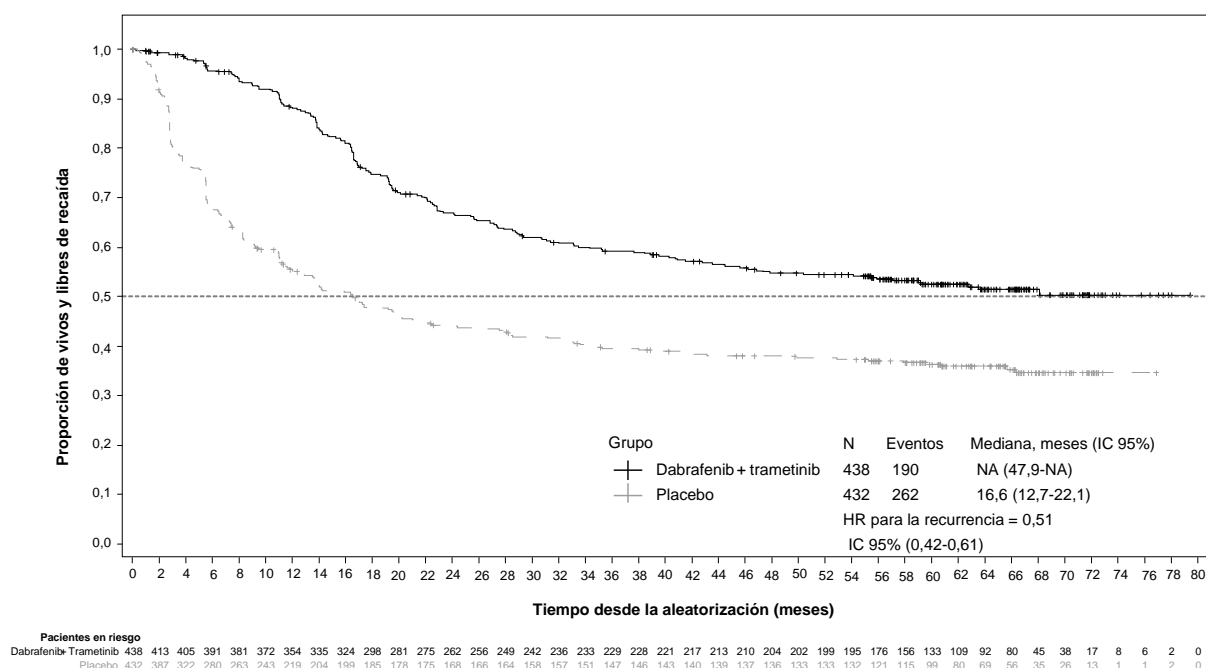
Parámetro SLR	Dabrafenib + Trametinib N = 438	Placebo N = 432
Número de acontecimientos, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recurrencia	163 (37%)	247 (57%)
Recaída con metástasis distante	103 (24%)	133 (31%)
Muerte	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana(meses)	NE	16,6
(IC 95%)	(44,5-NE)	(12,7-22,1)
Hazard ratio ^[1]		0,47
(IC 95%)		(0,39-0,58)
Valor-p ^[2]		1,53×10 ⁻¹⁴
Tasa año 1 (IC 95%)	0,88 (0,85-0,91)	0,56 (0,51-0,61)
Tasa año 2 (IC 95%)	0,67 (0,63-0,72)	0,44 (0,40-0,49)
Tasa año 3 (IC 95%)	0,58 (0,54-0,64)	0,39 (0,35-0,44)

^[1] Hazard ratio obtenido del modelo estratificado de Pike.

^[2] Valor-p obtenido de la prueba log-rank bilateral estratificada (los factores de estratificación fueron el estadio de la enfermedad: IIIA vs IIIB vs IIIC y tipo de mutación BRAF V600: V600E vs V600K)
NE = no estimado

Según los datos actualizados con un seguimiento adicional de 29 meses en comparación con el análisis primario (seguimiento mínimo de 59 meses), el beneficio del SLR se mantuvo con un HR estimado de 0,51 (IC 95%: 0,42-0,61) (Figura 4). La tasa de SLR a los 5 años fue del 52% (IC 95%: 48-58) en el grupo de la combinación en comparación con el 36% (IC 95%: 32-41) en el grupo de placebo.

Figura 4 Curvas de Kaplan-Meier SLR para el estudio BRF115532 (población ITT, resultados actualizados)



Según los 153 eventos de SG (60 [14%] en el grupo de la combinación y 93 [22%] en el grupo con placebo) correspondientes a un 26% del total de 597 casos, el hazard ratio estimado para la SG fue 0,57 (IC de 95%: 0,42-0,79; p = 0,0006). Estos resultados no cumplían con los límites preestablecidos para afirmar significancia estadística en el primer análisis interino de SG (HR = 0,50; p = 0,000019). La supervivencia estimada en el primer y segundo año después de la aleatorización fue de 97% y 91% en el grupo de la combinación y 94% y 83% en el grupo placebo respectivamente.

Cáncer de pulmón no microcítico

Estudio BRF113928

La eficacia y seguridad de trametinib en combinación con dabrafenib se evaluó en un estudio en fase II, con tres cohortes, multicéntrico, no aleatorizado y abierto en el que se reclutaron pacientes con CPNM con mutación BRAF V600E en estadio IV. La variable primaria fue la TRG empleando RECIST 1.1 evaluado por el investigador. Las variables secundarias incluían la DdR, SLP, SG, seguridad y farmacocinética poblacional. La TRG, DdR y SLP fueron también evaluadas por un Comité de Revisión Independiente (CRI) como un análisis de sensibilidad.

Las cohortes se reclutaron de modo secuencial:

- Cohorte A: monoterapia (dabrafenib 150 mg dos veces al día) con 84 pacientes reclutados. 78 pacientes habían recibido tratamiento sistémico previo para sus metástasis.
- Cohorte B: tratamiento en combinación (dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día) con 59 pacientes reclutados. 57 pacientes habían recibido de 1 a 3 líneas de tratamiento sistémico previo para sus metástasis. 2 pacientes no habían recibido tratamiento sistémico previo y se incluyeron en el análisis para pacientes reclutados en la Cohorte C.
- Cohorte C: tratamiento en combinación (dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día) con 34 pacientes. Todos los pacientes recibieron la medicación del estudio como tratamiento en primera línea para la enfermedad metastásica.

La mayoría de los pacientes entre el total de los 93 que se reclutaron en las cohortes B y C con tratamiento en combinación, eran de raza caucásica (>90%), con un porcentaje similar de mujeres frente a hombres (54% frente a 46%) y una mediana de edad de 64 años en pacientes en segunda línea o superior, y de 68 años en pacientes en primera línea. La mayoría de los pacientes reclutados en las cohortes con tratamiento en combinación (94%) presentaban un estado general ECOG de 0 o 1. 26 pacientes (28%) no habían fumado nunca. La mayoría de los pacientes presentaba una histología no escamosa. En la población previamente tratada, 38 pacientes (67%) habían recibido una línea de tratamiento anticancerígeno sistémico para enfermedad metastásica.

En el momento del análisis primario, la variable primaria TRG evaluada por el investigador, en la población tratada en primera línea fue 61,1% (IC del 95%, 43,5%-76,9%) y en la población tratada de forma previa fue 66,7% (IC del 95%, 52,9%-78,6%). Estos resultados eran estadísticamente significativos para rechazar la hipótesis nula de que la TRG de dabrafenib en combinación con trametinib para esta población con CPNM era inferior o igual al 30%. Los resultados de TRG evaluados por el CRI fueron consistentes con la evaluación realizada por el investigador. El análisis final de eficacia realizado 5 años después de la primera dosis del último paciente es presentado en la tabla 14.

Tabla 14 Resumen de la eficacia en las cohortes con tratamiento en combinación basada en la evaluación realizada por el investigador y una revisión radiológica independiente

Variable	Análisis	Combinación 1ª línea N = 36 ¹	Combinación 2ª línea plus N = 57 ¹
Respuesta confirmada global n (%) (IC 95%)	Por investigador	23 (63,9%) (46,2-79,2)	39 (68,4%) (54,8-80,1)
	Por CRI	23 (63,9%) (46,2-79,2)	36 (63,2%) (49,3-75,6)
Mediana del DdR Meses (IC 95%)	Por investigador	10,2 (8,3-15,2)	9,8 (6,9-18,3)
	Por CRI	15,2 (7,8-23,5)	12,6 (5,8-26,2)
Mediana SLP Meses (IC 95%)	Por investigador	10,8 (7,0-14,5)	10,2 (6,9-16,7)
	By CRI	14,6 (7,0-22,1)	8,6 (5,2-16,8)
Mediana de SG Meses (IC 95%)	-	17,3 (12,3-40,2)	18,2 (14,3-28,6)

¹ Corte de datos: 7 de enero de 2021

Otros estudios - análisis del manejo de la pirexia

Estudio CPDR001F2301 (COMBI-i) y estudio CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

La pirexia se observa en pacientes tratados con terapia combinada de dabrafenib y trametinib. Según los estudios de registro inicial para la terapia combinada en el contexto de melanoma irsecable o metastásico (COMBI-d y COMBI-v; N total = 559) y en el contexto del tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-AD, N = 435) se recomendaba interrumpir solo dabrafenib en caso de pirexia (fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). En base a dos estudios posteriores en el contexto de melanoma irsecable o metastásico (grupo de control COMBI-i, N = 264) y en el del tratamiento adyuvante del melanoma (COMBI-Aplus, N = 552), se recomienda la interrupción de ambos medicamentos cuando la temperatura del paciente sea $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus), o cuando aparezca el primer síntoma de pirexia (COMBI-i; COMBI-Aplus para pirexia recurrente). En comparación con COMBI-d, COMBI-v y COMBI-AD, en los estudios COMBI-i y COMBI-Aplus hubo una menor incidencia de pirexia de grado 3/4, de pirexia con complicaciones, de hospitalización debido a efectos adversos de especial interés (AESI, por sus siglas en inglés) relacionados con pirexia grave, del tiempo invertido en AESI relacionados con la pirexia y de la interrupción permanente del tratamiento con ambos medicamentos debido a AESI relacionados con la pirexia (este último sólo en el contexto de adyuvancia). El estudio COMBI-Aplus cumplió su variable primaria con una tasa combinada del 8,0% (IC 95%: 5,9-10,6) de pirexia de grado 3/4, hospitalización por pirexia o interrupción permanente del tratamiento debido a pirexia en comparación con el 20,0% (IC 95%: 16,3-24,1) del control histórico (COMBI-AD).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con trametinib en todos los grupos de la población pediátrica en melanoma y neoplasias malignas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Trametinib se absorbe por vía oral con una mediana del tiempo hasta alcanzar el pico de concentración de 1,5 horas desde la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta media, de una dosis única de un comprimido de 2 mg es del 72%, en relación con una microdosis intravenosa (IV). Tras la administración de dosis repetidas, el incremento en la exposición ($C_{\text{máx}}$ y el AUC) fue proporcional a la dosis. Tras la administración de 2 mg una vez al día, la media geométrica de la $C_{\text{máx}}$, el $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ y la concentración previa en estado estacionario, fueron de 22,2 ng/ml, 370 ng*hr/ml y 12,1 ng/ml respectivamente, con un pico mínimo:ratio (1,8). La variabilidad entre los sujetos en el estado estacionario fue baja (<28%).

Con dosis repetidas de 2 mg de trametinib una vez al día, la ratio medio de acumulación es de 6,0. El estado estacionario se alcanzó el día 15.

La administración de una dosis única de trametinib con una comida de alto contenido en grasas y calorías, provocó una reducción del 70% y del 10% en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC respectivamente, en comparación con condiciones de ayuno (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Distribución

La unión de trametinib a las proteínas plasmáticas humanas es del 97,4%. El volumen de distribución de trametinib es aproximadamente de 1.200 l, determinado tras la administración intravenosa de una microdosis de 5 µg.

Biotransformación

Estudios *in vitro* e *in vivo* mostraron que trametinib se metaboliza principalmente por la vía deacetilación sola o en combinación con mono oxigenación. El metabolito deacetilado se metabolizaba con posterioridad por glucuronidación. La oxidación por el CYP3A4 se considera una vía metabólica menor. La deacetilación está mediada por las carboxil esterases 1b, 1c y 2, y puede que también estén mediadas por otras enzimas hidrolíticas.

Tras la administración de una única dosis y de dosis repetidas, trametinib como molécula inalterada, es el principal componente circulante en el plasma.

Eliminación

Tras la administración de una única dosis, la media de la semivida de eliminación es de 127 horas (5,3 días). El aclaramiento plasmático de trametinib IV es de 3,21 l/hora.

Tras la administración de una única dosis oral de trametinib radiomarcado en forma de solución, la recuperación total de la dosis después de 10 días de periodo de recogida fue baja (<50%) debido a la prolongada semivida de eliminación. Los productos relacionados con el fármaco se excretaron principalmente en heces (>80% de la radioactividad recuperada) y en menor cantidad en orina ($\leq 19\%$). Menos de un 0,1% de la dosis excretada en orina fue recuperada como trametinib inalterado.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Análisis farmacocinéticos poblacionales y datos de un estudio de farmacología clínica en pacientes con funcionamiento hepático normal o con leve, moderada o grave elevación de bilirrubina y/o de los niveles de AST (en base a la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]) indican que la función hepática no afecta de manera significativa al aclaramiento de trametinib administrado por vía oral.

Insuficiencia renal

Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de trametinib debido a su baja excreción renal. La farmacocinética de trametinib se caracterizó mediante un análisis farmacocinético poblacional realizado en 223 pacientes con insuficiencia renal leve, y 35 pacientes con insuficiencia renal moderada, que participaron en los ensayos clínicos con trametinib. La insuficiencia renal leve y moderada no tuvo efecto sobre la exposición a trametinib (<6% en cada uno de los grupos). No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

En base a un análisis farmacocinético poblacional (rango de edad de 19 a 92 años de edad), la edad no presentó un efecto clínico relevante sobre la farmacocinética de trametinib. Los datos de seguridad en pacientes ≥ 75 años son limitados (ver sección 4.8).

Raza

Los datos que hay son insuficientes para evaluar el posible efecto de la raza en la farmacocinética de trametinib, dado que la experiencia clínica está limitada a pacientes de raza caucásica.

Población pediátrica

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

Peso corporal y sexo

En base al análisis farmacocinético poblacional, se determinó que el sexo y el peso corporal influyen en el aclaramiento de trametinib administrado por vía oral. Aunque es predecible que las mujeres de menor tamaño presenten una mayor exposición que los hombres de gran tamaño, es poco probable que estas diferencias sean clínicamente relevantes y por lo tanto no es necesario realizar ajustes de dosis.

Interacciones con otros medicamentos

Efectos de trametinib sobre enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores: los datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que es poco probable que trametinib afecte a la farmacocinética de otros medicamentos. En base a los estudios *in vitro*, trametinib no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 y CYP3A4. *In vitro*, trametinib resultó ser un inhibidor de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, un inductor de CYP3A4 y un inhibidor de los transportadores OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp y BCRP. Sin embargo, en base a la baja dosis y la baja exposición sistémica clínica, relacionada con valores de potencia de inhibición o de inducción *in vitro*, no se considera que trametinib sea un inhibidor o inductor *in vivo* de estas enzimas o transportadores, aunque se puede producir una inhibición transitoria de los sustratos de BCRP en el intestino (ver sección 4.5).

Efectos de otros medicamentos sobre trametinib: los datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que es poco probable que la farmacocinética de trametinib se vea afectada por otros medicamentos. Trametinib no es un sustrato de enzimas CYP, ni de los transportadores BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, y MATE1. Trametinib, *in vitro*, es sustrato de BSEP y del flujo de transportadores P-gp. Aunque parece improbable que la exposición de trametinib se vea afectada por la inhibición de BSEP, no se puede excluir un aumento de los niveles de trametinib por una potente inhibición de la P-gp hepática (ver sección 4.5).

Efectos de trametinib sobre otros medicamentos: el efecto de dosis repetidas de trametinib sobre la farmacocinética en estado estacionario de los anticonceptivos orales combinados, noretindrona y etinilestradiol, se evaluó en un estudio clínico con 19 pacientes mujeres con tumores sólidos. La exposición a la noretindrona aumentó en un 20% y la exposición al etinilestradiol fue similar cuando se administró concomitantemente con trametinib. En base a estos resultados, no se espera una pérdida de eficacia de los anticonceptivos hormonales cuando se administran concomitantemente con trametinib en monoterapia.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con trametinib. Trametinib no fue genotóxico en el ensayo de mutación inversa en bacterias, ni en estudios que evaluaron aberraciones cromosómicas en células de mamíferos, ni en estudios con micronúcleos en la médula ósea de ratas.

Trametinib puede afectar a la fertilidad femenina en humanos. En estudios a dosis repetidas en ratas hembra, se observaron incrementos en los folículos císticos y disminución del cuerpo lúteo, a exposiciones de trametinib inferiores a la exposición clínica en humanos en base al AUC.

Además, en ratas jóvenes a las que se le dio trametinib se observó disminución del peso de los ovarios, ligeros retrasos en signos de la maduración sexual femenina (abertura vaginal y aumento de la incidencia de brotes prominentes extremos terminales dentro de la glándula mamaria) y una ligera hipertrofia de la superficie del epitelio uterino. Todos estos efectos fueron reversibles tras un periodo sin tratamiento y atribuibles a la farmacología. Sin embargo, en estudios de toxicidad en ratas y perros de hasta 13 semanas de duración, no se observaron efectos relacionados con el tratamiento sobre el tejido reproductor masculino.

En estudios de toxicidad durante el desarrollo embrio-fetal en ratas y conejos, trametinib provocó toxicidad maternal y toxicidad en el desarrollo. En ratas, a exposiciones por debajo o ligeramente por encima de la exposición clínica en base al AUC, se observó una disminución del peso fetal y un incremento de pérdidas tras la implantación. En un estudio de toxicidad durante el desarrollo embrio-fetal con conejas a exposiciones subclínicas en base al AUC, se observó disminución del peso corporal del feto, aumento de los abortos, incremento en la incidencia de osificación incompleta y malformaciones esqueléticas.

En estudios a dosis repetidas, los efectos observados tras la exposición a trametinib fueron principalmente en la piel, tracto gastrointestinal, sistema hematológico, huesos e hígado. La mayoría de los hallazgos son reversibles tras un periodo de recuperación libre de fármaco. En ratas, se observó necrosis hepatocelular y elevación de transaminasas después de 8 semanas a dosis $\geq 0,062$ mg/Kg/día (aproximadamente 0,8 veces la exposición clínica en humanos en base al AUC).

En ratones sin histopatología cardiaca, se observó una disminución de la frecuencia cardiaca, del peso del corazón y de la función del ventrículo izquierdo, tras recibir durante 3 semanas dosis de trametinib $\geq 0,25$ mg/Kg/día (aproximadamente 3 veces la exposición clínica en humanos en base al AUC). En ratas adultas, la mineralización de múltiples órganos estuvo asociada con un incremento del fósforo sérico y estrechamente relacionada con necrosis en el corazón, hígado y riñones y hemorragias en los pulmones, a exposiciones comparables a la exposición clínica en humanos. En ratas, se observó hipertrofia epifisiaria y un incremento del recambio óseo, pero no es de esperar que la hipertrofia epifisiaria sea clínicamente relevante para adultos humanos. En ratas y perros a los que se les administró trametinib a dosis clínicas o por debajo de la exposición clínica, se observó necrosis en la médula ósea, atrofia linfóide en el timo y en el tejido linfóide asociado a las mucosas, y necrosis linfóide en los nódulos linfáticos, bazo y timo, lo que hace posible que afecte a la función inmunológica. En ratas jóvenes, a dosis de 0,35 mg/kg/día (de forma aproximada dos veces la exposición clínica en humanos adultos en base al AUC) se observó un aumento del peso del corazón sin histopatologías.

En un ensayo *in vitro* de captación del rojo neutro (Neutral Red Uptake) realizado en fibroblastos 3T3 de ratón, trametinib fue fototóxico a concentraciones significativamente mayores que las exposiciones clínicas (IC₅₀ a 2,92 µg/ml, ≥130 veces la exposición clínica en base a la C_{max}), lo cual indica que el riesgo de fototoxicidad en pacientes tratados con trametinib es bajo.

Combinación con dabrafenib

En un estudio en perros a los que se les dio trametinib y dabrafenib en combinación durante 4 semanas se observaron signos de toxicidad gastrointestinal y disminución de las células linfoides del timo a niveles inferiores que los perros con solo trametinib. Por lo demás, se observaron toxicidades similares a las de los estudios en monoterapia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Mekinist 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Celulosa microcristalina (E460)
Hipromelosa (E464)
Croscarmelosa sódica (E468)
Estearato de magnesio (E470b)
Laurilsulfato de sodio
Sílice coloidal anhidra (E551)

Recubrimiento con película del comprimido

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Polietilenglicol
Óxido de hierro amarillo (E172)

Mekinist 2 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Manitol (E421)
Celulosa microcristalina (E460)
Hipromelosa (E464)
Croscarmelosa sódica (E468)
Estearato de magnesio (E470b)
Laurilsulfato de sodio
Sílice coloidal anhidra (E551)

Recubrimiento con película del comprimido

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Polietilenglicol
Polisorbato 80 (E433)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Frasco no abierto

3 años.

Frasco abierto

30 días por debajo de 30 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con tapón de seguridad de polipropileno a prueba de niños. El frasco contiene un desecante.

Tamaño de envases: un frasco puede contener 7 ó 30 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mekinist 0,5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/14/931/001

EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/14/931/005

EU/1/14/931/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 30/jun/2014

Fecha de la última renovación: 14/febrero/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526, Ljubljana
Eslovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Eslovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400, Aranda de Duero
Burgos
España

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mekinist 0,5 mg comprimidos recubiertos con película
trametinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene trametinib dimetil sulfóxido equivalente a 0,5 mg de trametinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

7 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Contiene un desecante que no se debe retirar ni tragar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/931/001 7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/14/931/002 30 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

mekinist 0,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mekinist 0,5 mg comprimidos
trametinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene trametinib dimetil sulfóxido equivalente a 0,5 mg de trametinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

7 comprimidos
30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/931/001 7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/14/931/002 30 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mekinist 2 mg comprimidos recubiertos con película
trametinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene trametinib dimetil sulfóxido equivalente a 2 mg de trametinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

7 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Contiene un desecante que no se debe retirar ni tragar.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/931/005 7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/14/931/006 30 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

mekinist 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mekinist 2 mg comprimidos
trametinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene trametinib dimetil sulfóxido equivalente a 2 mg de trametinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

7 comprimidos
30 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el frasco original. Mantener el frasco perfectamente cerrado.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Europharm Limited

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/931/005 7 comprimidos recubiertos con película
EU/1/14/931/006 30 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Mekinist 0,5 mg comprimidos recubiertos con película Mekinist 2 mg comprimidos recubiertos con película trametinib

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Mekinist y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mekinist
3. Cómo tomar Mekinist
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Mekinist
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Mekinist y para qué se utiliza

Mekinist es un medicamento que contiene el principio activo trametinib. Se utiliza solo o en combinación con otro medicamento que contiene dabrafenib para tratar un tipo de cáncer de piel llamado melanoma que se ha extendido a otras partes del cuerpo, o no puede ser eliminado mediante cirugía.

Mekinist en combinación con dabrafenib también se puede utilizar para prevenir la reaparición del melanoma después de que haya sido eliminado mediante cirugía.

Mekinist en combinación con dabrafenib también se utiliza para tratar un tipo de cáncer de pulmón denominado cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

Ambos tipos de cáncer tienen un cambio concreto (mutación) en un gen llamado BRAF en la posición V600. Esta mutación en el gen, puede haber causado el desarrollo del cáncer. Este medicamento actúa sobre las proteínas producidas por el gen mutado y ralentiza o detiene el desarrollo del cáncer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Mekinist

Mekinist sólo se puede utilizar para tratar melanomas y CPNM que presenten mutación BRAF. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento, su médico comprobará si presenta esta mutación.

Si su médico decidiera que tome el tratamiento combinado de Mekinist y dabrafenib, **lea detenidamente el prospecto de dabrafenib así como este prospecto.**

Si tiene preguntas adicionales sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

No tome Mekinist

- si es alérgico a trametinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Consulte con su médico si piensa que esto puede sucederle.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento. Su médico necesita saber si usted:

- tiene **problemas de hígado**. Mientras esté tomando este medicamento, su médico puede tomar muestras de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado.
- tiene o ha tenido alguna vez **problemas de riñón**.
- tiene o ha tenido alguna vez **problemas de respiración o pulmonares**.
- tiene problemas de corazón como fallo cardíaco (que puede causar falta de aire, dificultad para respirar al tumbarse, hinchazón de los pies o las piernas) o problemas con la forma en que late el corazón. Su médico debe controlar su función cardíaca antes y durante el tratamiento.
- tiene problemas oculares, como bloqueo de las venas que irrigan el ojo (oclusión de las venas de la retina) o hinchazón del ojo que se pueda deber a un bloqueo de fluido (coriorretinopatía).

Antes de tomar Mekinist en combinación con dabrafenib, su médico debe saber si usted:

- **ha tenido otro tipo de cáncer distinto al melanoma o al CPNM**, ya que podría tener mayor riesgo de desarrollar otros cánceres que no sean de piel mientras esté tomando Mekinist.

Consulte con su médico si piensa que alguna de las circunstancias anteriores le puede afectar.

Afecciones a las que debe prestar atención

Algunas personas que toman Mekinist desarrollan otras afecciones que pueden ser graves. Usted necesita saber a qué síntomas debe prestar atención mientras esté tomando este medicamento.

Sangrados

Tomar Mekinist o Mekinist en combinación con dabrafenib puede causar sangrados graves en el cerebro, sistema digestivo (tales como estómago, recto o intestino), pulmones y otros órganos, que pueden provocarle la muerte. Los síntomas pueden ser:

- dolor de cabeza, mareo o sensación de debilidad
- que pase sangre a las heces o heces negras
- que pase sangre a la orina
- dolor de estómago
- tos/vómitos de sangre

Infome lo antes posible a su médico si siente estos síntomas.

Fiebre

El tratamiento con Mekinist o la combinación de Mekinist con dabrafenib puede causar fiebre, aunque es más probable si toma la combinación (ver también sección 4). En algunos casos, hay personas con fiebre que desarrollan tensión sanguínea baja, mareo y otros síntomas.

Infome inmediatamente a su médico si su temperatura es más de 38 °C o si tiene sensación de fiebre mientras esté tomando este medicamento.

Alteraciones del corazón

Mekinist puede causar problemas en el corazón, o puede hacer que problemas existentes empeoren (ver en sección 4 de este prospecto “Afecciones del corazón”) en personas que tomen Mekinist en combinación con dabrafenib.

Informe a su médico si presenta algún problema en el corazón. Antes de empezar el tratamiento y durante el tratamiento con este medicamento, su médico le realizará pruebas para comprobar si su corazón funciona de manera adecuada. Informe a su médico inmediatamente si siente que: su corazón late con fuerza, se le acelera el corazón o late a un ritmo irregular, si presenta mareos, se siente cansado, aturdido, le falta el aire o se le hinchan las piernas. Si es necesario, su médico puede decidir interrumpir el tratamiento o suspenderlo.

Cambios en la piel que pueden indicar un nuevo cáncer de piel

Su médico revisará su piel antes de empezar el tratamiento con este medicamento, y de forma regular mientras lo esté tomando. **Informe a su médico inmediatamente** si notara algún cambio en la piel mientras esté en tratamiento con este medicamento o tras el tratamiento (vea también la sección 4).

Alteraciones en los ojos

Su médico debe examinar sus ojos mientras esté tomando este medicamento.

Consulte a su médico inmediatamente si tiene enrojecimiento e irritación de los ojos, visión borrosa, dolor en los ojos u otros cambios en la visión durante el tratamiento (ver también la sección 4).

Mekinist puede causar problemas en los ojos, incluso ceguera. Mekinist no está recomendado si alguna vez ha tenido un bloqueo en las venas que drenan los ojos (oclusión de las venas retinianas). Informe a su médico de forma inmediata si durante el tratamiento presenta los siguientes síntomas relacionados con problemas en los ojos: visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la visión, si ve puntos de colores o halos (visión borrosa alrededor de objetos). Si es necesario, su médico puede decidir interrumpir el tratamiento o suspenderlo.

Problemas de hígado

Mekinist, o la combinación con dabrafenib, puede causar problemas en su hígado que puede desarrollar enfermedades como hepatitis o fallo hepático, que puede ser mortal. Su médico le controlará periódicamente. Los signos de que su hígado no funciona adecuadamente son:

- pérdida de apetito
- malestar general (náuseas)
- sentirse enfermo (vómitos)
- dolor en el estómago (abdomen)
- amarilleo de su piel o del blanco de los ojos (ictericia)
- orina de color oscuro
- picores de piel

Infome lo antes posible a su médico si siente estos síntomas.

Problemas de respiración o pulmonares

Informe a su médico si tiene problemas de respiración o pulmonares, incluyendo dificultad para respirar frecuente acompañada de tos seca, respiración entrecortada y fatiga. Su médico puede pedirle que le revisen la función pulmonar antes de empezar a tomar este medicamento.

Dolor muscular

Mekinist puede provocarle deterioro de los músculos (rabdomiolisis). **Informe a su médico** lo antes posible si nota alguno de estos síntomas:

- dolor muscular
- orina oscura debido al daño en riñones

Si fuera necesario, su médico podría decidir interrumpir su tratamiento o detenerlo por completo.

➔ **Lea la información ‘Posibles efectos adversos graves’ en la sección 4 de este prospecto.**

Perforación en el estómago o en el intestino

Tomar Mekinist o Mekinist en combinación con dabrafenib puede aumentar el riesgo de desarrollar perforación en la pared del intestino. Si usted siente dolor abdominal grave dígaselo a su médico lo antes posible.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves en personas que han tomado Mekinist en combinación con dabrafenib. Informe a su médico inmediatamente si nota cualquier cambio en su piel (ver sección 4 para conocer los síntomas a los que debe prestar atención).

Enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a la piel, los pulmones, los ojos y los nódulos linfáticos

Una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a la piel, los pulmones, los ojos o los nódulos linfáticos (sarcoidosis). Síntomas comunes de sarcoidosis pueden incluir la tos, la disnea, la inflamación de los nódulos linfáticos, las alteraciones visuales, la fiebre, la fatiga, el dolor, la inflamación de las articulaciones o abultamientos dolorosos (chichones) en la piel. Si presenta alguno de estos síntomas, póngase en contacto con un médico.

Trastornos del sistema inmunológico

Mekinist en combinación con dabrafenib puede causar en raras ocasiones una enfermedad (linfocitosis hemofagocítica o LHH) en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células para combatir infecciones, denominadas histiocitos y linfocitos. Los síntomas pueden consistir en aumento del tamaño del hígado o del bazo, erupción cutánea, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, problemas respiratorios, tendencia a la formación de hematomas, anomalías renales y problemas cardíacos. Informe a su médico inmediatamente si experimenta varios síntomas, como fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea, al mismo tiempo.

Niños y adolescentes

Mekinist no está recomendado en niños y adolescentes debido a que no se conocen los efectos de Mekinist en personas menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Mekinist

Antes de empezar el tratamiento, informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye medicamentos adquiridos sin receta médica.

Haga una lista de los medicamentos que esté tomando, y enséñesela a su médico, farmacéutico o enfermero si empieza a tomar un nuevo medicamento.

Uso de Mekinist con alimentos y bebidas

Es importante que tome Mekinist con el estómago vacío debido a que los alimentos pueden afectar a la absorción de este medicamento (ver sección 3).

Embarazo, lactancia y fertilidad

El uso de Mekinist no está recomendado durante el embarazo.

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Mekinist puede provocar daños en el feto.
- Si usted es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando Mekinist, y durante al menos 16 semanas desde que deje de tomarlo.
- Los métodos anticonceptivos a base de hormonas (píldora anticonceptiva, inyecciones o parches anticonceptivos) puede que no sean efectivos durante el tratamiento con Mekinist en combinación con dabrafenib. Se recomienda usar otro método anticonceptivo adicional eficaz para no quedarse embarazada durante el tratamiento con esta combinación de medicamentos. Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero para que le aconseje al respecto.
- Si se queda embarazada durante el tratamiento con Mekinist, informe a su médico inmediatamente.

No se recomienda utilizar Mekinist durante la lactancia

Se desconoce si los componentes de este medicamento pueden pasar a la leche materna.

Si está en periodo de lactancia o planea dar el pecho, debe indicárselo a su médico. Se recomienda no dar el pecho mientras esté tomando Mekinist. Usted y su médico decidirán si toma este medicamento, o si decide dar el pecho.

Fertilidad de hombres y mujeres

Mekinist puede alterar la fertilidad de hombres y mujeres.

Si toma Mekinist con dabrafenib: dabrafenib puede reducir de manera permanente la fertilidad de los hombres. Así mismo, los hombres que toman dabrafenib puede que se les reduzca el recuento de espermatozoides y puede que su espermatozoides no vuelva a los niveles normales hasta que haya dejado de tomar este medicamento.

Antes de empezar el tratamiento con dabrafenib, hable con su médico sobre las opciones de poder tener hijos en el futuro.

Si tiene preguntas adicionales sobre los efectos de este medicamento en la fertilidad, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Conducción y uso de máquinas

Mekinist puede provocar efectos adversos que afecten a la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Evite conducir o utilizar máquinas si se siente cansado o débil, si tiene problemas de visión o si se siente falta de energía.

La descripción de estos efectos adversos se puede encontrar en otras secciones de este prospecto (ver las secciones 2 y 4.).

Lea toda la información incluida en este prospecto.

Si no está seguro, hable con su médico, farmacéutico o enfermero. Su capacidad para conducir y utilizar máquinas se puede ver afectada incluso por la propia enfermedad, los síntomas o el tratamiento.

Mekinist contiene sodio

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

3. Cómo tomar Mekinist

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cuánto tomar

La dosis recomendada de Mekinist, tanto se utilice solo o en combinación con dabrafenib, es de 1 comprimido de 2 mg una vez al día. La dosis recomendada de dabrafenib, cuando se utilice en combinación con Mekinist es de 150 mg dos veces al día.

Su médico decidirá si es necesario disminuir la dosis en función de los efectos adversos que tenga.

No tome más Mekinist del que le ha recomendado su médico, ya que podría aumentar el riesgo de tener efectos adversos.

Cómo tomarlo

Trague los comprimidos enteros con la ayuda de un vaso lleno de agua.

Tome Mekinist una vez al día, con el estómago vacío (al menos 1 hora antes de la comida o 2 horas después de la comida). Es decir:

- una vez que haya tomado Mekinist, debe esperar por lo menos 1 hora antes de comer, o
- si ya ha comido, debe esperar por lo menos 2 horas antes de tomar Mekinist.

Tome Mekinist a la misma hora del día, todos los días.

Si toma más Mekinist del que debe

Si toma demasiados comprimidos de Mekinist, contacte con su médico, farmacéutico o enfermero. Si le es posible, enséñeles en envase de Mekinist junto con este prospecto.

Si olvidó tomar Mekinist

Si han transcurrido menos de 12 horas desde la hora habitual a la que debería haber tomado Mekinist, tómelo tan pronto como se acuerde.

Si han transcurrido más de 12 horas desde la hora habitual a la que debería haber tomado Mekinist, sátese esta dosis y tome la siguiente a su hora habitual. Luego, continúe tomando los comprimidos a su hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Mekinist

Tome Mekinist durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo recomiende.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cómo debe tomar Mekinist en combinación con dabrafenib

- Tome Mekinist en combinación con dabrafenib exactamente como le ha dicho su médico, enfermero o farmacéutico. No cambie la dosis o deje de tomar Mekinist o dabrafenib a menos que su médico, enfermero o farmacéutico se lo indique.
- Tome **Mekinist una vez al día** y tome **dabrafenib dos veces al día**. Sería bueno para usted que tuviera el hábito de tomarse los dos medicamentos a la vez cada día. Debe tomar Mekinist tanto con la dosis matutina de dabrafenib **o** con la dosis nocturna de dabrafenib. Las dosis de dabrafenib se deben tomar con una diferencia de 12 horas.
- Tome Mekinist y dabrafenib con el estómago vacío, al menos una hora antes o dos horas después de una comida. Tómeselos enteros con un vaso lleno de agua.
- Si se le olvida una dosis de Mekinist o de dabrafenib, tómesela tan pronto se acuerde. No compense la dosis olvidada y tómesela la siguiente dosis cuando le toque:
 - Si quedan menos de 12 horas hasta la siguiente dosis de Mekinist, que se toma una al día
 - Si quedan menos de 6 horas hasta la siguiente dosis de dabrafenib, que se toma dos veces al día
- Si toma más Mekinist o dabrafenib, contacte inmediatamente con su médico, enfermero o farmacéutico. Lévese los comprimidos de Mekinist y las cápsulas de dabrafenib si puede. Si fuera posible, enseñe el envase de Mekinist y dabrafenib con el prospecto.
- Si presenta efectos adversos su médico puede decidir darle una dosis inferior de Mekinist y de dabrafenib. Tóme la dosis de Mekinist exactamente como le ha dicho su médico, enfermero o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles efectos adversos graves

Afecciones del corazón

Mekinist puede afectar al funcionamiento de su corazón. Es más probable que afecte a personas con un problema de corazón existente. Durante el tratamiento con Mekinist le realizarán pruebas de corazón.

Entre los signos y síntomas relacionados con problemas de corazón se incluyen:

- palpitaciones, aumento del ritmo del corazón o latidos irregulares
- mareos
- cansancio
- sentirse aturdido
- falta de aire
- piernas hinchadas

Si experimenta cualquiera de estos síntomas, **informe a su médico** tan pronto como sea posible, tanto si los experimenta por primera vez como si considera que están empeorando.

Elevación de la presión arterial

Mekinist puede aumentar la presión arterial (hipertensión) o empeorarla. Su médico o enfermero deben comprobar su presión arterial durante el tratamiento con Mekinist. Contacte inmediatamente con su médico o enfermero si presenta presión arterial elevada, si la presión arterial empeora, o si presenta fuertes dolores de cabeza, se siente aturdido o mareado.

Problemas de sangrado

Mekinist puede causar problemas de sangrado graves, especialmente en el cerebro o en el estómago. Contacte con su médico o enfermero, y obtenga atención médica inmediata si presenta signos inusuales de sangrado, entre los que se incluyen:

- dolor de cabeza, mareo o debilidad
- tos con sangre o tos con coágulos de sangre
- si vomita sangre o si el vómito tiene aspecto de “granos de café”
- si presenta heces de color rojo, o de color negro con aspecto de alquitrán.

Problemas en los ojos (visión)

Mekinist puede causar problemas en los ojos. No se recomienda tomar Mekinist si alguna vez ha tenido una obstrucción en las venas que drenan los ojos (oclusión de las venas retinianas). Su médico le aconsejará que se realice un chequeo de los ojos antes de empezar el tratamiento con Mekinist y durante el tratamiento. Su médico puede pedirle que deje de tomar Mekinist o derivarle a un especialista, si experimenta signos y síntomas en la visión, entre los que se incluyen:

- pérdida de visión
- enrojecimiento e irritación en los ojos
- si ve puntos de colores
- si ve un halo (visión borrosa alrededor de objetos)
- visión borrosa.

Cambios en la piel

Se han notificado reacciones de la piel graves en personas que toman Mekinist en combinación con dabrafenib (no se conoce la frecuencia). Si nota algo de lo siguiente:

- manchas rojizas en el tronco que son circulares o con forma de diana, con ampollas centrales. Descamación de la piel. Úlceras en la boca, garganta, nariz, genitales y ojos. Estas erupciones cutáneas graves pueden estar precedidas de fiebre y síntomas gripales (síndrome de Stevens-Johnson)
- erupción generalizada, fiebre y ganglios linfáticos hinchados (síndrome DRESS o síndrome de la hipersensibilidad a medicamentos).
➔ **Deje de tomar el medicamento y busque atención médica inmediatamente.**

Hasta 3 de cada 100 personas que toman Mekinist en combinación con dabrafenib pueden desarrollar un tipo diferente de cáncer de piel llamado *Carcinoma Cutáneo de Células Escamosas (CCE)*. Otros, pueden desarrollar un tipo de cáncer llamado *Carcinoma Basocelular (CBC)*. Normalmente, estos cambios sólo afectan a la piel de forma local y pueden ser eliminados con cirugía y continuar el tratamiento con Mekinist y dabrafenib sin necesidad de interrumpirlo.

Algunas personas que toman Mekinist en combinación con dabrafenib pueden también notar que tienen nuevos melanomas. Estos melanomas son eliminados normalmente mediante cirugía y se puede continuar el tratamiento con Mekinist y dabrafenib sin necesidad de interrumpirlo.

Su médico examinará su piel antes de empezar el tratamiento con dabrafenib, después mensualmente mientras tome dabrafenib y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento. El motivo de estas revisiones es buscar nuevas lesiones cutáneas cancerígenas.

Su médico también examinará su cabeza, cuello, boca y ganglios linfáticos y le realizarán regularmente un escáner (Tomografía Computarizada) de pecho y de la zona abdominal. También puede que le realicen análisis de sangre. Estas revisiones sirven para detectar si ha desarrollado otros cánceres, incluyendo *carcinoma de células escamosas*. Se recomienda que tanto al principio como al final del tratamiento se realice un examen pélvico (en mujeres) y anal.

Mekinist tanto en monoterapia como en combinación con dabrafenib puede provocar erupción o erupción similar al acné. Siga las instrucciones de su médico para saber qué debe hacer para prevenir la aparición de una erupción. Si experimenta cualquiera de estos síntomas por primera vez o si estos empeoran, informe a su médico o enfermero tan pronto como le sea posible.

Contacte con su médico inmediatamente si experimenta erupción cutánea grave con alguno de los siguientes síntomas: ampollas en la piel, ampollas o llagas en la boca, descamación de la piel, fiebre, enrojecimiento o hinchazón en la cara, ampollas en las plantas de los pies.

Si presenta erupción en la piel o si esta empeora, **informe a su médico o enfermero tan pronto como sea posible.**

Dolor muscular

Mekinist puede provocar daños en los músculos (rabdomiolisis). Informe a su médico o enfermero si siente un nuevo síntoma o si alguno de los siguientes síntomas empeora:

- dolor muscular
- orina de color oscuro, debido a daños en el riñón.

Problemas respiratorios o en los pulmones

Mekinist puede provocar inflamación de los pulmones (neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial). Informe a su médico o a su enfermero, si presenta nuevos síntomas o un empeoramiento de los síntomas asociados a problemas para respirar o problemas en los pulmones, incluyendo:

- falta de aire
- tos
- fatiga

Trastornos del sistema inmunológico

Si experimenta simultáneamente varios síntomas, como fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hematomas o erupción cutánea, informe a su médico inmediatamente. Puede ser un signo de una enfermedad en la que el sistema inmunitario produce demasiadas células para combatir infecciones, denominadas histiocitos y linfocitos, que pueden causar varios síntomas (lo que se conoce como linfocitosis hemofagocítica); ver sección 2 (frecuencia rara).

Posibles efectos adversos en pacientes que toman Mekinist solo

Efectos adversos que se pueden observar mientras toma solo Mekinist:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- presión arterial alta (hipertensión)
- sangrado en diferentes partes del cuerpo, que puede ser leve o grave
- tos
- falta de aire
- diarrea
- náuseas, vómitos
- estreñimiento
- dolor de estómago
- boca seca
- erupción cutánea, erupción similar al acné, enrojecimiento en la cara, piel seca o picor en la piel (ver también en sección 4 “Cambios en la piel”)
- pérdida inusual del cabello o cabello fino
- falta de energía, debilidad, cansancio
- hinchazón de las manos o de los pies (edema periférico)
- fiebre

Efectos adversos muy frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre

- análisis de sangre con alteraciones de los resultados relacionados con el hígado

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- inflamación de los folículos pilosos de la piel
- trastornos en las uñas de tipo alteraciones en el lecho de las uñas, dolor en las uñas, infección e hinchazón de las cutículas
- infección de la piel (celulitis)
- erupción cutánea con ampollas llenas de pus (ver también al principio de la sección 4 “Cambios en la piel”)
- reacción alérgica (hipersensibilidad).
- deshidratación (niveles bajos de agua o fluidos)
- visión borrosa
- hinchazón alrededor de los ojos
- problemas de visión (ver también en sección 4 “Problemas en los ojos (visión)”)
- cambios en cómo el corazón bombea la sangre (disfunción del ventrículo izquierdo) (ver también en sección 4 “Afecciones del corazón”).
- el ritmo del corazón es inferior de lo normal y/o existe una disminución del ritmo del corazón
- tejido localizado inflamado
- inflamación en los pulmones (neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial)
- úlceras o llagas en la boca, inflamación de las membranas de las mucosas
- enrojecimiento, grietas o hendiduras en la piel
- enrojecimiento, dolor en manos y pies
- hinchazón en la cara
- inflamación de la mucosa
- sensación de debilidad
- problemas con los nervios que pueden producir dolor, pérdida de sensibilidad u hormigueo en las manos y los pies y/o debilidad muscular (neuropatía periférica)

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en sus análisis de sangre:

- disminución de glóbulos rojos (anemia), resultados anormales de creatina fosfoquinasa, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, cerebro y músculo esquelético.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- hinchazón en los ojos causada por pérdida de líquido (coriorretinopatía) (ver también al principio de la sección 4 de este prospecto “Problemas en los ojos (visión)”)
- inflamación de los nervios de la parte posterior del ojo (papiloedema) (ver también al principio de la sección 4 de este prospecto “Problemas en los ojos (visión”).
- separación de la membrana sensible a la luz de la parte posterior del ojo (desprendimiento de retina) (ver también al principio de la sección 4 de este prospecto “Problemas en los ojos (visión)”)
- obstrucción de las venas que drenan los ojos (oclusión de las venas retinianas) (ver también en sección 4 “Problemas en los ojos (visión)”)
- el corazón bombea la sangre con menor eficiencia causando dificultad para respirar, cansancio extremo e inflamación en los tobillos y en las piernas (fallo cardíaco)
- perforación de la pared del estómago o de los intestinos
- inflamación de los intestinos (colitis)
- daño en los músculos que puede causar dolor muscular y daño en los riñones (rabdomiolisis).

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- latidos del corazón irregulares (bloqueo auriculoventricular)

Si experimenta cualquiera de estos efectos adversos, informe a su médico, farmacéutico o enfermero. También se debe comunicar cualquier otro efecto adverso que no aparezca en este prospecto.

Efectos adversos cuando Mekinist se toma junto con dabrafenib

Cuando Mekinist se toma junto con dabrafenib puede sentir cualquiera de los efectos adversos incluido antes, aunque su frecuencia puede cambiar (aumentar o disminuir)

También podrían aparecerle **nuevos efectos adversos debido a tomar dabrafenib** a la vez con Mekinist, que se incluyen a continuación.

Informe a su médico tan pronto como le sea posible si nota tanto que los síntomas aparecen por primera vez como si empeoran.

Lea el prospecto de dabrafenib para más detalles sobre los efectos adversos o que podrían aparecerle mientras toma este medicamento.

Los efectos adversos que pueden verse mientras tome Mekinist en combinación con dabrafenib son los siguientes:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- inflamación de la nariz y de la garganta
- disminución del apetito
- dolor de cabeza
- mareo
- tensión sanguínea elevada (hipertensión)
- sangrado en diferentes partes del cuerpo que puede ser leve o grave (hemorragia)
- tos
- dolor de estómago
- estreñimiento
- diarrea
- malestar general (náuseas), sensación de enfermedad (vómitos)
- erupción, piel seca, picor, enrojecimiento de la piel
- dolor en las articulaciones, dolor muscular o dolor en las manos o pies
- espasmos musculares
- falta de energía, sentirse débil
- escalofríos
- manos y pies hinchados (edema periférico)
- fiebre
- síntomas gripales

Efectos adversos muy frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- resultados anormales en sangre de las pruebas de hígado

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infección del sistema urinario
- efectos en la piel que incluyen infección de la piel (celulitis), inflamación de los folículos pilosos en la piel, alteraciones en las uñas, como cambios en el lecho de las uñas, dolor en las uñas, infección e inflamación de las cutículas, erupciones en la piel con ampollas de pus, cáncer de piel de células escamosas (un tipo de cáncer de piel), papiloma (un tipo de tumor que normalmente no es dañino), crecimiento de verrugas, aumento de la sensibilidad de la piel al sol (ver también en sección 4 “Cambios en la piel”)
- deshidratación (niveles bajos de agua o fluidos)
- visión borrosa, problemas de la vista, inflamación del ojo (uveítis)
- bombeo del corazón menos eficiente
- tensión sanguínea baja (hipotensión)
- hinchazón de los tejidos localizada
- respiración entrecortada
- sequedad de boca
- úlceras o dolor en la boca, inflamación de la mucosa
- problemas similares al acné
- engrosamiento de la capa externa de la piel (hiperqueratosis), parches de piel engrosada, con escamas o durezas (queratosis actínica), piel agrietada o con fisuras
- aumento de la sudoración, sudores nocturnos
- pérdida inusual de pelo o de volumen
- enrojecimiento, dolor en manos y pies
- inflamación de la capa de grasa bajo la piel (paniculitis)
- inflamación de la mucosa
- hinchazón de la cara
- problemas con los nervios que pueden producir dolor, pérdida de sensibilidad u hormigueo en las manos y los pies y/o debilidad muscular (neuropatía periférica)

Efectos adversos frecuentes que pueden aparecer en los análisis de sangre:

- niveles bajos de glóbulos blancos
- disminución de glóbulos rojos (anemia), plaquetas en sangre (células que ayudan a la sangre a coagular) y un tipo de células blancas (leucopenia)
- niveles bajos de sodio (hiponatremia) o fosfato (hipofosfatemia) en sangre
- aumento de los niveles de azúcar en sangre
- aumento de la creatinina fosfoquinasa, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, cerebro y músculo esquelético
- aumento de algunas sustancias (enzimas) producidas por el hígado

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- aparición de un nuevo cáncer de piel (melanoma)
- marcas en la piel
- reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- cambios en el ojo, como hinchazón debido al acumulación de líquido (coriorretinopatía), separación de la membrana sensible a la luz en la parte posterior del ojo (la retina) de sus capas de soporte (desprendimiento de retina) e hinchazón alrededor de los ojos
- ritmo cardíaco menor de lo normal y/o disminución del ritmo cardíaco
- inflamación del pulmón (neumonitis)
- inflamación del páncreas
- inflamación de los intestinos (colitis)
- fallo renal
- inflamación de los riñones
- enfermedad inflamatoria que afecta principalmente a la piel, los pulmones, los ojos y los nódulos linfáticos (sarcoidosis)
- latidos del corazón irregulares (bloqueo auriculoventricular)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- perforación de la pared del estómago o de los intestinos

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- inflamación del músculo del corazón (miocarditis) que puede producir dificultad para respirar, fiebre, palpitaciones y dolor en el pecho
- piel inflamada, escamosa (dermatitis exfoliativa)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Mekinist

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en el envase, después de la abreviatura CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

Mantener el envase perfectamente cerrado con el desecante en el interior (recipiente pequeño con forma cilíndrica).

Una vez abierto, el frasco se puede conservar durante 30 días a una temperatura por debajo de 30 °C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Mekinist

- El principio activo es trametinib. Cada comprimido recubierto con película contiene trametinib dimetil sulfóxido equivalente a 0,5 mg o 2 mg de trametinib.
- Los demás componentes son:
 - Comprimido: manitol (E421), celulosa microcristalina (E460), hipromelosa (E464), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E470b), laurilsulfato de sodio y sílice coloidal anhidra (E551).
 - Recubrimiento con película: hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), polietilenglicol, óxido de hierro amarillo (E172) (para los comprimidos de 0,5 mg), polisorbato 80 (E433) y óxido de hierro rojo (E172) (para los comprimidos de 2 mg).

Aspecto del producto y contenido del envase

Mekinist 0,5 mg: los comprimidos son recubiertos con película, de color amarillo, ovalados, biconvexos, marcados con el logo de la compañía en una de las caras y 'TT' en la cara opuesta.

Mekinist 2 mg: los comprimidos son recubiertos con película, de color rosa, redondos, biconvexos, marcados con el logo de la compañía en una de las caras y 'LL' en la cara opuesta.

Los comprimidos recubiertos con película se suministran en frascos de plástico blancos opacos con tapones de rosca de plástico. Un frasco contiene 7 o 30 comprimidos.

Los frascos incluyen un desecante de sílica gel en un pequeño contenedor de forma cilíndrica. El desecante se debe mantener dentro del frasco y no se debe ingerir.

Titular de la autorización de comercialización

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

Responsable de la fabricación

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526, Ljubljana
Eslovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Eslovenia

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Alemania

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3
09400, Aranda de Duero
Burgos
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD.
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para trametinib, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En base a los datos disponibles sobre el bloqueo auriculoventricular de los ensayos clínicos, la literatura, los informes espontáneos que incluyen en algunos casos una estrecha relación temporal, los casos positivos sin exposición y que existen reacciones adversas cardíacas conocidas listadas en la tabla de reacciones adversas de la ficha técnica de trametinib, el PRAC considera que una relación causal entre trametinib y el bloqueo auriculoventricular es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de producto de medicamentos que contienen trametinib debería modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para trametinib, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) trametinib no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.