

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mekinist 0,5 mg comprimidos recubiertos
Mekinist 2 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Mekinist 0,5 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene trametinib dimetil sulfóxido, equivalente a 0,5 mg de trametinib, excipientes c.s.p.

Mekinist 2 mg comprimidos recubiertos

Cada comprimido recubierto contiene trametinib dimetil sulfóxido, equivalente a 2 mg de trametinib, excipientes c.s.p.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto

Mekinist 0,5 mg comprimidos recubiertos

Los comprimidos recubiertos son de color amarillo, ovalado modificado, biconvexos, grabados con ‘GS’ en una de las caras y ‘TFC’ en la cara opuesta.

Mekinist 2 mg comprimidos recubiertos

Los comprimidos recubiertos son de color rosado, redondos, biconvexos, grabados con ‘GS’ en una de las caras y ‘HMJ’ 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 resecable o metastásico con mutación BRAF V600 (ver sección 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).

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 sólo se debe iniciar y supervisar por un médico especializado en el uso de medicamentos anticancerígenos.

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.

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 Tablas 1 y 2).

No se recomiendan modificaciones de la dosis en el caso de reacciones adversas de carcinoma de células escamosas cutáneas (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 basadas en el grado de cualquier Acontecimiento Adverso (AA)

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 permanentemente 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 acontecimientos adversos clínicos 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 re-escalado 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.

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 pirexia, 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) / Pneumonitis (principalmente relacionado con trametinib), podría ser necesario que sólo 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)

Pirexia

Cuando se utiliza trametinib junto con dabrafenib y la temperatura del paciente es $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, se debe consultar la Ficha Técnica de dabrafenib (sección 4.2.) para modificar la dosis de dabrafenib. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib.

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 positivo 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 en comparación 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 permanentemente. 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 permanentemente el tratamiento con trametinib.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Pneumonitis

En espera de tener una confirmación clínica, se debe retirar el tratamiento con trametinib en pacientes con sospechas de padecer EPI o pneumonitis, incluyendo pacientes que presenten síntomas pulmonares nuevos o progresivos y signos de tos, disnea, hipoxia, derrame pleural o infiltrados. Se debe suspender el tratamiento con trametinib en pacientes diagnosticados con EPI o pneumonitis 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 pneumonitis.

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 (ver sección 5.2). No existen datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y por lo tanto, no se ha podido determinar la posible necesidad de ajuste inicial de dosis. 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 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 de trametinib no se deben masticar ni machacar. Los comprimidos de trametinib 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 asociadas 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 irrecable 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.

Trametinib en combinación con dabrafenib en pacientes con metástasis en el cerebro

La seguridad y eficacia de la combinación de trametinib y dabrafenib no se ha evaluado en pacientes con melanoma BRAF v600 positivo con metástasis en el cerebro.

Nuevo cáncer

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

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).

Cáncer no cutáneo

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 utiliza 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 metástasis cerebrales o con niveles 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 cardiaco 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 este alterada. Los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, fallo cardiaco 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 cardiacos 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.

Cuando trametinib se utilice en combinación con dabrafenib y la temperatura del paciente es $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, por favor consulte la Ficha Técnica de dabrafenib (sección 4.2) para modificaciones de la dosis de dabrafenib. No es necesario modificar la dosis de trametinib cuando se toma en combinación con dabrafenib.

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)/Pneumonitis

En un estudio clínico fase III, el 2,4% (5/211) de los pacientes tratados con trametinib en monoterapia desarrolló EPI o pneumonitis, y los 5 pacientes necesitaron ser hospitalizados. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de EPI o pneumonitis 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 pneumonitis, incluyendo pacientes que presenten síntomas pulmonares nuevos o progresivos y signos de tos, disnea, hipoxia, derrame pleural o infiltrados. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con trametinib en pacientes diagnosticados con EPI o pneumonitis 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 iriociclitis.

Trametinib no está recomendado en pacientes con historial 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 un historial 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 permanentemente 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 25% de los pacientes de los estudios con trametinib y dabrafenib combinado, MEK115306 y MEK116513 (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 acontecimientos adversos hepáticos (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 de 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 secciones 4.2 y 5.2).

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, incluyendo antecedentes de diverticulitis, metástasis en el tracto gastrointestinal y uso concomitante de medicamentos con riesgo conocido de perforación gastrointestinal.

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.

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 sección 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 un método anticonceptivo altamente eficaz durante el tratamiento con trametinib y durante los 4 meses siguientes a la finalización del tratamiento.

Actualmente se desconoce si los anticonceptivos hormonales se ven afectados por el uso de trametinib. Para evitar el embarazo, se debe aconsejar a las pacientes femeninas que utilicen anticonceptivos hormonales que utilicen algún otro método adicional o alternativo durante el tratamiento y durante los 4 meses siguientes a la suspensión del tratamiento con trametinib.

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 o madres lactantes. 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. Se debe decidir si es necesario suspender la lactancia o suspender 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 ha de advertir 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 de 329 pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 tratados con 2 mg de trametinib una vez al día. 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 641 pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 y 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 2 estudios MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v), fase III aleatorizados y 82 recibieron tratamiento en combinación para CPNM con mutación BRAF V600 en el estudio BR113928, fase II no aleatorizado, multi-cohorte (ver sección 5.1).

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

Tabla de reacciones adversas

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 $< 1/1.000$

No conocida: (no se pueden estimar 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 comunicadas en la población de seguridad integrada de trametinib en monoterapia (n = 329)

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 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
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
		Hemorragia ^b
	Frecuentes	Linfoedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
		Disnea
	Frecuentes	Pneumonitis
	Poco frecuentes	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
		Náusea
		Vómitos
		Estreñimiento
		Dolor abdominal
		Boca seca
	Frecuentes	Estomatitis
	Poco frecuentes	Perforación gastrointestinal
	Colitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción
		Dermatitis acneiforme
		Piel seca
		Prurito
		Alopecia
	Frecuentes	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
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aspartato aminotransferasa elevada
	Frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada
		Fosfatasa alcalina en sangre elevada
		Creatina fosfoquinasa en sangre elevada

^a Se puede presentar con síntomas como fiebre, erupción, aumento de transaminasas hepáticas y alteraciones visuales.

^b Estos eventos incluyen, aunque no limitados a: epistaxis, hematoquecia, sangrado gingival, hematuria y hemorragia rectal, hemorroidal, gástrica, vaginal, conjuntival y hemorragia intracraneal y postoperatoria.

Tabla 5 Reacciones adversas comunicadas en la población de seguridad integrada de trametinib en combinación con dabrafenib (n = 641)

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia (todos los grados)	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones del tracto urinario
		Nasofaringitis
	Frecuentes	Celulitis
		Foliculitis
		Paroniquia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuentes	Erupción pustular
		Carcinoma de células escamosas ^a
		Papiloma ^b
	Poco frecuentes	Queratosis seborreica
		Nuevo melanoma primario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Acrocordón (marcas en la piel)
		Neutropenia
	Frecuentes	Anemia
		Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Leucopenia
		Hipersensibilidad ^c
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito
	Frecuentes	Deshidratación
		Hiponatremia
		Hipofosfatemia
		Hiper glucemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
		Mareo

Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa
		Alteraciones visuales
	Poco frecuentes	Coriorretinopatía
		Uveitis
		Desprendimiento de retina
Edema periorbital		
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Disminución de la fracción de eyección
	Poco frecuentes	Bradicardia
	No conocida	Miocarditis
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipertensión
		Hemorragia ^d
	Frecuentes	Hipotensión
		Linfoedema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos
	Frecuentes	Disnea Pneumonitis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Dolor abdominal
		Estreñimiento
		Diarrea
		Nausea
		Vómitos
	Frecuentes	Sequedad de boca
		Estomatitis
	Poco frecuentes	Pancreatitis
Perforación gastrointestinal		
Colitis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Piel seca
		Prurito
		Erupción
		Eritema
	Frecuentes	Dermatitis acneiforme
		Queratosis actínica
		Sudores nocturnos
		Hiperqueratosis
		Alopecia
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
		Lesiones de piel
		Hiperhidrosis
		Paniculitis
Fisuras de la piel		
Reacción de fotosensibilidad		

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia
		Mialgia
		Dolor en las extremidades
		Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Fallo renal
	Poco frecuentes	Nefritis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
		Escalofríos
		Astenia
		Edema periférico
	Frecuentes	Pirexia
		Inflamación de la mucosa
Síntomas gripales		
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Edema facial
		Alanina aminotransferasa elevada
	Frecuentes	Aspartato aminotransferasa elevada
		Fosfatasa alcalina en sangre elevada
		Gamma-glutamyltransferasa elevada
		Creatinina fosfoquinasa en sangre elevada
<p>^a cuCCE: CEE, CEE de la piel, CCE <i>in situ</i> (enfermedad de Bowen) y queratoacantoma</p> <p>^b Papiloma, papiloma de piel</p> <p>^c Incluye hipersensibilidad a medicamentos</p> <p>^d Sangrado de varios sitios, incluido hemorragia intracraneal y sangrado grave y mortal</p>		

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 Peruano de Farmacovigilancia.

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 el 1% (8/641) 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 8% (54/641) 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 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 acontecimientos adversos hepáticos. De los eventos hepáticos, los 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 eventos 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)/Pneumonitis

Los pacientes en tratamiento con trametinib o en combinación con dabrafenib pueden desarrollar EPI o pneumonitis. En espera de tener una confirmación clínica, se debe retirar el tratamiento con trametinib en pacientes con sospecha de padecer EPI o pneumonitis, incluyendo 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 pneumonitis relacionada con el tratamiento (ver 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 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 25% 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 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 acontecimientos adversos y acontecimientos adversos 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 acontecimientos adversos 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 = 641), 180 pacientes (28%) tenían ≥ 65 años y 50 pacientes (8%) tenían ≥ 75 años. En todos los estudios, la proporción de pacientes que experimentaron acontecimientos adversos fue similar para los < 65 años que 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 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 secciones 4.2 y 4.4).

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, código ATC: L01XE25

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 estudios 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 estudios 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 xenogénicos 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 diaria 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

En los estudios 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 (estadío IIIC) o metastásico (estadío 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 de deshidrogenasa (LDH) (>vs ≤ del límite superior normal) y por tipo de mutación BRAF (V600E vs V600K).

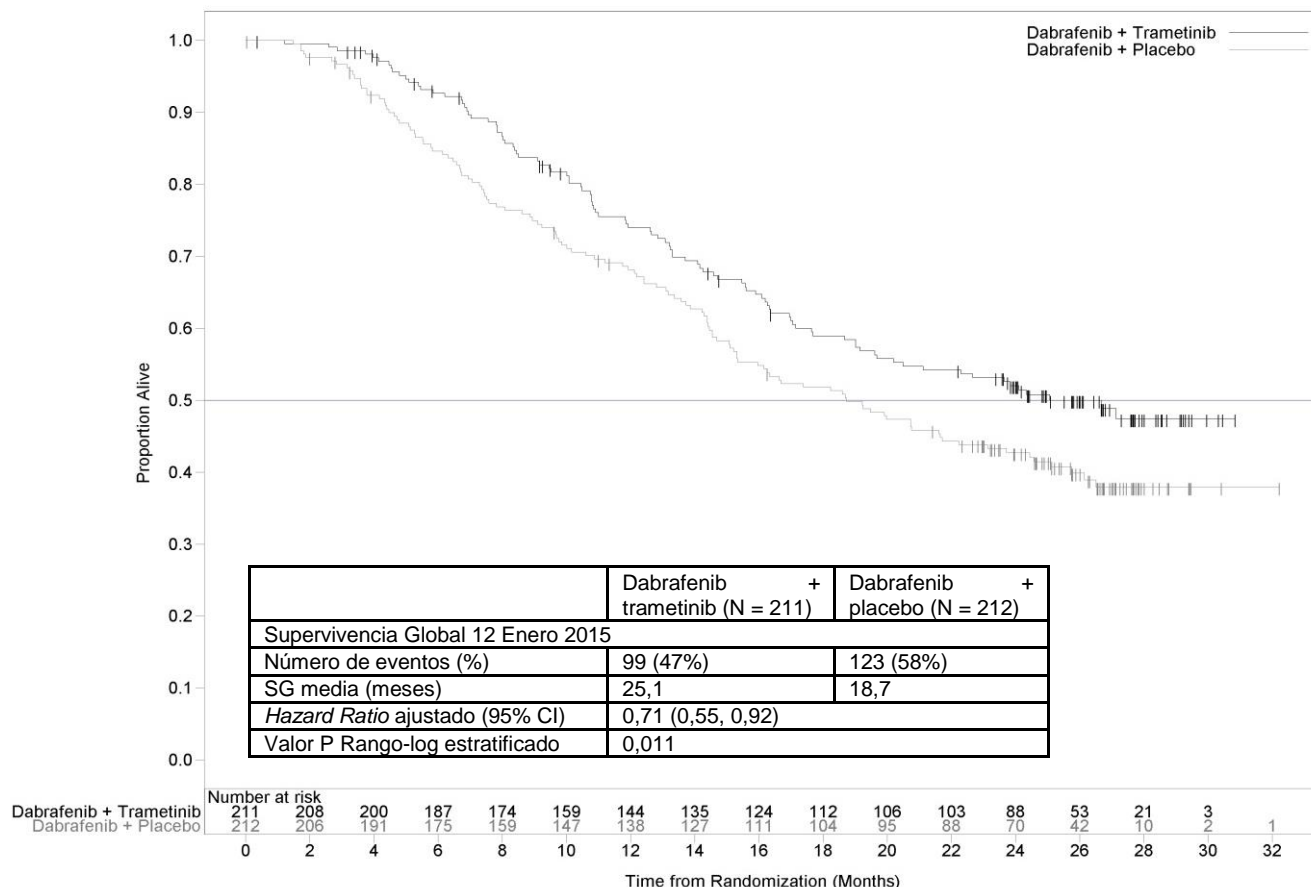
Se aleatorizaron 423 pacientes en una relación 1:1, N = 211, en el grupo de la combinación y N = 212 en el grupo de dabrafenib. La mayoría de los sujetos fueron de raza caucásica (>99%) y varones (53%), con una edad media de 56 años (28% fueron ≥65 años). La mayoría se encontraban en un estadío IVM1c (67%) de la enfermedad. Al inicio, la mayoría tenían un LDH ≤ del límite superior normal (65%), un estado de desarrollo 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.

El análisis final de la supervivencia global (a 12 de enero de 2015) demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SG con la combinación en comparación con dabrafenib en monoterapia (Figura 1). Se estima una mayor SG para el brazo de la combinación (74% al año y 51% a los 2 años) que en dabrafenib en monoterapia (68% y 42%, respectivamente).

El análisis de la supervivencia global actualizado (15 de febrero de 2016) demostró una mejora de la SG para la combinación en comparación con dabrafenib en monoterapia. La SG a los 3 años estimada para el

brazo de la combinación fue superior que para dabrafenib en monoterapia (44% frente a 32% respectivamente). La mediana de la SG para el brazo de la combinación fue de aproximadamente 8 meses más que la mediana de la SG para dabrafenib en monoterapia (26,7 meses frente 18,7 meses). Estos datos también han demostrado una reducción del riesgo de muerte (HR=0,75, 95% IC: 0,58, 0,96) que es congruente con el análisis principal de SG.

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



Se observaron mejorías estadísticamente significativas en la variable principal, SLP y en la secundaria, tasa de respuesta global (TRG). Se observó también una mayor duración de la respuesta (DdR) (Tabla 6)

Tabla 6 Resultados de eficacia del estudio MEK115306 (COMBI-d)

Objetivo	Dabrafenib + Trametinib (N = 211)	Dabrafenib + Placebo (N = 212)	Dabrafenib + Trametinib (N = 211)	Dabrafenib + Placebo (N = 212)
Fecha de corte de datos	26 Agosto 2013		12 Enero 2015	
SLP^a				
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
SLP mediana (meses) (95% IC)	9,3 (7,7, 11,1)	8,8 (5,9, 10,9)	11,0 (8,0, 13,9)	8,8 (5,9, 9,3)
HR (<i>Hazard Ratio</i>) (95% IC)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)	
valor P	0,035		<0,001	
TRG^b (95% IC)	67 (59,9, 73,0)	51 (44,5, 58,4)	69 (61,8,74,8)	53 (46,3, 60,2)
Diferencia TRG (95% IC)	15 ^e (5,9, 24,5)		15 ^e (6,0, 24,5)	
valor P	0,0015		0,0014	
DdR^c mediana (meses) (95% CI)	9,2 ^d (7,4, NA)	10,2 ^d (7,5, NA)	12,9 (9,4,19,5)	10,6 (9,1, 13,8)
a – Supervivencia libre de progresión (valorado por el investigador) b – Tasa de respuesta global (TRG) = Respuesta completa + Respuesta parcial c – Duración de la respuesta (DdR) d – Estaba en marcha en el momento de recogida de la mayoría de las respuestas evaluadas por el investigador (≥59%) e – diferencia de TRG calculada a partir de los resultados de TRG sin redondear NA = No alcanzado				

MEK116513 (COMBI-v):

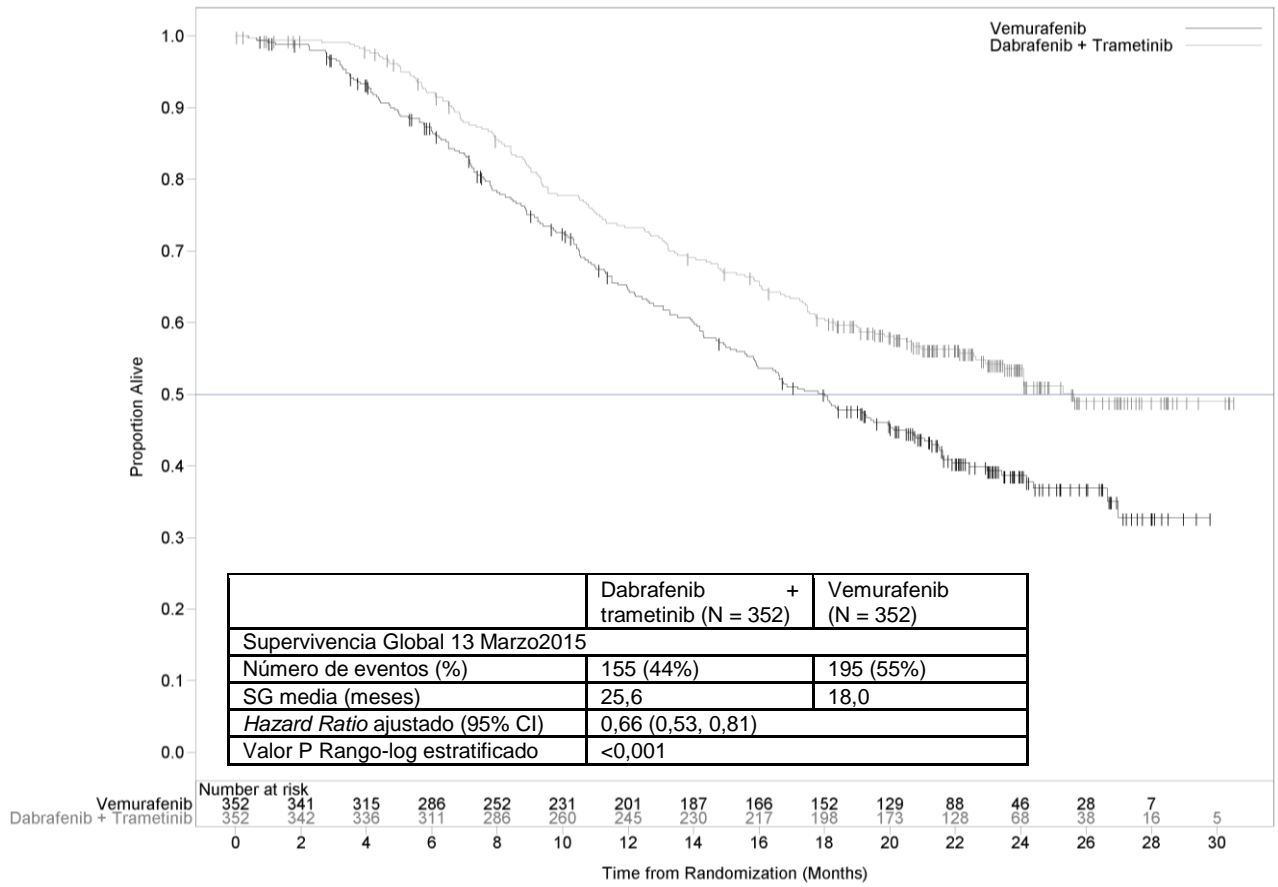
MEK116513 es un estudio abierto fase III, aleatorizado, que compara la combinación de dabrafenib y trametinib con vemurafenib en monoterapia en pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600. La variable primaria del estudio fue la SG con SLP, como variable secundaria. Los pacientes se clasificaron por niveles de lactato de 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 de desarrollo 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.

El análisis actualizado de SG (13 de marzo de 2015) demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SG en la combinación en comparación con vemurafenib en monoterapia (Figura 2). A 1 año, se estima una SG del 72% para el tratamiento de la combinación y de un 65% para vemurafenib.

Un análisis actualizado de SG (15 de julio de 2016) demostró una mejora de la supervivencia global para la combinación en comparación con vemurafenib en monoterapia. La SG estimada a 3 años fue 45% para la combinación y 31% para vemurafenib. La mediana de la SG para el brazo de la combinación fue de aproximadamente 8 meses más que la mediana de la SG para vemurafenib en monoterapia (26,1 meses frente a 17,8 meses). Estos datos también demostraron una reducción del riesgo de muerte (HR=0,68, 95% IC: 0,56, 0,83) que es congruente con el análisis principal de la SG.

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



Se observaron mejorías significativas en la variable secundaria SLP y en la TRG. Se observó también una mayor DdR (Tabla 7).

Tabla 7 Resultados de eficacia del estudio MEK116513 (COMBI-v)

Objetivo	Dabrafenib + Trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
SLP		
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)
SLP mediana (meses) (95% IC)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)
HR (Hazard Ratio) (95% IC)	0,56 (0,46, 0,69)	
valor P	<0,001	
TRG (95% IC)	226 (64) (59,1, 69,4)	180 (51) (46,1, 56,8)
Diferencia TRG (95% IC)	13 (5,7, 20,2)	
valor P	0,0005	
DdR^c mediana (meses) (95% IC)	13,8 (11,0, NR)	7,5 (7,3, 9,3)

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).

- *Trametinib en monoterapia*

Pacientes que no habían recibido un tratamiento previo

La eficacia y seguridad de trametinib en pacientes con melanoma 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 primaria 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 primaria de eficacia y en la población por

intención de tratar (ITT). A los pacientes del brazo 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 brazo 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 primaria 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 un historial 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 primaria de eficacia fueron consistentes con los obtenidos en la población por ITT, y por lo tanto, en la Tabla 8 sólo 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 8 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 <i>p</i>	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).

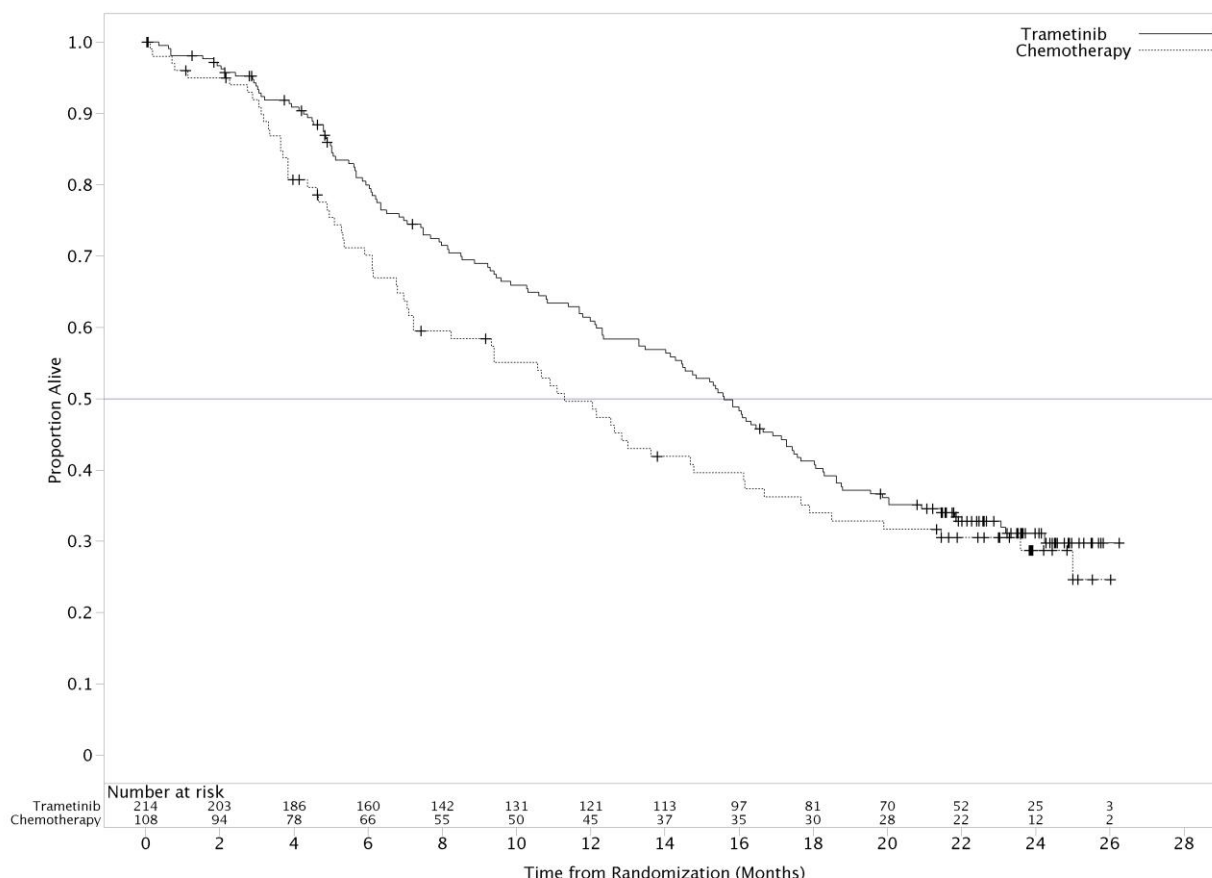
Se llevó a cabo un análisis adicional de SG en base a los datos de corte obtenidos el 20 de mayo de 2013. En la Tabla 9, en octubre de 2011, el 47% de los sujetos habían cruzado al tratamiento con trametinib, mientras en mayo de 2013, el 65% de los sujetos habían cruzado de tratamiento.

Tabla 9 Datos de Supervivencia procedentes del análisis primario y análisis post-hoc

Fechas de corte	de	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	de	Quimioterapia (N=108)	29 (27)	NA	0,54 (0,32; 0,92)	NA
		Trametinib (N=214)	35 (16)	NA		NA
20 de mayo de 2013	de	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)

NA=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 brazo, diseñado para evaluar la tasa de repuesta 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.

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 principal fue la TRG empleando los “Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos” (RECIST 1.1, por sus siglas en inglés) 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 de desarrollo 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.

Para la variable principal TRG evaluada por el investigador, la TRG 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. En la evaluación realizada por el investigador, la respuesta fue duradera con una mediana de DdR en la población previamente tratada de 9,8 meses (IC del 95%, 6,9, 16,0). En la población en primera línea, 68% de los pacientes no había sufrido progresión después de 9 meses. La mediana de DdR y la SLP aún no eran estimables (Tabla 10).

Tabla 10 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 del 95%)	Por investigador	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	38 (66,7%) (52,9, 78,6)
	Por CRI	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	36 (63,2%) (49,3, 75,6)
Mediana del DdR Meses (IC del 95%)	Por investigador	NE ² (8,3, NE)	9,8 (6,9, 16,0)
	Por CRI	NE (6,9, NE)	12,6 (5,8, NE)
Mediana SLP Meses (IC del 95%)	Por investigador	- ³	10,2 (6,9, 16,7)
	By CRI	- ³	8,6 (5,2, 16,8)
Mediana de SG Meses (IC del 95%)	-	24,6 (11,7, NE) ⁴	18,2 (14,3, NE)

¹ corte de datos: 8 de agosto de 2016
² NE: No Evaluable
³ Mediana de SLP no estimable actualmente
⁴ Frecuencia de acontecimientos para el cálculo de la SG fue de 28% por lo que el valor de la mediana definido necesita aún establecerse

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 los diferentes 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 ($C_{m\acute{a}x}$ y el AUC) fue proporcional a la dosis. Tras la administración de 2 mg una vez al día, la media geométrica de la $C_{m\acute{a}x}$, el $AUC_{(0-\tau)}$ 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, el 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 $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC respectivamente, en comparación con condiciones de ayuno (ver 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 esterasas 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 (≤19%). Menos de un 0,1% de la dosis excretada en orina fue recuperada como trametinib inalterado.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Un análisis farmacocinético poblacional indicó que una leve elevación de bilirrubina y/o de los niveles de AST (en base a la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]) no afectó de manera significativa al aclaramiento de trametinib administrado por vía oral. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Dado que el metabolismo y la excreción biliar son las principales rutas de eliminación de trametinib, la administración de trametinib se debe realizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 4.2).

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, Pgp 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 puede producirse 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).

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 hembras, 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 sub-clínicas 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 cardíaca, se observó una disminución de la frecuencia cardíaca, 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 (IC_{50} a 2,92 μ g/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 observó signos de toxicidad gastrointestinal y disminución de las células linfoides del timo a niveles inferiores que los perros con solo trametinib. Por lo contrario, se observaron misma toxicidad es que los estudios en monoterapia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Mekinist 0,5 mg comprimidos recubiertos

Núcleo del comprimido

Manitol

Celulosa microcristalina

Hipromelosa 2910

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

Laurilsulfato de sodio

Dióxido de silicio coloidal

Agua purificada*

*El agua se elimina durante el proceso

Película de recubrimiento del comprimido

Opadry amarillo 03B120006 contiene:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171, CI-77891)

Polietilenglicol (Macrogol)

Óxido de hierro amarillo (E172, CI-77492)

Mekinist 2 mg comprimidos recubiertos

Núcleo del comprimido

Manitol

Celulosa microcristalina

Hipromelosa 2910

Croscarmelosa sódica

Estearato de magnesio

Laurilsulfato de sodio

Dióxido de silicio coloidal

Agua purificada*

*El agua se elimina durante el proceso

Película de recubrimiento del comprimido

Opadry rosado YS-1-14762-A contiene:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171, CI-77891)

Polietilenglicol (Macrogol)

Polisorbato 80 (E433)

Óxido de hierro rojo (E172, CI-77491)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Frasco no abierto: 24 meses.

Frasco abierto: 30 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigerador (entre 2°C y 8°C)

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

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con tapa rosca de polipropileno. El frasco contiene un desecante.

Tamaño de los 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. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

20-Jul-2017

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza