



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-67108382-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-67108382-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MEKINIST / TRAMETINIB (COMO DIMETIL SULFOXIDO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRAMETINIB (COMO DIMETIL SULFOXIDO) 0,5 mg; aprobada por Certificado N° 57.872.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MEKINIST / TRAMETINIB (COMO DIMETIL SULFOXIDO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, TRAMETINIB (COMO DIMETIL SULFOXIDO) 0,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-46075145-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-46075415-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.872 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-67108382-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.11 09:34:40 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.11 09:34:42 -0300'



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

MEKINIST®

TRAMETINIB

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Mekinist® 0,5 mg contiene:

Trametinib (como dimetil sulfóxido de trametinib 0,5635 mg).....0,5 mg

Excipientes:

Manitol 95,47 mg; celulosa microcristalina 36,25 mg; hipromelosa 2910 7,25 mg; croscarmelosa
sódica 4,35 mg; laurilsulfato de sodio 0,017 mg; dióxido de silicio coloidal 0,010 mg; estearato
de magnesio 1,09 mg.

Cubierta: Opadry® amarillo 4,35 mg.

Cada comprimido recubierto de Mekinist® 2 mg contiene:

Trametinib (como dimetil sulfóxido de trametinib 2,254 mg).....2 mg

Excipientes:

Manitol 106,95 mg; celulosa microcristalina 41,25 mg; hipromelosa 2910 8,25 mg; croscarmelosa
sódica 4,95 mg; laurilsulfato de sodio 0,068 mg; dióxido de silicio coloidal 0,040 mg; estearato
de magnesio 1,24 mg

Cubierta: Opadry® rosa 4,95 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico. Código ATC: L01XE25.

INDICACIONES

Dabrafenib en combinación con trametinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) avanzado con mutación BRAF V600.

Mekinist® es un inhibidor de la kinasa indicado como agente único y en combinación con dabrafenib, para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico o no reseccable con mutaciones BRAF V600E o V600K.

Limitaciones de uso: Mekinist® en monoterapia no está indicado para el tratamiento de pacientes que han recibido con anterioridad un tratamiento con un inhibidor de la proteína BRAF (ver "Estudios clínicos").

Mekinist® en combinación con dabrafenib, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con mutaciones BRAF V600E o V600K y afectación de los ganglios linfáticos, después de la resección completa.

Mekinist® en combinación con Tafinlar® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides anaplásico (ATC) localmente avanzado o metastásico con mutación BRAF V600E y sin opciones de tratamiento locorregional satisfactorias.

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

AP0001r000

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Mekinist® Monoterapia - Melanoma, NSCLC y ATC

Trametinib (Mekinist®) es un inhibidor alostérico, reversible y altamente selectivo de la señal extracelular activada por mitógenos regulada por kinasa 1 (MEK1) y la activación de MEK2 y la actividad kinasa. Las proteínas MEK son componentes esenciales de la vía de las kinasa reguladas por señales extracelulares (ERK). En el melanoma y en otros tipos de cáncer, esta vía está activada a menudo por formas mutadas de *BRAF* que activan las MEK y estimulan el crecimiento de las células tumorales. El trametinib inhibe la actividad de la kinasa MEK, suprime el crecimiento de las líneas celulares de melanoma portadoras de la mutación *BRAF* V600, y las líneas celulares *In Vitro* de cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) y cáncer anaplásico de tiroides (ATC), además ha demostrado tener efectos antitumorales en modelos xenográficos de melanoma con mutación *BRAF* V600.

Mekinist® en combinación con Dabrafenib – Melanoma, NSCLC y ATC

Dabrafenib (Tafinlar®) es un inhibidor selectivo y potente de las kinasa *BRAF* (ambas, Wild type y las mutaciones V600) y kinasas *CRAF* wild type. Las mutaciones oncogénicas de *BRAF* conducen a la activación constitutiva de la vía *RAS/RAF/MEK/ERK* y a la estimulación del crecimiento de las células tumorales.

Debido a que la co-administración de Tafinlar® y Mekinist® resulta en la inhibición concomitante de dos kinasas de esta vía, *BRAF* y *MEK*, la combinación de ambos fármacos produce una inhibición simultánea y superior de la vía la de cada agente por separado. La combinación de trametinib y dabrafenib es de tipo sinérgica/aditiva *in vitro* en líneas celulares de melanoma, NSCLC y ATC que llevan la mutación *BRAF* V600 y retrasa la aparición de resistencia *in vivo* en los xenoinjertos de melanoma portadores de la mutación *BRAF* V600.

Farmacodinamia

Trametinib redujo la concentración de ERK fosforilada en líneas celulares de melanoma con mutación de *BRAF* V600 y en modelos de xenoinjerto de melanoma y NSCLC.

En pacientes con melanoma y mutación de *BRAF* y *NRAS*, la administración del trametinib provocó cambios dependientes de la dosis en los biomarcadores tumorales, incluida la inhibición de ERK fosforilada, la inhibición de Ki67 (un marcador de proliferación celular) e incrementos en p27 (un marcador de apoptosis). Tras la administración de dosis múltiples de 2 mg una vez al día, la media de las concentraciones de trametinib observada sobrepasa la concentración preclínica pretendida durante el intervalo de administración de 24 horas y, por lo tanto, proporciona una inhibición sostenida de la vía *MEK*.

Electrofisiología cardiaca

Estudio MEK111054

Inicialmente, el potencial de prolongación del intervalo QT con el trametinib se evaluó como parte del primer estudio en humanos, para determinar la relación entre el intervalo QTc, leído de forma no automatizada e independiente, y las concentraciones plasmáticas de trametinib mediante un modelo no lineal de efectos mixtos. Se dispuso de datos de 50 pacientes, con un total de 498 valores de QTc emparejados. Según el análisis del QTc en función de la concentración, el trametinib no mostró un potencial evidente para alterar el intervalo QTc. En el valor de la media

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

de la $C_{m\acute{a}x}$, observado con la dosis recomendada de 2 mg una vez al día, la mediana del incremento del QTc es 2,2 ms (IC 90%: 0,2, 4,0).

Para confirmar la falta de efecto en QTc, el potencial de prolongación QT de trametinib fue analizado en un dedicado, autónomo estudio de fase I en 35 pacientes (30 pacientes completaron el estudio) con tumores sólidos. Los pacientes recibieron 3 mg de placebo emparejado en el día 1 del estudio, seguido de una dosis de 2 mg una vez al día de trametinib y 2 comprimidos de 0,5 mg de placebo emparejado en los días de estudio 2 a 14. En el día 15 del estudio, todos los pacientes recibieron una dosis única de 3 mg de trametinib (dosis supraterapéutica). El estudio no mostró potencial de trametinib para alterar el intervalo QTcF luego de la administración repetida de dosis de 2 mg de trametinib, incluyendo la dosis supraterapéutica de 3 mg al día 15. A una dosis de 1,5 veces la dosis máxima recomendada, Mekinist® no prolonga el intervalo QT en un grado clínicamente relevante.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El trametinib se absorbe por vía oral, con una mediana del tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de 1,5 horas desde la administración de la dosis. La media de la biodisponibilidad absoluta de una dosis única de un comprimido de 2 mg es del 72% con respecto a una microdosis intravenosa (i.v.). Tras la administración de dosis múltiples, el aumento de la exposición ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC) fue proporcional a la dosis. Tras la administración de 2 mg al día, la media geométrica de la $C_{m\acute{a}x}$, el $ABC_{(0-\tau)}$ y la concentración previa a la dosis fue de 22,2 ng/ml, 370 ng*h/ml y 12,1 ng/ml, respectivamente, con una relación pico:valle baja (1,8). La variabilidad intersujeto fue baja (< 28%). La administración de una dosis única de trametinib con una comida hipercalórica y rica en grasas provocó una reducción del 70% y del 10% en la $C_{m\acute{a}x}$ y el ABC, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Distribución

La unión del trametinib a las proteínas plasmáticas es del 97,4%. El volumen de distribución del trametinib es de 1.060 L tras la administración de una microdosis i.v. de 5 microgramo.

Biotransformación/metabolismo

En estudios *in vitro* e *in vivo* se demostró que el trametinib se metaboliza principalmente por desacetilación, sola o en combinación con monooxigenación. El metabolito desacetilado se metaboliza adicionalmente por glucuronidación. La desacetilación está mediada por las carboxilesterasas 1b, 1c y 2 y quizá también por otras enzimas hidrolíticas de tipo carboxilesterasas.

Eliminación

Trametinib se acumula con la administración diaria repetida, con una media del cociente de acumulación de 6,0 tras una dosis diaria de 2 mg. La media de la semivida terminal es de 127 horas (5,3 días) después de la administración de una dosis única. El estado estacionario se había alcanzado ya el día 15. La depuración plasmática del trametinib i.v. es de 3,21 l/h.

Tras la administración de una dosis oral única de trametinib radiomarcado en solución, la recuperación total de la dosis después de un periodo de recogida de 10 días es baja (< 50%) debido a la prolongada semivida. Las sustancias derivadas de la droga se excretan predominantemente en las heces ($\geq 81\%$ de la radioactividad recuperada) y, en menor medida en la orina ($\leq 19\%$). Menos de 0,1% de la dosis excretada se recuperó en la orina.

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Aprobado

Evaluación *in vitro* de la potencial interacciones con otros medicamentos

Efectos de otros medicamentos sobre el trametinib

Los datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que no es probable que la farmacocinética de trametinib se vea afectada por otros fármacos. Trametinib se desacetila vía carboxilesterasas y posiblemente mediante otras enzimas hidrolíticas. Hay poca evidencia de los estudios clínicos de interacciones mediadas por carboxilesterasas. Las enzimas CYP juegan un papel menor en la eliminación de trametinib y el compuesto no es un sustrato de los siguientes transportadores: proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), Polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, OATP2B1, transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP) 2, y múltiples fármacos y la extrusión toxina proteica (MATE) 1. *In vitro*, el trametinib es un sustrato del transportador de salida P-glicoproteína (P-gp), pero es poco probable que se vea afectado significativamente por la inhibición de este transportador, debido a su alta permeabilidad por transporte pasivo y su elevada biodisponibilidad.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (menores de 18 años)

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

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

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

Género / Peso

Basándose en el análisis farmacocinético de la población, el sexo y el peso se encontraron que influyen en la depuración oral de trametinib. A pesar de que predice que las mujeres de menor tamaño tienen mayor exposición que los hombres de mayor tamaño, estas diferencias son poco probable que sea clínicamente relevante y no está justificado ningún ajuste de la dosis.

Raza / origen étnico

No hay datos suficientes para evaluar el potencial efecto de la raza en la farmacocinética de trametinib.

Insuficiencia renal

Es poco probable que la insuficiencia renal tenga un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética del trametinib debido a su baja excreción renal. La farmacocinética del trametinib se caracterizó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 223 pacientes con insuficiencia renal leve y en 35 pacientes con insuficiencia renal moderada que participaron en ensayos clínicos con Mekinist®. La insuficiencia renal leve y moderada no tuvo ningún efecto sobre la exposición al trametinib (< 6% en cada grupo). No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Insuficiencia hepática

La farmacocinética del trametinib se caracterizó mediante un análisis de farmacocinética poblacional en 64 pacientes con insuficiencia hepática leve (según la clasificación del National Cancer Institute estadounidense) que participaron en ensayos clínicos con Mekinist®. La IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

depuración del trametinib oral no difirió significativamente en estos pacientes, en comparación con pacientes con función hepática normal. No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Estudios clínicos

Melanoma no resecable o metastásico

Mekinist® en monoterapia

MEK114267 (Ensayo 1)

La eficacia y seguridad de Mekinist® en pacientes con melanoma no resecable o metastásico portador de mutaciones de *BRAF* (V600E y V600K) se evaluaron en un estudio sin enmascaramiento con distribución aleatoria. Este estudio requería que a todos los pacientes se les diagnosticara la mutación *BRAF* V600. La selección de pacientes incluyó un análisis centralizado de las mutaciones de *BRAF* (V600E y V600K) mediante un ensayo de detección de mutaciones de *BRAF* realizado en la muestra tumoral más reciente disponible.

Los pacientes ($N = 322$) que no habían recibido tratamiento previo o que habían recibido un tratamiento previo con quimioterapia por enfermedad metastásica (población por intención de tratar [IDT]) fueron distribuidos aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir 2 mg de Mekinist® una vez al día o quimioterapia (1000 mg/m² de dacarbazina cada 3 semanas o 175 mg/m² de paclitaxel cada 3 semanas). Todos los pacientes continuaron el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad, la muerte o la retirada del estudio.

El criterio principal de valoración del estudio fue evaluar la eficacia de Mekinist® en comparación con la quimioterapia en lo que respecta a la supervivencia libre de progresión (PFS), en pacientes con melanoma avanzado (no resecable o metastásico) con mutación *BRAF* V600E, sin antecedentes de metástasis cerebrales ($N = 273$), que se consideró la población primaria para determinar la eficacia. Los criterios secundarios de valoración fueron la PFS en la población IDT, la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DoR) en la población principal de análisis de la eficacia y la población IDT. Los pacientes del grupo con quimioterapia podían pasar a recibir tratamiento con Mekinist® tras la confirmación de progresión de la enfermedad por un comité independiente. Cincuenta y un (47%) pacientes del grupo con quimioterapia con progresión de la enfermedad confirmada pasaron al grupo de tratamiento con Mekinist®.

Las características iniciales de ambos grupos de tratamiento estaban equilibradas, tanto en la población principal de análisis de la eficacia como en la población IDT. En la población IDT, los pacientes eran en su mayoría hombres (54%) y todos ellos de raza blanca (100%). La mediana de edad fue de 54 años (el 22% tenía ≥ 65 años), la mayoría de los pacientes (64%) presentaba una puntuación de 0 en el estado funcional según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) y 11 pacientes (3%) tenían antecedentes de metástasis cerebrales. La mayoría de los pacientes (87%) de la población IDT presentaba la mutación *BRAF* V600E y el 12%, la mutación *BRAF* V600K. La mayor parte de los pacientes (66%) no había recibido quimioterapia anteriormente para el tratamiento de enfermedad avanzada o metastásica.

Los resultados de la eficacia en la población principal de análisis de la eficacia concordaron con los obtenidos en la población IDT, por lo que en la Tabla 1 y Figura 1 solo se presentan los datos de la eficacia en la población IDT.

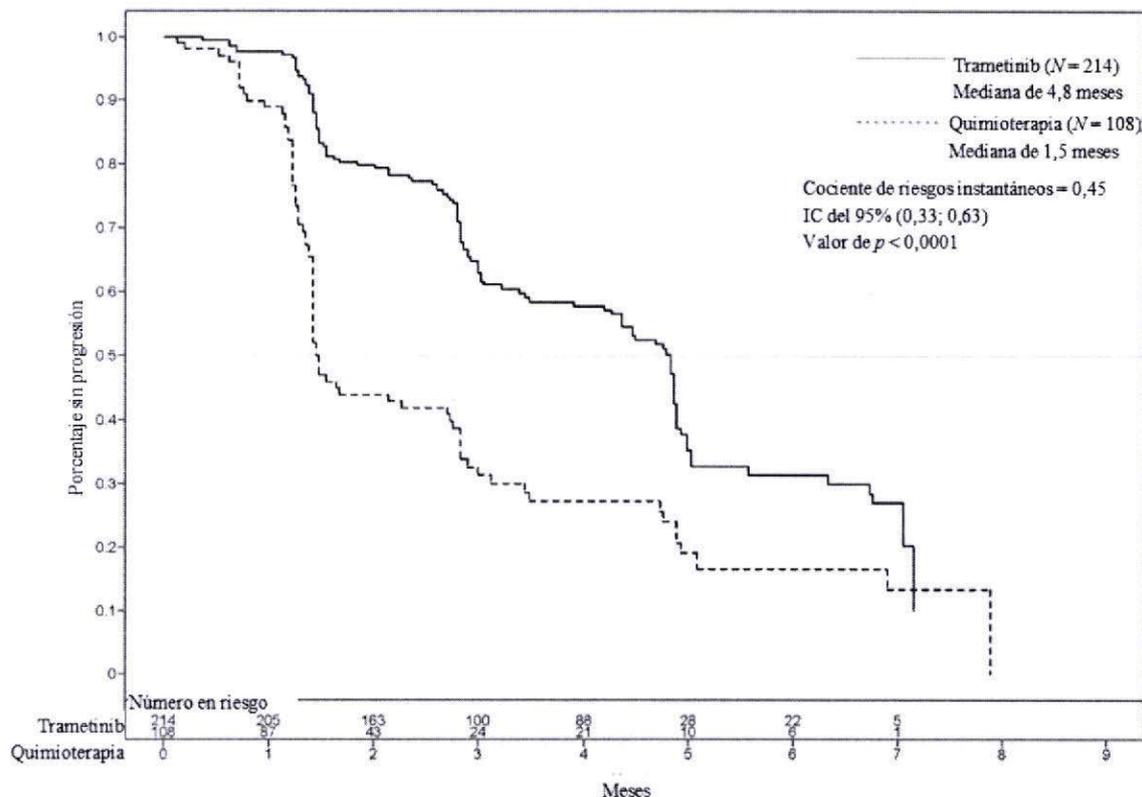
Tabla 1 MEK114267 - Resultados de la eficacia evaluada por el investigador (población IDT)

Criterio de valoración/Objetivos	Población por intención de tratamiento	
	Trametinib (N=214)	Quimioterapia ^a (N=108)
Sobrevida libre de progresión		
Mediana de la PFS (meses) (IC del 95%)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
Cociente de riesgos (IC del 95%) Probabilidad (<i>p</i>)	0.45 (0.33, 0.63) < 0,0001	
Sobrevida global		
Fallecidos, <i>n</i> (%)	35 (16)	29 (27)
Cociente de riesgos (IC del 95%) Probabilidad (<i>p</i>)	0.54 (0.32, 0.92) 0.0136	
Sobrevida a los 6 meses (%) (IC del 95%)	81 (73, 86)	67 (55, 77)
Tasa de respuesta global (%)	22	8

IC = intervalo de confianza; IDT = intención de tratar; PFS = sobrevida libre de progresión.

^a En el grupo de quimioterapia se incluyeron pacientes que recibieron 1000 mg/m² de dacarbazina (DTIC) cada 3 semanas o 175 mg/m² de paclitaxel cada 3 semanas.

Figura 1 MEK114267 - Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión evaluada por el investigador (población IDT)



El resultado de la PFS fue uniforme en el subgrupo de pacientes con melanoma con mutación V600K (HR = 0,50; [IC del 95%: 0,18, 1,35], *p* = 0,0788).

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

En un estudio de fase II con un solo grupo, Mekinist® no presentó actividad clínica en pacientes con progresión durante un tratamiento previo con un inhibidor de BRAF en una de las cohortes (ver "INDICACIONES").

Mekinist® en combinación con Tafinlar®

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

MEK115306 (COMBI-d; Ensayo 2)

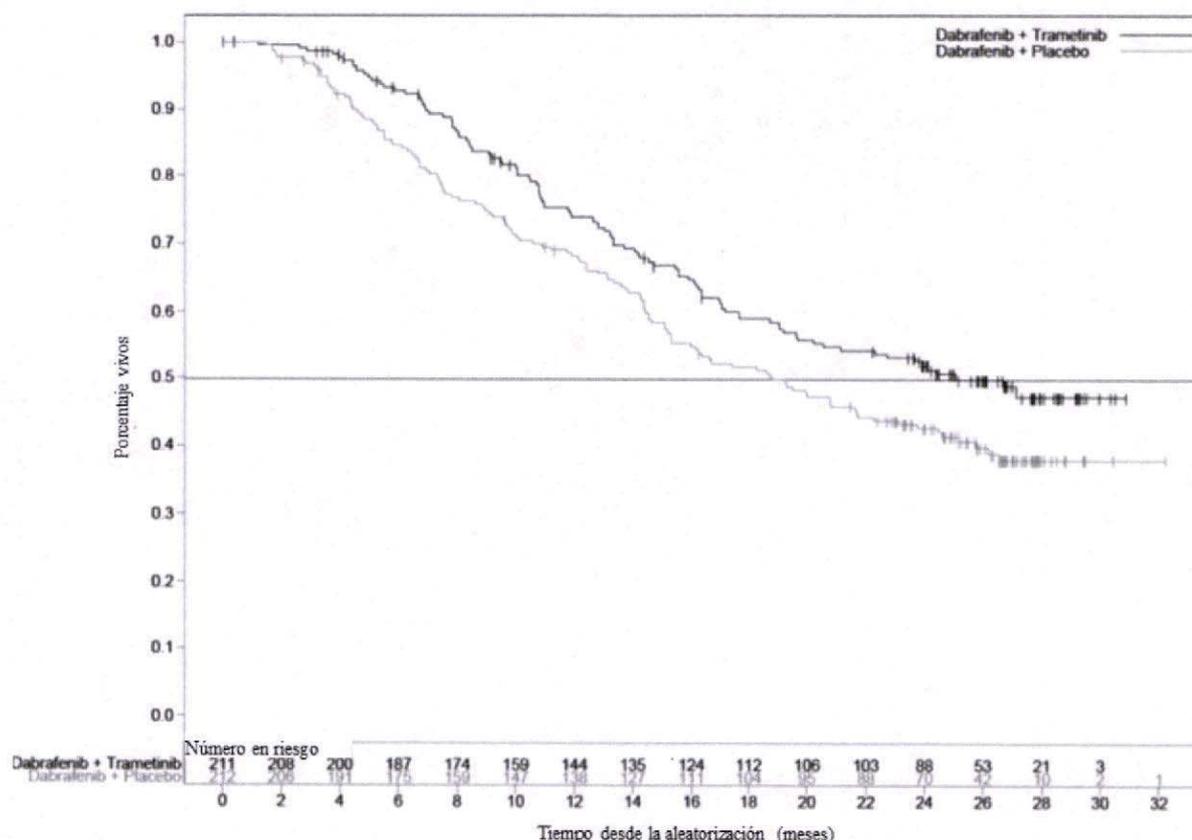
MEK115306 (COMBI-d) fue un estudio de fase III, con doble enmascaramiento y con distribución aleatoria que comparó la combinación de Mekinist® más Tafinlar® vs. Tafinlar® más un placebo como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma irreseccable (estadio IIIC) o metastásico (estadio IV) y mutación BRAF V600E/K. El criterio principal de valoración del estudio fue la sobrevida libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador, con un criterio secundario de valoración importante: la sobrevida global (SG). Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a \leq LSN) y mutación de BRAF (V600E frente a V600K).

Un total de 423 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en una proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (2 mg de Mekinist® una vez al día y 150 mg de Tafinlar® dos veces al día) (N = 211) o al grupo de dabrafenib en monoterapia (150 mg dos veces al día) (N = 212). Las características iniciales estaban equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. Los hombres constituían el 53% de los pacientes y la mediana de edad fue de 56 años; la mayoría de los pacientes tenía una puntuación de 0 en el estado funcional de la escala ECOG (72%) y enfermedad en estadio IVM1c (66%). La mayor parte de los pacientes presentaba mutación BRAF V600E (85%); el 15% restante, la mutación BRAF V600K.

En el momento del análisis final de la SG, se notificaron un total de 222 muertes (52,5%) (grupo de tratamiento combinado 99 muertes [47%] y Tafinlar® 123 muertes [58%]) en la población distribuida aleatoriamente (o IDT). La mediana del seguimiento durante el tratamiento del estudio fue de 20 meses en el grupo de tratamiento combinado y de 16 meses en el grupo de Tafinlar® en monoterapia. El estudio MEK115306 demostró que el riesgo de muerte se redujo de forma estadísticamente significativa, en un 29%, en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el grupo de Tafinlar® en monoterapia (HR = 0,71, IC del 95%: 0,55, 0,92; p = 0,011). La mediana de la SG fue de 25,1 meses en el grupo de tratamiento combinado y de 18,7 meses en el grupo de Tafinlar® en monoterapia. La SG estimada a los 12 (74%) y 24 (51,4%) meses en el grupo de tratamiento combinado también fue superior a la del grupo de Tafinlar® en monoterapia (67,6% y 42,1%, respectivamente).

Un seguimiento extendido reveló que las estimaciones de la sobrevida general a los 36 meses fueron de 44% para aquellos pacientes que recibieron Mekinist® en combinación con Tafinlar® y de 32% para aquellos pacientes que recibieron Tafinlar® en monoterapia.

Figura 2: COMBI-d Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global (población IDT)



Los resultados de la eficacia relativos a la PFS, la TRG y la duración de la respuesta se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de la eficacia evaluada por el investigador del estudio MEK115306 (COMBI-d) (fecha de corte de los datos del análisis primario y final):

Criterios de valoración	Análisis primario*		Análisis final*	
	Dabrafenib más trametinib N = 211	Dabrafenib N = 212	Dabrafenib más trametinib N = 211	Dabrafenib N = 212
PFS evaluada por el investigador				
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
Mediana, meses (IC del 95% ^a)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.0 (8.0, 13.9)	8.8 (5.9, 9.3)
Cociente de riesgos (IC del 95%)	0.75 (0.57, 0.99)		0.67 (0.53, 0.84)	
Probabilidad (p) (prueba del orden logarítmico)	0.035		< 0.001	
Tasa de respuesta global ^b (%) IC del 95%	N = 210 67	N = 210 51	N = 210 69 (61.8, 74.8)	N = 210 53

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

	(59.9, 73.0)	(44.5, 58.4)		(46.3, 60.2)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC ^c + RP ^c), %	15 ^d		15 ^d	
IC del 95% para la diferencia	5.9, 24.5		6.0, 24.5	
Probabilidad (p)	0.0014		0.0014	
Duración de la respuesta (meses)				
Mediana (IC del 95%)	9.2 ^e (7.4, NA)	10.2 ^e (7.5, NA)	12.9 (9.4, 19.5)	10.6 (9.1, 13.8)

*Fecha de corte de los datos para el análisis primario: 26 de agosto de 2013, Fecha de corte de los datos para el análisis final: 12 de enero de 2015

a- Intervalo de confianza

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

c- RC: Respuesta completa, RP: Respuesta parcial

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

e- En el momento de la notificación la mayoría ($\geq 59\%$) de las respuestas evaluadas por el investigador aún se mantenían

NA = no alcanzado

MEK116513 (COMBI-v)

El estudio MEK116513 fue un estudio de fase III, sin enmascaramiento, con distribución aleatoria y de dos grupos que evaluó el tratamiento combinado con Mekinist[®] y Tafinlar[®] en comparación con vemurafenib en monoterapia en el melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600. El criterio principal de valoración del estudio fue la sobrevida global. Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a \leq LSN) y mutación de BRAF (V600E frente a V600K).

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

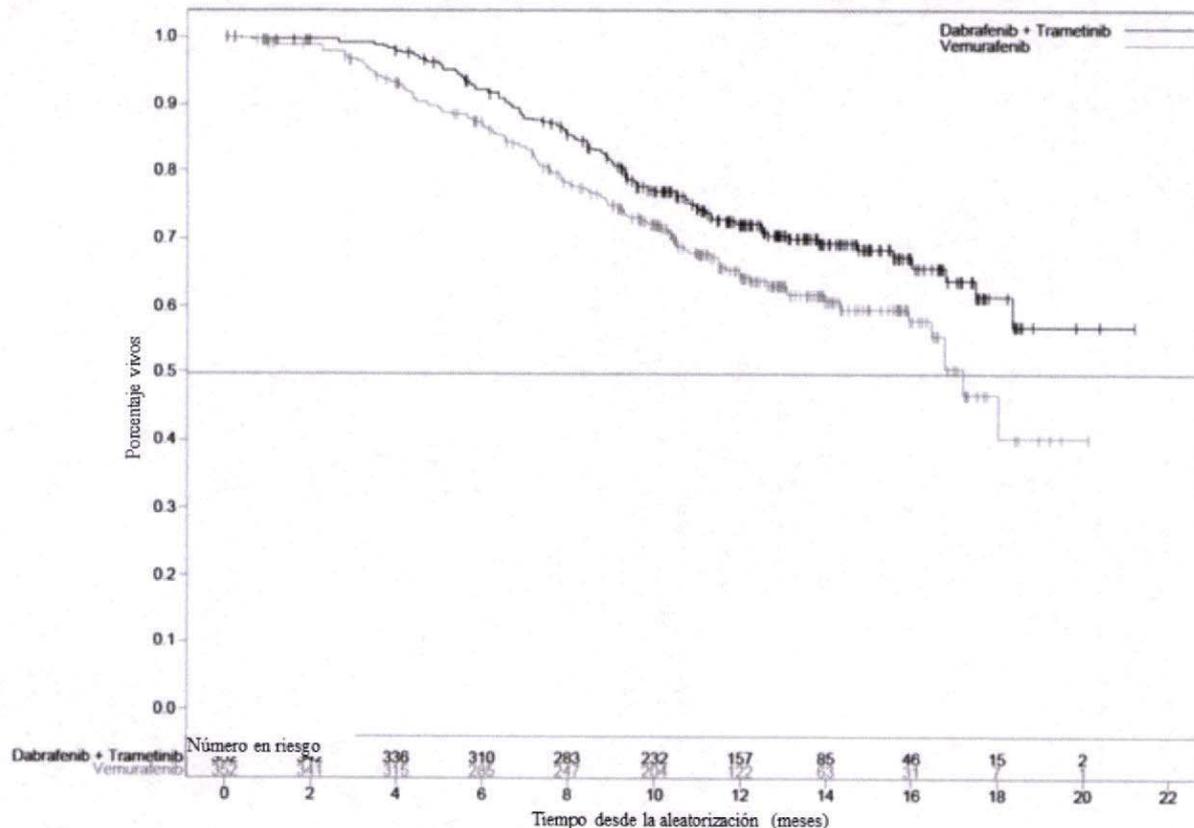
El análisis de la SG se realizó cuando se habían producido un total de 222 muertes (77% de los acontecimientos requeridos para el análisis final). El Comité de vigilancia de datos y seguridad (CVDS) recomendó detener el estudio, ya que los resultados de la SG sobrepasaron el límite de eficacia preespecificado. Por ello, el resumen intermedio de la SG se consideró el análisis final comparativo de la SG.

El análisis de la SG del estudio MEK116513 se basó en 222 muertes (32%) (grupo combinado 100 muertes [28%] y vemurafenib 122 muertes [35%]). La mediana del seguimiento durante el tratamiento del estudio fue de 11 meses en el grupo de tratamiento combinado y de 9 meses en el grupo de vemurafenib. El estudio MEK116513 demostró que el riesgo de muerte se redujo de forma estadísticamente significativa, en un 31%, en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el grupo de vemurafenib (HR = 0,69, IC del 95%: 0,53, 0,89; p = 0,005). La mediana de la SG no se había alcanzado aún en el grupo de tratamiento combinado y fue de 17,2 meses en el grupo de vemurafenib en monoterapia.

Un seguimiento extendido reveló que las estimaciones de la sobrevida general a los 36 meses fueron de 45% para aquellos pacientes que recibieron Mekinist[®] en combinación con Tafinlar[®] y en 31% para aquellos pacientes que recibieron vemurafenib en monoterapia.

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Figura 3: COMBI-v Curvas de la sobrevida global de Kaplan-Meier (población IDT)



Los resultados de los criterios de valoración de la PFS, la TRG y la duración de la respuesta se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados de la eficacia evaluada por el investigador del estudio MEK116513 (COMBI-v)

Criterio de valoración	Dabrafenib + Trametinib (N = 352)	Vemurafenib (N = 352)
PFS evaluada por el investigador		
Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)	166 (47)	217 (62)
Mediana, meses (IC del 95%)	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)
Cociente de riesgos (IC del 95%)	0.56 (0.46, 0.69)	
Probabilidad (p)	< 0.001	
Tasa de respuesta global n (%) IC del 95%	226 (64) (59.1, 69.4)	180 (51) (46.1, 56.8)
Diferencia en la tasa de respuesta (RC + RP), % (IC del 95% para la diferencia)	13 (5.7, 20.2)	
Probabilidad (p)	0.0005	
Duración de la respuesta (meses)		
Mediana (IC del 95%)	13.8 (11.0, NA)	7.5 (7.3, 9.3)

NA = no alcanzado; PFS = sobrevida libre de progresión

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

BRF117277/DRB436B2204 (COMBI-MB)- Melanoma metastásico en pacientes con metástasis cerebral.

Se estudió la eficacia y seguridad de Mekinist® en combinación con Tafinlar® en pacientes con melanoma portadores de la mutación BRAF, el cual ha hecho metástasis en el cerebro, en un estudio no-aleatorizado, abierto, multicéntrico de Fase II (estudio COMBI-MB).

Un total de 125 pacientes fueron enrolados en cuatro cohortes:

- Cohorte A: pacientes con melanoma con la mutación BRAFV600E, con metástasis cerebral asintomática sin una terapia local previa dirigida al cerebro y una puntuación de 0 o 1 en el estado funcional de la escala ECOG.
- Cohorte B: pacientes con melanoma con la mutación BRAFV600E, con metástasis cerebral asintomática, con una terapia local previa dirigida al cerebro y una puntuación de 0 o 1 en el estado funcional de la escala ECOG.
- Cohorte C: pacientes con melanoma con la mutación BRAFV600D/K/R, con o sin una terapia local previa dirigida al cerebro y una puntuación de 0 o 1 en el estado funcional de la escala ECOG.
- Cohorte D: pacientes con melanoma con la mutación BRAFV600D/E/K/R, con metástasis cerebral con o sin una terapia local previa dirigida al cerebro y una puntuación de 0, 1 o 2 en el estado funcional de la escala ECOG.

El objetivo final primario del estudio fue la respuesta intracraneal en la Cohorte A, definido como el porcentaje de pacientes con una respuesta intracraneal confirmada evaluada por el investigador, utilizando los criterios de evaluación de respuesta modificados en tumores sólidos (RECIST) VERSION 1.1. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 4. Los objetivos finales secundarios fueron la duración de la respuesta intracraneal, TRG, PFS y SG. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 5.

Tabla 4 COMBI-MB- Datos de eficacia por evaluación del investigador

Punto final/ evaluación	Población de todos los pacientes tratados			
	Cohorte A N=76	Cohorte B N=16	Cohorte C N=16	Cohorte D N=17
Tasa de respuesta intracraneal, % (IC del 95%)	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	59% (32.9, 81.6)
Mediana de la duración de la respuesta intracraneal, en meses (IC del 95%)	6.5 (4.9, 8.6)	7.3 (3.6, 12.6)	8.3 (1.3, 15.0)	4.5 (2.8, 5.9)
TRG, % (IC del 95%)	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	65% (38.3, 85.8)
Mediana de la PFS, en meses (IC del 95%)	5.7 (5.3, 7.3)	7.2 (4.7, 14.6)	3.7 (1.7, 6.5)	5.5 (3.7, 11.6)

IE-2018-07769554-APN-DGA#ANMAT

Mediana de la SG, en meses (IC del 95%)				
Mediana, en meses	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: No Reportado

*Tratamiento adyuvante del melanoma*Estudio BRF115532 / CDRB436F2301 (COMBI-AD)

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

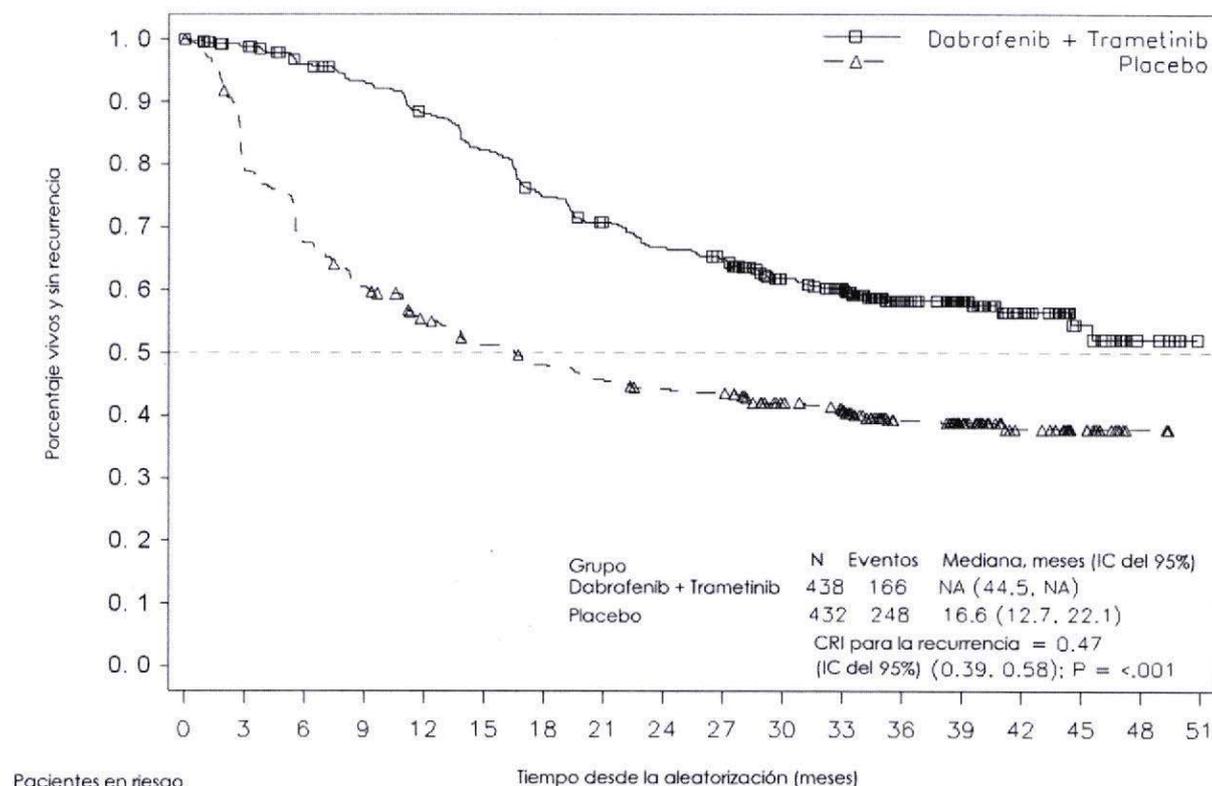
Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 1:1 para recibir el tratamiento combinado con dabrafenib y trametinib (2 mg de Mekinist® una vez al día y 150 mg de Tafinlar® dos veces al día) o dos placebos durante un período de 12 meses. La inclusión en el estudio requirió la resección completa del melanoma con linfadenectomía completa en el lapso de las 12 semanas previas a la aleatorización. No se permitió ningún tratamiento antineoplásico sistémico previo, incluida la radioterapia. Los pacientes con antecedentes de neoplasia maligna podían ser elegibles si habían transcurrido por lo menos 5 años libres de enfermedad. Los pacientes que tenían neoplasias malignas con mutaciones activadoras de RAS confirmadas no fueron elegibles. Los pacientes fueron estratificados según el estado de la mutación BRAF (V600E o V600K) y el estadio de la enfermedad antes de la cirugía (por subestadio del estadio III, indicativos de diferentes grados de afectación ganglionar y tamaño del tumor primario y ulceración). El criterio de valoración principal fue la sobrevida sin recurrencia (SSR) evaluada por el investigador, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recurrencia o muerte por cualquier causa. Cada 3 meses se realizó una evaluación radiológica del tumor durante los primeros dos años, y posteriormente cada 6 meses, hasta la presentación de la primera recurrencia. Los criterios de valoración secundarios incluyen la sobrevida global (SG; criterio de valoración secundario principal) y la sobrevida sin metástasis a distancia (SSMD).

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

Los resultados del análisis primario de la SSR se presentan en la Figura 4 y en la Tabla 5. El estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa para el criterio de valoración principal de SSR entre los grupos de tratamiento, con una estimación de reducción del riesgo de 53% en el grupo de combinación de dabrafenib y trametinib, en comparación con el grupo de placebo (cociente de riesgos = 0,47; IC del 95%: 0,39-0,58; $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Los resultados fueron concordantes entre los subgrupos, incluidos los factores de estratificación para el estadio de la enfermedad y el tipo de mutación BRAF V600. La mediana de la SSR fue de 16,6 meses para el grupo de placebo, y no se ha alcanzado todavía en el grupo de tratamiento combinado.

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Figura 4 COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier de la sobrevida sin recurrencia (población IDT)



Pacientes en riesgo	Tiempo desde la aleatorización (meses)																	
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51
Dabrafenib + Trametinib	438	411	392	377	355	330	299	279	263	253	202	187	116	83	52	23	7	0
Placebo	432	335	280	250	219	199	185	176	168	166	141	132	87	62	33	16	3	0

Tabla 5 COMBI-AD - Resultados de la sobrevida sin recurrencia

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

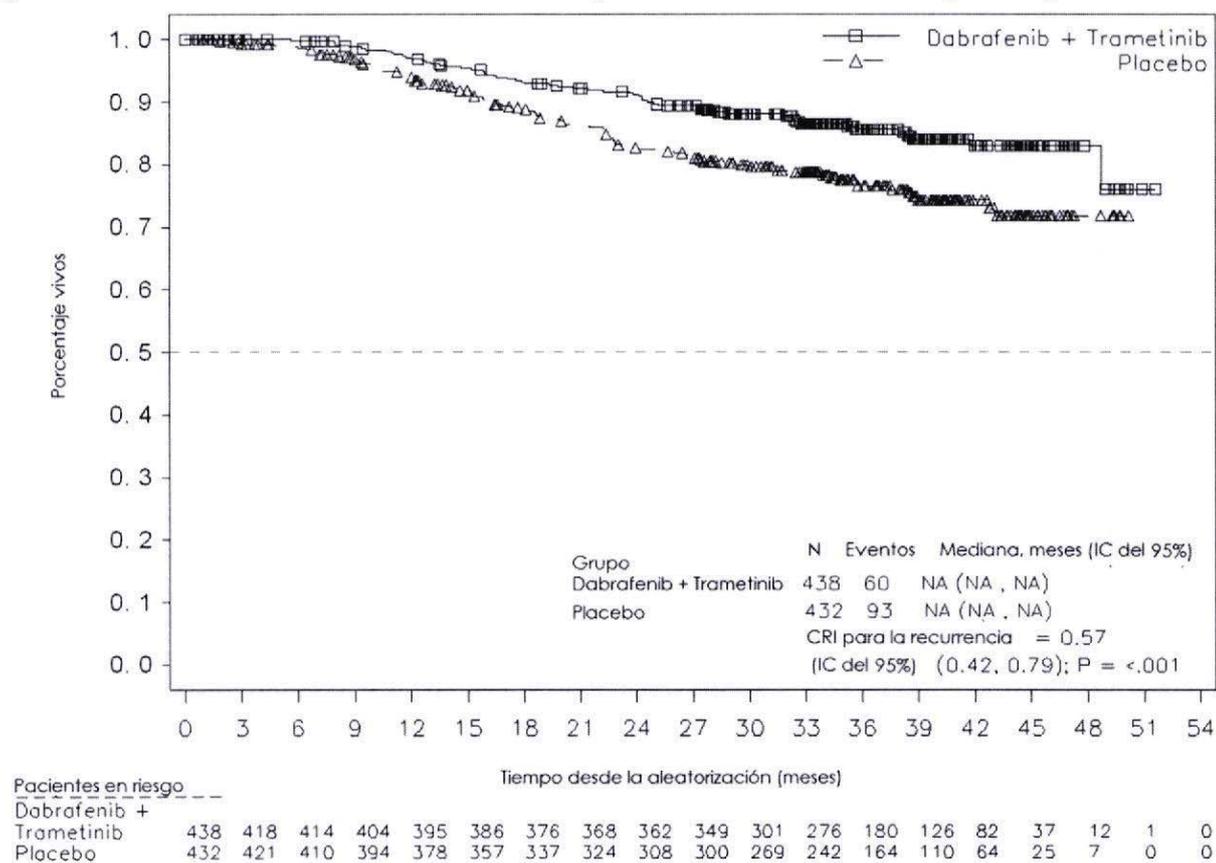
[1] El cociente de riesgos se obtiene con el modelo de Pike estratificado.
[2] El valor de p se obtiene con la prueba del orden logarítmico bilateral con estratificación (los factores de estratificación fueron el estadio de la enfermedad [IIIA frente a IIIB frente a IIIC] y el tipo de mutación BRAF V600 [V600E frente a V600K])
NE = no estimable

En función de 153 eventos (60 [14%] en el grupo de tratamiento combinado y 93 [22%] en el grupo de placebo), correspondientes a una fracción de información del 26% del número objetivo total de 597 eventos de SG, el cociente de riesgos estimado para la SG fue de 0,57 (IC del 95%, 0,42-0,79; p = 0,0006). Estos resultados no alcanzaron el límite preespecificado para obtener

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

significación estadística en este primer análisis provisional de la SG (cociente de riesgos = 0,50; $p = 0,000019$). Las estimaciones de sobrevida al transcurrir 1 y 2 años de la aleatorización fueron 97% y 91% en el grupo de tratamiento combinado y 94% y 83% en el grupo de placebo, respectivamente. Las curvas de Kaplan-Meier para este análisis provisional de la SG se presentan en la Figura 5.

Figura 5 COMBI-AD - Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global (población IDT)



NSCLC avanzado

Estudio E2201 (BRF113928)

La eficacia y seguridad del tratamiento combinado de Mekinist® con Tafinlar® se evaluaron en un estudio multicéntrico de fase II de tres cohortes, no aleatorizado y sin enmascaramiento, realizado en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) en estadio IV con mutación BRAF V600E.

El criterio de valoración principal fue la Tasa de Respuesta Global (TRG) evaluada por el investigador basándose en los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST 1.1, evaluada por el investigador). Los criterios secundarios de valoración fueron la duración de la respuesta (DoR), la sobrevida libre de progresión (PFS), la SG, la seguridad y la farmacocinética poblacional. La TRG, la duración de la respuesta y la PFS fueron también valoradas por un comité de evaluación independiente a modo de análisis de sensibilidad.

Las cohortes se incorporaron al estudio secuencialmente:

- Cohorte A: monoterapia (150 mg de Tafinlar® dos veces al día), 84 pacientes incorporados. De ellos, 78 habían recibido un tratamiento sistémico anterior para enfermedad metastásica (ver la información relativa a la prescripción de Tafinlar® sobre los resultados de la Cohorte A).

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

- Cohorte B (n=57): tratamiento combinado (150 mg de Tafinlar® dos veces al día y 2 mg de Mekinist® una vez al día), 59 pacientes incorporados. De ellos, 57 habían recibido anteriormente tratamientos sistémicos de primera, segunda y hasta tercera línea para enfermedad metastásica. Los otros 2 no habían recibido ningún tratamiento sistémico previo y fueron incluidos en el análisis para pacientes enrolados en el Cohorte C.
- Cohorte C (n=36): tratamiento combinado (150 mg de Tafinlar® dos veces al día y 2 mg de Mekinist® una vez al día): 34 pacientes enrolados (nota: los dos pacientes de la cohorte B que no tuvieron ninguna terapia sistémica previa fueron incluidos en el análisis para pacientes enrolados en Cohorte C para un total de 36 pacientes). Todos los pacientes recibieron la medicación del estudio como tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica.

Del total de 93 pacientes de las cohortes B y C que recibieron el tratamiento combinado, la mayoría eran Caucásicos (n=79, 85%). Hubo un porcentaje similar de mujeres y varones (54% frente a 46%). La mediana de edad fue de 64 años en los pacientes que habían recibido al menos una terapia previa, y 68 años en los pacientes que no había recibido un tratamiento previo para su enfermedad avanzada. La mayoría de los pacientes (n= 87, 94%) enrolados en las cohortes de terapia de combinación tenían una puntuación de 0 o 1 en la escala ECOG. Había 26 pacientes (28%) que nunca habían fumado. En 91 pacientes (97,8%), la histología era no escamoso. De los pacientes ya tratados anteriormente, 38 (67%) habían recibido únicamente un tratamiento antitumoral sistémico de primera línea para enfermedad metastásica.

En cuanto al criterio principal de valoración, esto es, la TRG evaluada por el investigador fue 61.1% (95% IC, 43.5,76.9) en la población de primera línea y 66.7% entre los pacientes previamente tratados (IC del 95%: 52.9; 78,6). Estos resultados son estadísticamente significativos a la hora de rechazar la hipótesis de nulidad de que la TRG con la combinación de Tafinlar® y Mekinist® en este grupo de pacientes con NSCLC no era superior al 30%.

Los resultados de TRG valorados por el comité independiente de evaluación concordaron con la evaluación del investigador (Tabla 5).

La respuesta fue duradera con una mediana de DoR en la población previamente tratada que alcanzó los 9.8 meses (95% IC,6.9,16.0) según la evaluación del investigador. Para la población de primera línea, la mediana de DoR y PFS todavía no pudo ser estimada (Tabla 6) y 68% de los pacientes con respuestas confirmadas estaban aún en seguimiento para la evaluación de duración de la respuesta.

Tabla 6 Resultados de eficacia en pacientes con NSCLC metastásico con mutación BRAFV600E

Criterio de valoración	Análisis	Combinación Primera línea	Combinación Segunda línea
		N=36 ¹	N=57 ¹
Tasa de respuesta confirmada, n (%) (IC del 95%)	Por el investigador	22 (61, 1%) (43,5; 76,9)	38 (66, 7%) (52,9; 78,6)
	Por el comité de evaluación independiente	22 (61, 1%) (43,5; 76,9)	36 (63, 2%) (49,3; 75,6)
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	Por el investigador	NE ² (8,3; NE)	9,8 (6,9; 16,0)
	Por el comité de evaluación independiente	NE (6,9; NE)	12,6 (5,8; NE)

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Criterio de valoración	Análisis	Combinación Primera línea	Combinación Segunda línea
Mediana de la PFS, meses (IC del 95%)	Por el investigador	NE (7,0; NE)	10,2 (6,9; 16,7)
	Por el comité de evaluación independiente	NE (7,0; NE)	8,6 (5,2; 16,8)
Mediana de la SG, meses (IC del 95%)	-	24,6 (11,7; NE) ³	18,2 (14,3; NE)

¹ Fecha de corte de los datos: 8 de agosto de 2016.
² NE: No evaluable.
³ La tasa de eventos para el cálculo de la sobrevida global fue del 28% y, por consiguiente, el valor definido de la mediana aún no se considera definitivo.

Cáncer de tiroides anaplásico localmente avanzado o metastásico

Estudio BRF117019/ CDRB436X2201

La seguridad y eficacia de Mekinist® y Tafinlar® se evaluó en un estudio multicéntrico de fase II de nueve cohortes, no aleatorizado y sin enmascaramiento, realizado en pacientes con cánceres infrecuentes con la mutación BRAF V600E, incluyendo cáncer de tiroides anaplásico localmente avanzado o metastásico.

El estudio tenía análisis interinos preespecificados que se realizaron aproximadamente cada 12 semanas. El objetivo primario fue la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por el investigador utilizando los "Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos" (RECIST 1.1 evaluado por el investigador). Los objetivos secundarios incluyeron la duración de la respuesta (DoR), la sobrevida libre de progresión (PFS), la sobrevida global (SG) y la seguridad. TRG, DoR y PFS también fueron evaluados por un comité de evaluación independiente.

En el estudio de cohorte de ATC, los pacientes recibieron 2 mg de Mekinist® una vez al día y 150 mg de Tafinlar® dos veces al día. En el momento del análisis de eficacia, el estudio de cohorte tenía 26 pacientes enrolados, de los cuales 23 pacientes eran evaluables para la respuesta. Hubo 20 pacientes con ATC que tuvieron un seguimiento mínimo de 6 meses después de la primera evaluación inicial programada, o discontinuaron el tratamiento antes de que esta se realizara.

Entre los 26 pacientes enrolados, 13 (50%) eran caucásicos y 12 (46%) asiáticos. La proporción de mujeres a hombres fue de 1: 1. La mediana de edad fue de 70 años. Todos los pacientes (n = 26, 100%) presentaron una puntuación de 0 o 1 según la escala ECOG. Catorce pacientes (54%) tenían antecedentes de cáncer diferenciado de tiroides. Los tratamientos previos contra el cáncer incluyeron cirugía (n = 24, 92%), radioterapia de haz externo (n = 21, 81%) y terapia sistémica (n = 14, 54%) para ATC. Las pruebas de laboratorio central confirmaron la mutación BRAF V600E en 23 pacientes (88%).

Para el objetivo primario, la TRG evaluada por el investigador fue del 70% (IC del 95%: 47.1-86.8) en la cohorte de ATC. Los resultados de TRG evaluados por un comité de evaluación independiente y por evaluación del investigador fueron consistentes (Tabla 7).

En el estudio de cohorte de ATC, las respuestas fueron duraderas con una DoR media de 12.1 meses (IC del 95%: 3.3, NE) y una media de PFS de 13.8 meses (IC 95%: 4.7, NE).

Para sujetos con ATC, la SG media no fue alcanzada al momento del corte de datos. La estimación de Kaplan-Meier de la sobrevida global a los 12 meses fue del 63,8 % (IC del 95%: 36,3-82,0).

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Tabla 7 Resultados de eficacia en pacientes con ATC con mutación BRAFV600E

Criterio de valoración	Análisis ¹	N=23 ²
Tasa de respuesta confirmada, n (%) (IC del 95%)	Por el investigador	16 (70%) (47,1; 86,8)
	Por el comité de evaluación independiente	14 (61%) (38,5; 80,3)
Mediana de la duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	Por el investigador	12,1 (3,3; NE ³)
	Por el comité de evaluación independiente	12 (3,7; NE)
Mediana de la SLP, meses (IC del 95%)	Por el investigador	13,8 (4,7; NE)
	Por el comité de evaluación independiente	10,8 (4,7; 20,1)
Mediana de la SG, meses (IC del 95%)	-	NE (8,0; NE)

¹ Fecha de corte de los datos: 24 de mayo de 2017
² 23 de 26 pacientes en la cohorte de ATC fueron evaluables para la respuesta
³ NE: No Estimable

Datos preclínicos

Farmacología en animales y toxicidad de dosis repetidas

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

El trametinib fue fototóxico en un ensayo de captación del rojo neutro en fibroblastos 3T3 de ratón in vitro con concentraciones significativamente superiores a la exposición clínica (IC50 a 2,92 microgramo/ml, ≥ 130 veces la exposición clínica basada en la C_{máx}), lo cual indica que el riesgo de fototoxicidad para los pacientes que reciben trametinib es bajo.

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

Carcinogenia/mutagenia

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

Toxicidad para la función reproductora

Desarrollo embrionfetal y fertilidad

ORIGINAL

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

Además, en crías de rata a las que se administró trametinib se observó una reducción del peso de los ovarios, ligeros retrasos en las características distintivas de la maduración sexual femenina (apertura vaginal y aumento de la incidencia de yemas terminales prominentes dentro de la glándula mamaria) y una leve hipertrofia del epitelio de revestimiento del útero. Todos estos efectos fueron reversibles tras un período sin tratamiento y atribuibles a la farmacología. Sin embargo, en estudios de toxicidad en ratas y perros de una duración máxima de 13 semanas no se observaron efectos del tratamiento sobre los tejidos reproductores masculinos.

Estudio en animales jóvenes

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, los principales daños en las ratas jóvenes fueron en el crecimiento (peso corporal y la longitud de los huesos largos). Los hallazgos microscópicos adversos incluyeron cambios en el hueso, mineralización y/o degeneración en varios órganos, principalmente en el estómago con todas las dosis. Los hallazgos adversos en las dosis más altas incluyen los ojos, riñones, el arco aórtico y/o la cavidad nasal/ senos, corazón, hígado y piel, y corazón de peso aumentado y el retraso en un punto de referencia física de la madurez sexual en las mujeres (apertura vaginal).

La mayoría de los hallazgos son reversibles con la excepción de los huesos, fósforo sérico y la mineralización de los tejidos blandos que progresó / empeoró durante el período sin drogas. Además, la basofilia tubular renal y el corazón de peso aumentado todavía estaban presentes al final del periodo de recuperación.

Con la excepción de la mineralización/distrofia de la córnea y el aumento de peso del corazón, efectos similares se han observado en los animales adultos tratados con trametinib. En el nivel combinado de dosis más baja evaluada, la exposición sistémica es de aproximadamente 0,3 veces la exposición humana con la dosis clínica de 2 mg / día, según el ABC.

Terapia combinada con dosis no fija

Trametinib en combinación con dabrafenib: La toxicidad en perros que recibieron trametinib y dabrafenib en combinación durante 4 semanas fue parecida a la observada en estudios similares en monoterapia. Consulte el prospecto de dabrafenib.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Mekinist® debe ser iniciado por un médico con experiencia en el uso de terapias anticancerosas.

Régimen de dosis

Adultos

Es necesario confirmar la presencia de la mutación BRAF V600 mediante un test aprobado/validado a fin de seleccionar a los pacientes aptos para el tratamiento con trametinib, en monoterapia o en combinación con dabrafenib.

Cuando se administran trametinib y dabrafenib en combinación, consulte el prospecto de dabrafenib (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

La dosis recomendada de Mekinist® tanto para monoterapia como para el tratamiento en combinación con Tafinlar® es de 2 mg por vía oral, una vez al día.

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Apoderado

El trametinib se debe tomar con un vaso lleno de agua, con el estómago vacío, al menos 1 hora antes o 2 horas de después de una comida (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

Cuando se administran trametinib y dabrafenib en combinación, se debe tomar la dosis diaria de trametinib a la misma hora todos los días, junto con la dosis matutina o vespertina de dabrafenib. Si se olvida una dosis de tratetinib, solo se debe tomar la dosis olvidada si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

Ajuste de la dosis

Mekinist® como monoterapia y en combinación con Tafinlar®

El manejo de los eventos adversos/ reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento (ver tabla 8 y tabla 9).

Tabla 8: Reducciones recomendadas de la dosis de Mekinist®

Nivel de Dosis	Dosis de Mekinist®
Dosis inicial	2 mg una vez al día
Primera Reducción del Nivel de Dosis	1.5 mg una vez al día
Segunda Reducción del Nivel de Dosis	1 mg una vez al día

No se recomienda ajustar la dosis de Mekinist® por debajo de 1 mg una vez al día, tanto si se utiliza como monoterapia o en combinación con Tafinlar®.

Tabla 9: Esquema de modificación de la dosis de Mekinist®

Grado (CT-AE)*	Modificación de la dosis
Grado 1 o Grado 2 (Tolerable)	Continuar el tratamiento y el monitoreo, clínicamente indicado.
Grado 2 (Intolerable) o Grado 3	Interrumpir la terapia hasta que la toxicidad es de grado 0 a 1, y cuando se reanude la terapia reducir a un nivel de dosis
Grado 4	Suspender de forma permanente, o interrumpir la terapia hasta Grado 0 a 1, y cuando se reanude la terapia reducir a un nivel de dosis

* La intensidad de los eventos adversos clínicos clasificados por los Criterios de la Terminología Común para Eventos Adversos v4.0 (CTC-AE).

Cuando las reacciones adversas de un individuo están controladas eficazmente, puede ser considerada la dosis de re-escalada siguiendo los mismos pasos de dosificación como desescalamiento. La dosis de Mekinist® no debe exceder de 2 mg una vez al día.

Si se producen reacciones adversas relacionadas con el tratamiento cuando el trametinib se utiliza en combinación con dabrafenib, se debe reducir la dosis de ambos o interrumpir temporalmente o suspender definitivamente ambos tratamientos de forma simultánea, excepto en los casos que se indican a continuación.

Excepciones donde la modificación de la dosis es necesaria para Mekinist® únicamente:

- Reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo
- Oclusión de las venas retinianas (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR)
- Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI)

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

Manejo de la Reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo: El tratamiento con trametinib se debe interrumpir en pacientes que han tenido de manera asintomática una reducción absoluta > 10% de la FEVI en comparación con el valor basal y que está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) del centro (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”). Si se utiliza el trametinib en combinación con dabrafenib, el tratamiento con este último puede continuar a la misma dosis. Si se recuperan los valores de la FEVI, se puede reiniciar el tratamiento con trametinib, pero la dosis se debe reducir en un nivel y hay que realizar una vigilancia estrecha de los pacientes. Si la disfunción del ventrículo izquierdo es de grado 3 o 4 o se repite la reducción de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de trametinib.

Manejo de la Oclusión de las venas retinianas (OVR) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR): Si se diagnostica DEPR, se debe seguir el esquema de modificación de la dosis (intolerable) indicado anteriormente en la Tabla 7 y, si se está utilizando trametinib en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con dabrafenib a la misma dosis. En pacientes que experimentan OVR, el tratamiento con Mekinist® debe ser discontinuado permanentemente. (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”).

Manejo de la Neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial (EPI): Para acontecimientos de neumonitis, se deben seguir las pautas de modificación de la dosis que figuran en la Tabla 7 solo para trametinib; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con trametinib.

Consulte el prospecto de Tafinlar® para una guía sobre el ajuste de dosis (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”)

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La insuficiencia renal leve o moderada no ha mostrado efectos significativos en la farmacocinética poblacional del trametinib (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES” - *Propiedades Farmacocinéticas*). No se dispone de datos clínicos del uso del trametinib en pacientes con insuficiencia renal grave y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. En un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración del trametinib oral, y por lo tanto la exposición, no difirió significativamente entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los pacientes con una función hepática normal (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES” - *Propiedades Farmacocinéticas*). No existen datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y, por lo tanto, no se puede determinar la posible necesidad de ajustar la dosis inicial. El trametinib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trametinib en niños y adolescentes. No se recomienda el uso de Mekinist® en esta población.

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Albiterato

Pacientes de 65 años de edad o más

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES" - *Propiedades Farmacocinéticas*).

CONTRAINDICACIONES

No se han identificado contraindicaciones.

ADVERTENCIAS

Cuando Mekinist® se utiliza en conjunto con Tafinlar®, lea ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES en el prospecto de Tafinlar®.

Reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo:

Se ha reportado que Mekinist® provoca la disminución de la FEVI (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En los ensayos clínicos, la media del tiempo hasta la aparición de la primera disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca y disminución de la FEVI en pacientes tratados con Mekinist® como monoterapia o en combinación con Tafinlar® fue entre 2 a 5 meses. Mekinist® se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades que puedan alterar la función ventricular izquierda. FEVI se debe evaluar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mekinist® con una recomendación de seguimiento periódico dentro de 8 ocho semanas después de iniciar el tratamiento, según el criterio clínico. FEVI debe continuar siendo evaluado durante el tratamiento con Mekinist® según el criterio clínico (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Hemorragias:

En pacientes tratados con trametinib en monoterapia y en combinación con dabrafenib pueden ocurrir hemorragias, incluyendo hemorragias mayores (ver "REACCIONES ADVERSAS"). De los 559 pacientes con melanoma no resecable o metastásico tratados con Mekinist® en combinación con Tafinlar®, hubo seis casos hemorrágicos intracraneales fatales (1%). Tres casos fueron de MEK115306 estudio (COMBI-d) y tres casos de estudio fueron MEK116513 (COMBI-v). No se reportaron eventos hemorrágicos fatales durante el estudio de Fase III en el tratamiento de melanoma adyuvante. Dos de los 93 pacientes (2%) que recibieron Mekinist® en combinación con Tafinlar® en el ensayo de Fase II de NSCLC tuvieron eventos hemorrágicos intracraneales fatales. Si los pacientes presentan síntomas de hemorragia, deben buscar atención médica de inmediato.

Alteraciones visuales:

Se han observado con Mekinist®, trastornos asociados con alteraciones visuales incluyendo Coriorretinopatía o Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (RPED) y la Oclusión de la vena retinaria (OVR). Los síntomas como visión borrosa, disminución de la agudeza, y otros fenómenos visuales han sido reportados en los ensayos clínicos con Mekinist® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Mekinist® no se recomienda en pacientes con antecedentes de OVR. Una evaluación oftalmológica completa debe llevarse a cabo al inicio y durante el tratamiento con Mekinist®, si se justifica clínicamente. Si los pacientes experimentan alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento con Mekinist®, debe llevarse a cabo una evaluación oftalmológica adicional. Si observa alguna anomalía de la retina, el tratamiento con Mekinist® debe interrumpirse de inmediato y debe considerarse la consulta con un especialista en retina. Si se diagnostica RPED, se debe seguir el régimen de la modificación de la dosis (intolerable) en la Tabla 9 (Tabla 9: Esquema de modificación de la dosis de Mekinist®). En los pacientes que experimentan OVR, el tratamiento con Mekinist® debe interrumpirse de forma permanente.

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Erupción cutánea:

En los estudios clínicos, se ha observado erupción cutánea en aproximadamente el 60% de los pacientes recibiendo Mekinist® en monoterapia y del 20 al 30% recibiendo Mekinist® en combinación con Tafinlar® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). La mayoría de estos casos fueron de grado 1 ó 2 y no requieren ningún tipo de interrupción o reducción de la dosis.

Trombosis Venosa Profunda (TVP) / Embolia Pulmonar (EP)

TVP y EP pueden ocurrir en monoterapia con Mekinist® y cuando Mekinist® se utiliza en combinación con Tafinlar®. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda.

Pirexia

Se reportó pirexia en los ensayos clínicos con Mekinist®. La incidencia y severidad de la pirexia se incrementa cuando Mekinist® se utiliza en combinación con Tafinlar® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En los pacientes con melanoma no resecable o metastásico que recibieron la dosis de combinación con Tafinlar® 150 mg dos veces al día y Mekinist® 2 mg una vez al día y desarrollaron pirexia, aproximadamente la mitad de las primeras apariciones de la pirexia sucedió dentro del primer mes de tratamiento. Alrededor de un tercio de los pacientes que recibieron terapia combinada que experimentaron pirexia tenía tres o más eventos. La pirexia puede ir acompañada de escalofríos severos, deshidratación y la hipotensión que en algunos casos puede conducir a la insuficiencia renal aguda. La creatinina sérica y otras pruebas de la función renal deben ser monitoreadas durante y después de eventos severos de la fiebre. Se han observado eventos febriles no infecciosos severos. Estos eventos respondieron bien a la interrupción y / o reducción de la dosis y el tratamiento de soporte en los ensayos clínicos.

Para el manejo de la pirexia, consulte el prospecto de Tafinlar® en POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN - Ajuste de dosis.

Colitis y perforación gastrointestinal:

Se ha reportado pacientes tratados con Mekinist® como monoterapia y con Mekinist® en combinación con dabrafenib, con colitis y perforación gastrointestinal, incluyendo un desenlace mortal (ver "REACCIONES ADVERSAS"). El tratamiento con Mekinist® como monoterapia o con Mekinist® en combinación con dabrafenib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de perforación gastrointestinal, incluyendo antecedentes de diverticulitis, metástasis en el tracto gastrointestinal y el uso concomitante de medicamentos con un riesgo reconocido de perforación gastrointestinal.

Si los pacientes desarrollan síntomas de colitis y de perforación gastrointestinal, deben buscar atención médica de inmediato.

PRECAUCIONES**Interacciones***Monoterapia*

Dado que el trametinib es metabolizado principalmente mediante desacetilación mediada por enzimas hidrolíticas (incluyendo carboxilesterasas), es poco probable que su farmacocinética se vea afectada por otros fármacos a través de interacciones metabólicas. La exposición a dosis múltiples de trametinib no se vio afectada por la administración concomitante de un inductor del citocromo P450 CYP3A4 (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES" - *Propiedades Farmacocinéticas*).

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico M.N. 11521
Aprobado

Según los datos *in vitro* e *in vivo*, es improbable que trametinib afecte significativamente a la farmacocinética de otros medicamentos a través de interacciones con las enzimas del CYP o los transportadores (ver “*Propiedades Farmacocinéticas*”). La administración de dosis repetidas de 2 mg de Mekinist® una vez al día no tuvo un efecto clínicamente relevante en la dosis única de C_{max} y ABC de dabrafenib, un sustrato de CYP2C8 / CYP3A4.

Terapia combinada y terapia combinada con dosis no fija

Combinación con el dabrafenib

La co-administración de la dosis repetida de Tafinlar® 150 mg dos veces al día y Mekinist® 2 mg una vez al día, resultó en un aumento del 16% en la C_{max} de dabrafenib y un aumento del 23% en el ABC de dabrafenib. Se estimó una pequeña disminución en la biodisponibilidad de trametinib, que corresponde a una disminución de la ABC de 12%, cuando Tafinlar® se administra en combinación con Mekinist® utilizando un análisis farmacocinético de población. Estos cambios en C_{max} y ABC de dabrafenib o de trametinib no se consideran clínicamente relevantes. Consulte en el prospecto de dabrafenib las indicaciones sobre interacciones farmacológicas asociadas al dabrafenib en monoterapia.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad de procrear

Embarazo

Resumen del riesgo

Mekinist® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No existen estudios adecuados y bien controlados del trametinib en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales (ratas y conejos) han mostrado que trametinib induce toxicidad maternal y en el desarrollo (ver “*Datos Preclínicos*”). En las ratas se observó una disminución del peso fetal y un aumento de incidencia de la pérdida posterior a la implantación, después de la exposición materna a trametinib a concentraciones de 0,3 y 1,8 veces la exposición en humanos a la dosis más alta recomendada de 2 mg una vez al día. En conejos, la disminución del peso fetal y el aumento de incidencia de las variaciones en la osificación y posterior pérdida de la implantación fueron observados después de la exposición materna a trametinib a concentraciones de 0,09 y 0,3 veces la exposición en humanos a la dosis más alta recomendada de 2 mg una vez al día. La mujer embarazada debe ser advertida sobre los riesgos potenciales para el feto.

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embrionario fetal, ratas y conejos recibieron dosis orales de trametinib hasta 0,125 mg / kg / día y 0,31 mg / kg / día, respectivamente, durante el período de organogénesis. En ratas a dosis iguales o mayores de 0.031 mg / kg / día y 0.125 mg / kg / día, las exposiciones maternas sistémicas (ABC) fueron 110 ng*h / ml y 684 ng*h / ml, respectivamente, correspondientes a aproximadamente 0,3 y 1,8 veces la exposición en humanos a la dosis más alta recomendada de 2 mg una vez al día. A dosis mayores de 0.031 mg / kg / día la toxicidad en el desarrollo consistió en la disminución del peso del feto. A una dosis de 0,125 mg / kg / día hubo toxicidad maternal y aumento de las pérdidas después de la implantación. En conejos con dosis mayores a 0.039 mg / kg / día y 0,15 mg / kg por día, las exposiciones maternas sistémicas (ABC) fueron de 31,9 ng*h / ml y 127 ng*h / ml, que corresponden respectivamente a aproximadamente 0,09 y 0,3 veces la exposición en humanos a la dosis más alta recomendada de 2 mg una vez al día. A dosis mayores de 0.039 mg / kg / día la toxicidad en el desarrollo consistió en la disminución del peso corporal fetal y aumento de la incidencia de las variaciones en la osificación. A dosis de 0,15 mg / kg / día hubo aumento en la pérdida post-implantación, incluyendo la pérdida total de embarazo, en comparación con los animales control.

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Lactancia**Resumen del riesgo**

No existen datos sobre el efecto de Mekinist® en el niño alimentado con leche materna, o el efecto de Mekinist® en la producción de leche. Debido a que muchos medicamentos son transferidos hacia la leche materna y debido al potencial de las reacciones adversas de Mekinist® en los lactantes, se debe advertir a la madre sobre los riesgos potenciales para el niño. Los beneficios de salud y de desarrollo de la lactancia deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de ser tratada con Mekinist® y los posibles efectos negativos en el lactante debido a Mekinist® o debido a la condición materna subyacente.

Mujeres y hombres en edad de procrear**Anticoncepción****Mujeres**

Las mujeres con potencial reproductivo deben ser advertidas sobre los estudios en animales que han demostrado que Mekinist® puede ser perjudicial para el desarrollo fetal. Se recomienda a las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear, usar un método anticonceptivo eficaz (métodos que resultan en tasas de embarazo de menos de 1%) cuando se toma Mekinist® y al menos durante 16 semanas después de interrumpir el tratamiento con Mekinist®.

Se debe comunicar a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que estén recibiendo trametinib en combinación con dabrafenib que el dabrafenib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales orales o cualquier otro sistémico, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo eficaz.

Hombres

Los pacientes hombres (incluyendo aquellos que se hayan sometido a vasectomía) con sus parejas sexuales las cuales estén embarazadas, posiblemente embarazadas, o que puedan llegar a quedar embarazadas, deberán usar preservativos durante las relaciones sexuales mientras estén tomando Mekinist® en monoterapia o en combinación con Tafinlar®, y por al menos 16 semanas luego de suspender el tratamiento con Mekinist®.

Infertilidad

No hay información relativa al efecto del trametinib sobre la fertilidad en seres humanos. No se han llevado a cabo estudios de fertilidad en animales, pero se han observado efectos adversos en los órganos reproductores de las hembras (ver "Datos preclínicos"). El trametinib puede afectar a la fertilidad de los seres humanos.

REACCIONES ADVERSAS**Resumen del perfil de seguridad****Melanoma no resecable o metastásico****Mekinist® en monoterapia**

La seguridad de Mekinist® en monoterapia fue evaluado en una población integrada de 329 pacientes con melanoma metastásico o no resecable con mutaciones BRAF V600E tratados con 2 mg de Mekinist® por vía oral una vez al día en los estudios MEK114267, MEK113583, y MEK111054. De estos pacientes, 211 pacientes fueron tratados con Mekinist para el melanoma con mutación BRAF V600 en un estudio abierto y aleatorio MEK114267 (ver "ESTUDIOS

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

CLÍNICOS”). Los eventos adversos más comunes ($\geq 20\%$) para Mekinist® fueron erupción cutánea, diarrea, fatiga, edema periférico, náuseas y dermatitis acneiforme. En los ensayos clínicos con Mekinist®, los eventos adversos como diarrea y erupción fueron manejados con tratamiento de soporte apropiado (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Terapia de Mekinist® en combinación con Tafinlar®:

La seguridad de la terapia de Mekinist® y Tafinlar® en combinación se ha evaluado en dos estudios aleatorizado de fase III de pacientes con melanoma metastásico o no reseccable con mutaciones BRAF V600E tratados con 2 mg de Mekinist® por vía oral una vez al día y 150 mg de Tafinlar® por vía oral dos veces al día (ver “ESTUDIOS CLÍNICOS”). Los eventos adversos más comunes ($\geq 20\%$) para la terapia de Mekinist® y Tafinlar® en combinación fueron pirexia, fatiga, náuseas, dolor de cabeza, escalofríos, diarrea, erupción cutánea, artralgia, hipertensión, vómitos, edema periférico y tos.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos de melanoma no reseccable o metastásico:

Los eventos adversos de los ensayos clínicos en pacientes con melanoma no reseccable o metastásico se enumeran por órganos y sistemas según MedDRA en la Tabla 10 y la Tabla 11 para Mekinist® en monoterapia y Mekinist® y Tafinlar® en combinación, respectivamente. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con los efectos adversos más frecuentes en primer lugar. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada evento adverso se basa en la siguiente convención (CIOMS III): *muy frecuentes* ($\geq 1 / 10$); *frecuentes* ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); *Infrecuentes* ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$); *raras* ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); *muy raras* ($< 1 / 10.000$).

Tabla 10 Melanoma no reseccable o metastásico - Eventos adversos de Mekinist® en monoterapia

Eventos adversos	Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N= 329
Infecciones e infestaciones	
Foliculitis Paroniquia Celulitis Erupción pustular	Frecuente
Trastornos en la sangre y en el Sistema linfático	
Anemia	Frecuente
Trastornos en el sistema inmune	
Hipersensibilidad ¹⁾	Frecuente
Trastornos en la nutrición y el metabolismo	
Deshidratación	Frecuente
Trastornos visuales	
Visión borrosa Edema periorbital Discapacidad visual	Frecuente
Coriorretinopatía Oclusión venosa retiniana Papiloedema Desprendimiento de retina	Infrecuente
Trastornos cardiacos	

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Eventos adversos	Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N= 329
Disfunción ventricular izquierda Disminución de la fracción de eyección	Frecuente
Bradycardia	Frecuente
Falla cardiaca	Infrecuente
Trastornos vasculares	
Hipertension Hemorragia ²⁾	Muy frecuente
Linfoedema	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Tos Disnea	Muy frecuente
Epistaxis Neumonitis	Frecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas Vómitos Estreñimiento Dolor abdominal Boca seca	Muy frecuente
Estomatitis	Frecuente
Perforación Gastrointestinal Colitis	Infrecuente
Trastornos en la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción Dermatitis acneiforme Piel seca Prurito Alopecia	Muy frecuente
Piel agrietada Eritema Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Fisuras en la piel	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Rabdomiolisis	Infrecuente
Elevada Creatina fosfoquinasa en sangre	Frecuente
Trastornos en general	
Fatiga Edema periférico Pirexia	Muy frecuente
Edema facial Inflamación de la mucosa Astenia	Frecuente
Bajo investigación	

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Aprobado

Eventos adversos	Categoría de frecuencia Datos de seguridad integrados N= 329
Elevada Aspartato aminotransferase Elevada Alanina aminotransferasa Elevada Fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente
<p>1) Puede presentarse con síntomas tales como fiebre, erupción cutánea, aumento en las pruebas de la función hepática y alteraciones visuales.</p> <p>2) La mayoría de los eventos hemorrágicos fueron leves. Se han reportado eventos principales, definidas como sangrado sintomático en un área crítica u órgano, y hemorragias intracraneales fatales.</p>	

En la Tabla 11 se enumeran los eventos adversos de Mekinist® cuando se utilizó en combinación con Tafinlar® en el estudio de fase III MEK115306 (N = 209), aleatorizado y doble ciego, y los datos de seguridad integrados de MEK115306 (N = 209) y del estudio de fase III MEK 116513 (N = 350), al azar y abierto.

Tabla 11 Melanoma no reseccable o metastásico - Eventos adversos para Mekinist® en combinación con Tafinlar®

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
	MEK115306 (COMBI-d) N=209	MEK115306 (COMBI-d) y MEK116513 (COMBI-v) Datos de seguridad integrados N=559
Infecciones e infestaciones		
Infección del tracto urinario	Muy frecuente	Frecuente
Nasofaringitis	Muy frecuente	Muy frecuente
Celulitis	Frecuente	Frecuente
Foliculitis	Frecuente	Frecuente
Paroniquia	Frecuente	Frecuente
Pustular erupción	Frecuente	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		
Carcinoma cutáneo de células escamosas (SCC) que incluye SCC de la piel, SCC in situ (enfermedad de Bowen) y Queratoacantoma	Frecuente	Frecuente
Papiloma incluyendo papiloma cutáneo	Frecuente	Frecuente
Queratosis seborreica	Frecuente	Frecuente
Acrocordón (marcas en la piel)	Frecuente	Infrecuente
Nueva melanoma primario	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Muy frecuente	Frecuente
Anemia	Frecuente	Frecuente
Trombocitopenia	Frecuente	Frecuente
Leucopenia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema immune		
Hipersensibilidad	Infrecuente	Infrecuente

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Apoderado

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	Muy frecuente	Muy frecuente
Deshidratación	Frecuente	Frecuente
Hiper glucemia	Frecuente	Frecuente
Hiponatremia	Frecuente	Frecuente
Hipofosfatemia	Frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	Muy frecuente	Muy frecuente
Mareos	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	Frecuente	Frecuente
Discapacidad visual	Frecuente	Frecuente
Coriorretinopatía	Infrecuente	Infrecuente
Uveítis	Infrecuente	Infrecuente
Desprendimiento de retina	Infrecuente	Infrecuente
Edema periorbital	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos cardíacos		
Disminución de la fracción de eyección	Frecuente	Frecuente
Bradicardia	Frecuente	Frecuente
Disfunción ventricular izquierda	No notificado	Infrecuente
Falla cardíaca	No notificado	Infrecuente
Trastornos vasculares		
Hipertensión	Muy frecuente	Muy frecuente
Hemorragia ¹⁾	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipotensión	Frecuente	Frecuente
Linfoedema	Infrecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	Muy frecuente	Muy frecuente
Disnea	Frecuente	Frecuente
Neumonitis	Infrecuente	Infrecuente
Enfermedad pulmonar intersticial	No notificado	Infrecuente
Desórdenes gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Boca seca	Frecuente	Frecuente
Estomatitis	Frecuente	Frecuente
Pancreatitis	Infrecuente	Infrecuente
Perforación gastrointestinal	No notificado	Infrecuente
Colitis	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Piel seca	Muy frecuente	Muy frecuente
Prurito	Muy frecuente	Muy frecuente
Erupción	Muy frecuente	Muy frecuente
Dermatitis acneiforme	Muy frecuente	Frecuente

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Eventos adversos	Categoría de frecuencia	
Eritema	Frecuente	Frecuente
Queratosis actínica	Frecuente	Frecuente
Sudores nocturnos	Frecuente	Frecuente
Hiperqueratosis	Frecuente	Frecuente
Alopecia	Frecuente	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Frecuente	Frecuente
Lesión de piel	Frecuente	Frecuente
Hiperhidrosis	Frecuente	Frecuente
Fisuras en la piel	Frecuente	Frecuente
Paniculitis	Frecuente	Frecuente
Fotosensibilidad ²⁾	Frecuente	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Mialgia	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor en las extremidades	Muy frecuente	Muy frecuente
Espasmos musculares	Frecuente	Frecuente
Elevada creatina fosfokinasa en sangre	Frecuente	Frecuente
Rabdomiolisis	No notificado	Infrecuente
Trastornos Renales		
Insuficiencia renal	Infrecuente	Frecuente
Nefritis	Infrecuente	Infrecuente
Insuficiencia renal aguda	No notificado	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	Muy frecuente	Muy frecuente
Pirexia	Muy frecuente	Muy frecuente
Resfriado	Muy frecuente	Muy frecuente
Astenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Inflamación de la mucosa	Frecuente	Frecuente
Enfermedad de tipo gripal	Frecuente	Frecuente
Edema facial	Frecuente	Frecuente
Bajo Investigación		
Elevada alanina aminotransferasa	Muy frecuente	Muy frecuente
Elevada Aspartato aminotransferasa	Muy frecuente	Muy frecuente
Elevada fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	Frecuente
Elevada Gamma-glutamilttransferasa	Frecuente	Frecuente
<p>1) La mayoría de los eventos hemorrágicos fueron leves. Se han reportado eventos principales, definidos como sangrado sintomático en un área crítica u órgano, y hemorragias intracraneales fatales.</p> <p>2) Los casos de fotosensibilidad fueron también observados en la experiencia de post-comercialización. Todos los casos reportados en los estudios clínicos COMBI-d y COMBI-v fueron de Grado 1 y no se requirió modificación de la dosis.</p>		

Melanoma metastásico en pacientes con metástasis cerebral

El perfil de seguridad observado en el estudio BR117277/DRB436B2204 (COMBI-MB) en pacientes con melanoma metastásico con metástasis cerebrales es consistente con el perfil de seguridad de Mekinist® en combinación con Tafinlar® en melanoma no reseccable o metastásico.

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Tratamiento adyuvante del melanoma

Mekinist® en combinación con Tafinlar®

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

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

En la Tabla 12 se enumeran las reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist® y Tafinlar® descritas con una incidencia $\geq 10\%$, en el caso de las reacciones de todos los grados, o con una incidencia $\geq 2\%$, en el caso de las reacciones de grado 3 o 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BR115532 (COMBI-AD).

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

Tabla 12 Tratamiento adyuvante del melanoma: reacciones adversas asociadas a la combinación de Mekinist® y Tafinlar® frente al placebo

Reacciones adversas	Mekinist® en combinación con Tafinlar® N = 435		Placebo N = 432		Categoría de frecuencia (grupo de tratamiento combinado, todos los grados)
	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %	
Infecciones e infestaciones					
Nasofaringitis ¹⁾	12	<1	12	NN	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia ²⁾	10	5	<1	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Apetito disminuido	11	<1	6	NN	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea ³⁾	39	1	24	NN	Muy frecuente
Mareos ⁴⁾	11	<1	10	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares					
Uveítis	1	<1	<1	NN	Frecuente
Coriorretinopatía ⁵⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Desprendimiento de retina ⁶⁾	1	<1	<1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares					
Hemorragia ⁷⁾	15	<1	4	<1	Muy frecuente
Hipertensión ⁸⁾	11	6	8	2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos ⁹⁾	17	NN	8	NN	Muy frecuente

IF-2018-67769534-APN-DGA#ANMAT

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

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

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

Cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado

Terapia de Mekinist® en combinación con Tafinlar®:

La seguridad de Mekinist® en combinación con Tafinlar® fue evaluado en un estudio de Fase II, multicéntrico, multi-cohorte, no aleatorio, abierto de pacientes con NSCLC metastásico y positivo para la mutación BRAF V600E (ver "ESTUDIOS CLÍNICOS").

En la terapia del grupo con 2 mg de Mekinist® por vía oral una vez al día y del grupo con 150 mg de Tafinlar® por vía oral dos veces al día (Cohortes B y C) los eventos reportados más comunes de ($\geq 20\%$) Mekinist® y Tafinlar® en combinación fueron pirexia, náuseas, vómitos edema periférico, diarrea, disminución del apetito, astenia, piel seca, escalofríos, tos, fatiga, erupción y disnea.

La Tabla 13 enumera las reacciones adversas de los fármacos para Mekinist® en combinación con Tafinlar® que ocurren con una incidencia $\geq 10\%$ para todas las reacciones adversas a los fármacos o con una incidencia de $\geq 2\%$ para las reacciones adversas o eventos que son medicamente significantes de los grados 3 y 4 en las cohortes B y C del estudio BR113928.

Los eventos adversos se enumeran por órganos y sistemas según MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con los efectos adversos más frecuentes en primer lugar. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada evento adverso se basa en la siguiente convención (CIOMS III): *muy frecuentes* ($\geq 1 / 10$); *frecuentes* ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); *Infrecuentes* ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$); *raras* ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); *muy raras* ($< 1 / 10.000$).

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Apoderado

Tabla 13 NSCLC avanzado - Eventos adversos para Mekinist® en combinación con Tafinlar®

Eventos adversos	Mekinist® en combinación con Tafinlar® N=93		
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Categoría de frecuencia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			
Carcinoma de células escamosas de la piel	3	2	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia ¹⁾	15	8	Muy frecuente
Leucopenia	6	2	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiponatremia	14	9	Muy Frecuente
Deshidratación	8	3	Frecuente
Trastornos oculares			
Desprendimiento de retina / epitelio pigmentario retiniano	2	NN	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	16	NN	Muy frecuente
Mareos	14	NN	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Disminución de la fracción de eyección	9	4	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia ²⁾	26	3	Muy frecuente
Hipotensión	15	2	Muy frecuente
Embolia pulmonar	4	2	Frecuente
Hipertensión	8	6	Frecuente
Desórdenes gastrointestinales			
Náuseas	46	NN	Muy frecuente
Vómitos	37	3	Muy frecuente
Diarrea	33	2	Muy frecuente
Disminución del apetito	28	NN	Muy frecuente
Estreñimiento	16	NN	Muy frecuente
Pancreatitis Aguda	1	NN	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Eritema	10	NN	Muy frecuente
Piel seca	32	1	Muy frecuente
Erupción ³⁾	31	3	Muy frecuente
Prurito ⁴⁾	15	2	Muy frecuente
Hiperkeratosis ⁵⁾	13	1	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	10	NN	Muy frecuente
Artralgia	16	NN	Muy frecuente
Mialgia	13	NN	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios			
Insuficiencia renal	3	1	Frecuente
Nefritis tubulointersticial	2	2	Frecuente

IF-2018-67769554-APN-DGAM-ANMAT

Eventos adversos	Mekinist® en combinación con Tafinlar® N=93		
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Categoría de frecuencia
Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración			
Pirexia	55	5	Muy frecuente
Astenia ⁶⁾	47	6	Muy frecuente
Edema ⁷⁾	35	NN	Muy frecuente
Escalofríos	24	1	Muy frecuente
Bajo investigación			
Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	12	NN	Muy frecuente
Aumento de la Aspartato aminotransferasa	11	2	Muy Frecuente
Aumento de la alanina aminotransferasa	10	4	Muy Frecuente
¹⁾ Neutropenia incluye neutropenia y recuento disminuido de neutrófilos. «Recuento disminuido de neutrófilos» se considera como un evento relacionado con la neutropenia. ²⁾ Hemorragia incluye hemoptisis, hematoma, epistaxis, púrpura, hematuria, hemorragia subaracnoidea, hemorragia gástrica, hemorragia de la vejiga urinaria, contusión, hematoquecia, hemorragia en la zona de inyección, melena, hemorragia pulmonar y hemorragia retroperitoneal. ³⁾ Erupción incluye exantema, exantema generalizado, exantema papuloso, exantema macular, exantema maculopapuloso y exantema pustuloso. ⁴⁾ Prurito incluye prurito, prurito generalizado y prurito en el ojo. ⁵⁾ Hiperqueratosis incluye hiperqueratosis, queratosis actínica, queratosis seborreica y queratosis pilar. ⁶⁾ Astenia también incluye fatiga y malestar general. ⁷⁾ Edema incluye edema generalizado y edema periférico. NN= no notificado.			

Cáncer de tiroides anaplásico (ATC) localmente avanzado o metastásico.

Terapia de Mekinist® en combinación con Tafinlar®:

La eficacia y seguridad de Mekinist® en combinación con dabrafenib fue evaluada en un estudio multicéntrico de fase II de nueve cohortes, no aleatorizado y sin enmascaramiento, realizado en pacientes con cánceres infrecuentes con la mutación BRAF V600E, incluyendo cáncer anaplásico de tiroides localmente avanzado o metastásico.

La población de "Todos los sujetos tratados (TST)" fue la población de seguridad primaria para el estudio e incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de Mekinist® o Tafinlar® de cualquier cohorte histológico. Los perfiles de seguridad en la población de TST y del estudio de cohorte de ATC son consistentes.

Al momento del análisis de seguridad, los eventos adversos más comunes ($\geq 20\%$) informados para Mekinist® en combinación con Tafinlar® en la población de TST fueron fatiga, pirexia, erupción, náuseas, escalofríos, vómitos, tos y cefalea.

La Tabla 14 enumera las reacciones adversas para Mekinist® en combinación con Tafinlar® que ocurren con una incidencia de $\geq 10\%$ para reacciones adversas de todos los grados o con una incidencia $\geq 2\%$ para reacciones adversas o eventos adversos de Grado 3 y Grado 4, o eventos significativos desde el punto de vista médico en el estudio BRF117019.

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Argentina

Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a las clases principales de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. Dentro de cada clase, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones adversas más frecuentes primero. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al fármaco se basa en la siguiente convención (CIOMS III): *muy común* ($\geq 1 / 10$); *común* ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); *poco común* ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1 / 100$); *raro* ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$); *muy raro* ($< 1 / 10,000$).

Tabla 14 Cáncer de tiroides anaplásico - Eventos adversos para Mekinist® en combinación con Tafinlar® en la población de TST

Eventos adversos	Mekinist® en combinación con Tafinlar® N= 100		
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia ¹⁾	15	6	Muy frecuente
Anemia	14	2	Muy frecuente
Leucopenia ²⁾	13	NN	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiper glucemia	12	3	Muy Frecuente
Disminución del apetito	11	NN	Muy Frecuente
Hipofosfatemia	6	3	Frecuente
Hiponatremia	3	3	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	20	2	Muy frecuente
Mareos ³⁾	13	NN	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Desprendimiento de retina / epitelio pigmentario retiniano	1	NN	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia ⁴⁾	16	NN	Muy frecuente
Hipertensión	4	2	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ⁵⁾	21	NN	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Nauseas	31	1	Muy frecuente
Vomitos	22	1	Muy frecuente
Diarrea	17	1	Muy frecuente
Estreñimiento	15	NN	Muy frecuente
Boca seca	11	NN	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ⁶⁾	31	4	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia ⁷⁾	11	1	Muy frecuente
Artralgia	11	NN	Muy frecuente
Rabdomiolisis	1	1	Frecuente
Trastornos generales y trastornos en el lugar de administración			
Fatiga ⁸⁾	45	5	Muy frecuente

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Eventos adversos	Mekinist® en combinación con Tafinlar® N= 100		
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	Categoría de frecuencia
Pirexia	35	4	Muy frecuente
Escalofríos	25	1	Muy frecuente
Edema ⁹⁾	17	NN	Muy frecuente
Bajo investigación			
Aumento de la alanina aminotransferasa	13	3	Muy frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa	12	2	Muy Frecuente
Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	11	3	Muy Frecuente
Disminución de la fracción de eyección	3	1	Frecuente
¹⁾ Neutropenia incluye neutropenia, recuento disminuido de neutrófilos y neutropenia febril. El recuento de neutrófilos disminuyó como evento calificado de neutropenia. ²⁾ Leucopenia incluye leucopenia, recuento de glóbulos blancos disminuido y linfopenia. ³⁾ Mareos incluyen mareos, vértigo y vértigo posicional. ⁴⁾ Hemorragia incluye hematuria, púrpura, epistaxis, contusión ocular, sangrado gingival, hemoptisis, melena, petequias, prolongación del tiempo de protrombina, hemorragia rectal, hemorragia retiniana y hemorragia vaginal. ⁵⁾ Tos incluye tos y tos productiva. ⁶⁾ Erupción incluye erupción, erupción maculo-papular, erupción generalizada y erupción papular. ⁷⁾ Mialgia incluye mialgia y dolor musculoesquelético. ⁸⁾ Fatiga incluye fatiga, astenia y malestar general. ⁹⁾ Edema incluye edema y edema periférico. NN= no notificado.			

Información para profesionales médicos

El producto Mekinist® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos clínicos no se notificaron casos de dosis de Mekinist® superiores a 4 mg una vez al día. En ensayos clínicos, se han evaluado dosis de hasta 4 mg por vía oral una vez al día y dosis de ataque de 10 mg por vía oral una vez al día administradas en dos días consecutivos.

El manejo posterior debe realizarse según esté clínicamente indicado o conforme a las recomendaciones del centro nacional de toxicología, si existen. No hay un tratamiento específico para una sobredosis de Mekinist®. Si se produce una sobredosis, se debe administrar tratamiento sintomático al paciente y vigilarle de forma adecuada según sea necesario. No se prevé que la hemodiálisis mejore la eliminación, ya que el Mekinist® se encuentra unido en gran medida a las proteínas plasmáticas.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación,
concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Apostrado

ORIGINAL

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar refrigerado de 2°C a 8°C. Proteger de la luz y la humedad.

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.872

®Marca Registrada

Elaborado en: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. - Parma, Italia.

Acondicionado en: Glaxo Wellcome, S.A. - Burgos, España.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 12/Nov/ 2018

Tracking number: 2018-PSB/GLC-0950-s

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico M.N. 11521

Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-67108382- NOVARTIS - Prospectos - Certificado N57872

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 37 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.16 14:40:10 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.16 14:40:15 -0300'



ORIGINAL

NOVARTIS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MEKINIST® TRAMETINIB

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

Industria Italiana

Lea este prospecto con cuidado antes de comenzar a utilizar el medicamento.
 Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.
 Si usted tiene más preguntas, por favor consulte a su médico.
 Este medicamento ha sido recetado sólo para usted. No se lo dé a otra persona o no lo utilice para otra enfermedad.
 Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si nota algún efecto adverso no listado en este prospecto, por favor informe a su médico.

Fórmula

Cada comprimido recubierto de Mekinist® 0,5 mg contiene:

Trametinib (como dimetil sulfóxido de trametinib 0,5635 mg)0,5 mg
Excipientes: Manitol 95,47 mg; celulosa microcristalina 36,25 mg; hipromelosa 2910 7,25 mg; croscarmelosa sódica 4,35 mg; laurilsulfato de sodio 0,017 mg; dióxido de silicio coloidal 0,010 mg; estearato de magnesio 1,09 mg.
Cubierta: Opadry® amarillo 4,35 mg.

Cada comprimido recubierto de Mekinist® 2 mg contiene:

Trametinib (como dimetil sulfóxido de trametinib 2,254 mg).....2 mg
Excipientes: Manitol 106,95 mg; celulosa microcristalina 41,25 mg; hipromelosa 2910 8,25 mg; croscarmelosa sódica 4,95 mg; laurilsulfato de sodio 0,068 mg; dióxido de silicio coloidal 0,040 mg; estearato de magnesio 1,24 mg
Cubierta: Opadry® rosa 4,95 mg.

En este prospecto:

- ¿Qué es Mekinist® y para que se utiliza?
- Antes de tomar Mekinist®
- Forma de tomar Mekinist®
- Posibles efectos adversos
- ¿Cómo conservar Mekinist®?
- Presentaciones

¿Qué es Mekinist® y para que se utiliza?

¿Qué es Mekinist®?

Los comprimidos de Mekinist® contienen la sustancia activa trametinib.
 Mekinist® pertenece a un grupo de medicamentos denominados "Inhibidores selectivos MEK".
 Mekinist® se puede emplear solo o en combinación con el dabrafenib. Si está tomando estos dos medicamentos juntos, lea el prospecto de dabrafenib además de este.


 IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT
 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Página 129 de 315 | Codirector Técnico M.N. 11521
 Apoderado

¿Para qué se utiliza?

Mekinist® se utiliza para tratar a personas con melanoma (un tipo de cáncer de piel) que se ha extendido a otras partes del cuerpo o no se puede extirpar mediante cirugía.

Mekinist® es un medicamento que también se utiliza en combinación con Tafinlar® para tratar personas con un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC).

Mekinist® en combinación con Tafinlar®, es usado para prevenir que vuelva el melanoma después de que este fuera removido por cirugía.

Mekinist® en combinación con Tafinlar® también es usado para el tratamiento de un tipo de cáncer de tiroides llamado cáncer de tiroides anaplásico, el que se ha esparcido hacia otras partes del cuerpo.

Mekinist® solo se puede utilizar para el tratamiento de melanomas, cáncer pulmonar de células no pequeñas o cáncer anaplásico de tiroides, con una alteración (mutación) en el gen BRAF, por lo que su médico debe tomarle en primer lugar muestras de tejido tumoral para determinar si Mekinist® es adecuado para usted.

¿Cómo funciona Mekinist®?

Los melanomas, el cáncer pulmonar de células no pequeñas y el cáncer de tiroides anaplásico tienen un cambio en particular (mutación) en un gen llamado BRAF. Esta mutación en el gen puede haber causado que el cáncer se desarrolle. Este medicamento tiene como objetivo la proteína que se genera por dicho cambio (mutación) en el gen, y provoca que disminuya o interrumpa el desarrollo del cáncer.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de cómo funciona Mekinist® o por qué este medicamento se le ha recetado a usted, pregunte a su médico.

Antes de tomar Mekinist®

Siga todas las instrucciones del médico cuidadosamente. Estas pueden diferir con la información contenida en este prospecto.

Su médico puede decidir tratar su cáncer con una combinación de Mekinist® y Tafinlar®. Si usted está en tratamiento con estos dos medicamentos juntos, lea el prospecto de Tafinlar® y también este prospecto. Si usted tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento pregunte a su médico.

Advertencias y precauciones

Antes de tomar Mekinist® su médico necesita saber si:

- Tiene **problemas del corazón**, como insuficiencia cardíaca de modo que a usted le falte el aire, o tenga dificultades para respirar cuando está acostado, hinchazón de los pies o las piernas o alteraciones del latido cardíaco. El médico deberá comprobar la función cardíaca antes de que comience a tomar Mekinist® y durante el tratamiento, ó
- Tiene **problemas oculares**, como sensación de luz intermitente, pérdida de la visión (desprendimiento de retina), obstrucción de las venas que drenan el ojo (oclusión de las venas retinianas) o inflamación ocular que puede deberse a una acumulación de líquidos por obstrucción (coriorretinopatía). Es posible que su médico le concierte una cita para una exploración ocular antes de tomar Mekinist® y mientras lo esté tomando.

Si tiene alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Mekinist® informe de inmediato a su médico:

- Si tiene dolor de cabeza, mareos, o debilidad, tos con expectoración de sangre o coágulos de sangre, vómitos con sangre o vómitos con aspecto de "granos de café", sangrado de la nariz,

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Página 130 de 315

Coordinador Técnico M.N. 11521

Administración

heces negras o rojas que luzcan como alquitrán, ya que pueden ser síntomas de hemorragia grave ó

- Si tiene problemas pulmonares o respiratorios, como dificultad para respirar acompañada a menudo por dolor de pecho, desmayos, ritmo cardíaco rápido y coloración azulada de la piel. Es posible que su médico le concierte una cita para revisarle la función pulmonar antes de empezar a tomar Mekinist® ó
- Si tiene hinchazón y dolor en una parte del cuerpo, ya que estos pueden ser síntomas de trombosis venosa profunda ó
- Si tiene diarrea, dolor abdominal y fiebre ya que estos pueden ser síntomas de una inflamación del colon.
- Si tiene dolor de estómago, náuseas, vómitos de sangre, heces negras o con sangre. Estos pueden ser síntomas de perforación gastrointestinal ó
- Si presenta fiebre alta, la cual puede estar acompañada por escalofríos severos, deshidratación y presión arterial baja. Esto puede ocurrir con más frecuencia cuando se toma Mekinist® junto con Tafinlar® ó
- Mekinist® puede causar sarpullido o erupción cutánea similar al acné.

Monitorización durante el tratamiento con Mekinist®

Su médico debe organizar un seguimiento periódico de su función cardiaca antes y durante el tratamiento con Mekinist®.

Se recomienda también realizar una evaluación periódica con un oftalmólogo antes y durante el tratamiento con Mekinist®.

Durante y después de eventos de fiebre severa alta algunas sustancias (enzimas) pueden encontrarse anormalmente aumentadas en sangre y su médico las evaluará y comprobará si sus riñones están funcionando adecuadamente.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Mekinist® no debe utilizarse en niños y adolescentes, ya que no se sabe si es seguro y eficaz.

Personas mayores (65 años o más)

Puede utilizar Mekinist® si usted tiene 65 años o más en la misma dosis que para otros adultos.

Toma de Mekinist® con otros medicamentos (interacciones con otros medicamentos incluyendo vacunas o productos biológicos)

Antes de tomar Mekinist® informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos adquiridos sin receta ya que pueden tener interacciones con Mekinist®.

Mantenga una lista de los medicamentos que esté tomando para poder enseñársela a su médico cuando le receten un medicamento nuevo.

Toma de Mekinist® con los alimentos y bebidas (Interacciones con comidas y bebidas)

Es importante tomar Mekinist® con el estómago vacío porque los alimentos pueden afectar al modo en que el organismo absorbe el medicamento.

Embarazo y lactancia

- Si usted está embarazada o amamantando, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Su médico le explicará el riesgo potencial de tomar Mekinist® durante el embarazo o la lactancia materna.

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

- Si queda embarazada mientras está tomando Mekinist[®], informe a su médico inmediatamente.

Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y pacientes masculinos

- Mekinist[®] puede causar daños al feto. Si usted es una mujer con posibilidad de quedar embarazada, deberá utilizar un método anticonceptivo efectivo (para evitar el embarazo) mientras esté tomando Mekinist[®] y por lo menos 16 semanas después de dejar de tomarlo. Consulte con su médico acerca de las opciones sobre los métodos anticonceptivos eficaces.
- Si está tomando Mekinist[®] en combinación con dabrafenib, los métodos anticonceptivos hormonales (como comprimidos, inyecciones o parches) pueden no ser tan eficaces. Por ello, debe utilizar otro método anticonceptivo eficaz para no quedar embarazada mientras toma Mekinist[®] en combinación con Tafinlar[®]. Consulte a su médico.

Los pacientes masculinos (incluyendo aquellos que se hayan sometido a vasectomía) con sus parejas femeninas las cuales están o puedan llegar a quedar embarazadas, deberán usar preservativos durante las relaciones sexuales mientras estén en tratamiento, y por al menos 16 semanas luego de suspender Mekinist[®].

¿Cómo tomar Mekinist[®]?

Siga exactamente las instrucciones de administración de Mekinist[®] indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

No exceda la dosis recomendada prescrita por su médico.

¿Cuánto tomar?

La dosis habitual de Mekinist[®] es un comprimido de 2 mg una vez al día.

Dependiendo de cómo responda a Mekinist[®], su médico le podrá prescribir una dosis menor o interrumpir temporariamente el tratamiento.

No tome más Mekinist[®] del recomendado por su médico.

¿Cuándo tomar Mekinist[®]?

Tome Mekinist[®] aproximadamente a la misma hora cada día, esto le ayudará a recordar cuándo debe tomar el medicamento.

Tome Mekinist[®] una vez al día, con el estómago vacío (al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer), es decir:

- una vez que haya tomado Mekinist[®], espere **al menos 1 hora** antes de comer;
- o, si ha comido, espere **al menos 2 horas** antes de tomar Mekinist[®].

¿Cómo tomar Mekinist[®]?

- Tomar Mekinist[®] solo

Trague el comprimido de Mekinist[®] entero, con una cantidad suficiente de agua (un vaso lleno).

- Tomar Mekinist[®] con Tafinlar[®]

Trague los comprimidos de Mekinist[®] y las cápsulas de Tafinlar[®] con una cantidad suficiente de agua (un vaso lleno).

Tome Mekinist[®] en combinación con Tafinlar[®] exactamente como le haya indicado el médico que le atiende. No cambie su dosis ni deje de tomar Mekinist[®] en combinación con Tafinlar[®] a menos que se lo indique su médico.

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

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

No tome más de una dosis de Mekinist® al día y no tome las dosis de la mañana y de la noche de **Tafinlar®** a la misma hora.

¿Cuánto tiempo debe tomar Mekinist®?

Continuar tomando Mekinist® todos los días durante el tiempo que su médico le indique. Se trata de un tratamiento a largo plazo, posiblemente con una duración de meses o años. Su médico le realizará controles periódicos para comprobar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si tiene alguna pregunta acerca de cuánto tiempo debe tomar Mekinist®, consúltelo con su médico.

Si toma más Mekinist® de lo debido

Si toma demasiados comprimidos de Mekinist®, o si otra persona lo hace accidentalmente, **contáctese inmediatamente con su médico**. Si es posible, enséñeles el envase de Mekinist®. Puede ser necesario tratamiento médico.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación,
concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

Si olvidó tomar Mekinist®

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

Si han transcurrido más de 12 horas desde la hora habitual a la que debería haber tomado la dosis olvidada, sátesela y tome la siguiente a su hora habitual. Luego, continúe tomando Mekinist® a sus horas habituales.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

No deje de tomar Mekinist® sin avisar

Detener el tratamiento con Mekinist® puede causar que su condición se agrave. Tome Mekinist® durante el tiempo que le haya recomendado su médico. No deje de tomarlo a menos que su médico se lo recomiende.

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

Posibles efectos adversos

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

Posibles eventos adversos cuando Mekinist® es tomado sólo

Algunos efectos adversos pueden ser serios

Si Usted experimenta alguno de los siguientes eventos adversos, deje de tomar Mekinist® e informe a su médico inmediatamente:

Si usted experimenta uno de los siguientes eventos adversos serios, deje de tomar Mekinist® y **contacte a su médico en forma inmediata.**

Muy frecuentes: *Puede afectar más de 1 en 10 personas*

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Página 133 de 315 Dir. de Asuntos Regulatorios
Godirector Técnico M.N. 11521

- Dolores de cabeza, mareos o debilidad, tos con sangre o coágulos de sangre, vómito con sangre o vómito que parece "café molido"; el sangrado de la nariz, rojo o heces negras (signos de hemorragia)

Frecuentes: *pueden afectar hasta 1 cada 10 personas*

- Dificultad para respirar o tragar, mareos, hinchazón de los labios de la cara, lengua o garganta, picazón severa de la piel, con una erupción de color rojo o con protuberancias (signos de reacción de hipersensibilidad)
- Sed, baja producción de orina, pérdida de peso, enrojecimiento de la piel seca, irritabilidad, señales de bajo nivel de líquidos en el cuerpo (signos de deshidratación)
- Pérdida de la visión (signo de deficiencia visual)
- Fatiga, sensación de palpitaciones del corazón, sensación de llenado o hinchado, pérdida de apetito, náuseas, disminución de la capacidad para hacer ejercicio, dificultad para respirar, hinchazón como signos de cambios en cómo el corazón bombea (signos de disfunción ventricular izquierda)
- Latido del corazón lento (signo de bradicardia).
- Tos, respiración difícil o dolorosa, sibilancias, dolor en el pecho al respirar, fiebre (signos de neumonitis)

Poco frecuentes: *pueden afectar hasta 1 cada 100 personas*

- Hinchazón del ojo causado por pérdida de fluido, lo cual causa visión borrosa (signos de Coriorretinopatía)
- Sensación de luz intermitente, pérdida de la visión (signos de desprendimiento de retina)
- Falta de aire, dificultad para respirar cuando se está acostado, hinchazón de los pies o las piernas, como signos de que el músculo del corazón no está bombeando como debería (signos de insuficiencia cardiaca)
- Dolor de estómago severo, escalofríos, fiebre, náuseas y vómitos como signos de que sea ha perforado el estómago o intestino delgado (signos de perforación gastrointestinal)
- Diarrea con o sin sangre en heces, dolor abdominal, fiebre como signos de inflamación en el interior del colon (signos de colitis)
- Visión borrosa o pérdida de la visión que es usualmente repentina causada por una obstrucción de la vena de drenaje del ojo (signo de oclusión venosa retiniana)
- Alteración anormal en el músculo, causando dolor, fiebre, orina de color marrón rojizo (signos de rabiomiólisis)

Otros eventos adversos posibles cuando se administra Mekinist® solo

Si experimenta efectos secundarios graves, deje de tomar este medicamento e informe a su médico inmediatamente.

Muy frecuentes: *Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas*

- Dolor de cabeza, mareos como signos de presión sanguínea alta (hipertensión)
- Tos
- Falta de aliento, dificultad para respirar (disnea)
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Estreñimiento
- Dolor de estómago (dolor abdominal)
- Boca seca

- Erupción
- Picazón, piel seca, erupción, problema parecido a acné, (dermatitis acneiforme)
- Piel seca
- Picazón (prurito)
- Pérdida de cabello inusual o adelgazamiento (alopecia)
- Cansancio (Fatiga)
- Hinchazón de las manos, tobillos o pies (edema periférico)
- Fiebre (pirexia)

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Inflamación de los folículos pilosos que causan picor (foliculitis)
- Alteraciones de las uñas tales como cambios del lecho ungueal, dolor de uñas, infección e inflamación de las cutículas (paroniquia)
- La inflamación de la piel causada por la infección (celulitis)
- Erupción con ampollas llenas de pus (pústulas erupción)
- Cansancio, fatiga, piel pálida (anemia)
- Problemas en la vista (visión borrosa)
- Hinchazón de los párpados y la hinchazón alrededor de los ojos (edema periorbital)
- Cansancio, molestias en el pecho, dolor de cabeza ligera, palpitaciones (fracción de eyección disminuida)
- Duro y dolorosa hinchazón en los brazos, las piernas, u otra parte del cuerpo (linfedema)
- Hemorragias nasales (epistaxis)
- Llagas en la boca con la inflamación de las encías (estomatitis)
- Lesión de piel
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Eventos en la piel como erupción, crecimientos parecido a una verruga y / o inflamación y posiblemente descascarado de la piel en las palmas de las manos, dedos y plantas de los pies, que puede estar acompañado de sensación de hormigueo y ardor (síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar)
- Fisuras cutáneas
- Resultado de la prueba de sangre anormal en los riñones como un signo de daño muscular (elevada creatina fosfokinasa en sangre)
- Hinchazón de la cara (edema facial)
- Dolor, llagas en la boca, enrojecimiento e inflamación de las vías respiratorias o tubo de alimentación (inflamación de la mucosa)
- Sensación de debilidad (astenia)

Durante el tratamiento Mekinist®, también puede tener efectos secundarios detectado por los resultados de las pruebas de sangre anormales (Frecuente), que pueden dar al médico información sobre el funcionamiento de algunas partes de su cuerpo, por ejemplo:

- Altos niveles de las enzimas siguientes:
 - Fosfatasa alcalina en sangre (FAL) elevada (función de la médula)
 - Alanina aminotransferasa (ALT) elevada (función hepática)
 - Aspartato aminotransferasa (AST) elevada (función hepática)

Infrecuente: Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Visión borrosa como signo de hinchazón del disco óptico (papiloedema)
- Tos, dificultad para respirar, dolor al respirar (enfermedad pulmonar intersticial)

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT



Posibles efectos adversos adicionales cuando Mekinist® en combinación con Tafinlar®

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Si usted experimenta cualquier de los siguientes eventos adversos serios, pare de tomar Mekinist® y Tafinlar® e informe a su médico inmediatamente.

Refiérase al prospecto de Tafinlar® para posibles eventos adversos

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a las infecciones como signos de un bajo nivel de un tipo de células blancas (signos de neutropenia)
- Hinchazón generalizada (edema incluye edema generalizado y periférico)
- Cansancio, fatiga, palidez (anemia)
- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca debido a las infecciones como signos de un bajo nivel de un tipo de células blancas (signos de leucopenia)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Crecimiento anormal de células cancerosas de la piel (signos de carcinoma cutáneo de células escamosas ((SCC) incluyendo SCC de la piel, SCC in situ (enfermedad de Bowen), queratoacantoma).
- Sangrado espontáneo o hematomas (signos de trombocitopenia)
- Sensación de destellos luminosos, disminución de la visión (signos de desprendimiento de retina)
- Dolor intenso de la parte superior del estómago (signo de pancreatitis aguda)
- Severamente disminuida la producción de orina (signos de insuficiencia renal)
- Dificultad para respirar, dolor de pecho, desmayos, ritmo cardíaco rápido, coloración azulada de la piel (signos de embolia pulmonar)
- Producción de orina elevada o reducida, somnolencia, confusión o náuseas, como signos de inflamación del riñón (nefritis tubulointersticial)
- Destrucción anormal de tejido muscular que causa dolor, fiebre y una coloración marrón rojiza de la orina (signos de rabdomiólisis)
- Enrojecimiento y dolor en un ojo (signos de uveítis)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 cada 100 personas

- Cambios en el tamaño o el color de un lunar o una lesión nueva en la piel (signos de nuevo melanoma primario)
- Dolor intenso en la parte alta del abdomen (signos de pancreatitis)
- Producción de orina elevada o reducida, somnolencia, confusión o náuseas, como signos de inflamación del riñón (nefritis)
- Gran disminución de la producción de orina (signo de insuficiencia renal aguda).

Otros posibles efectos secundarios cuando se toma Mekinist® junto con Tafinlar®

A continuación, se enumeran otros efectos secundarios. Si estos efectos se tornan graves, dígaselo al médico.

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Consulte también en el prospecto para el paciente de Tafinlar® los posibles efectos secundarios.

Muy frecuentes: Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

- Infección urinaria.
- Dolor de garganta y secreción nasal excesiva (rinofaringitis).
- Disminución del apetito.
- Cansancio, confusión, pequeñas contracciones musculares involuntarias también llamadas «fasciculaciones», convulsiones (hiponatremia).
- Dolor de cabeza.
- Mareo.
- Enrojecimiento de la piel (eritema).
- Engrosamiento de las capas externas de la piel (hiperqueratosis, que incluye la queratosis actínica —piel gruesa con escamas y costras—, la queratosis seborreica —tumores cutáneos benignos que parecen ser de cera y estar «adheridos» sobre la piel— y la queratosis pilar —abultamientos ásperos, ligeramente enrojecidos en pieles claras y marrones en pieles más oscuras—).
- Espasmos musculares.
- Dolor en las articulaciones (artralgia).
- Dolor en los músculos (mialgia).
- Dolor en las manos o los pies (dolor en una extremidad).
- Sed excesiva, gran producción de orina, oscurecimiento de la orina, aumento del apetito con pérdida de peso, piel seca y ruborizada, e irritabilidad, como signos de una alta concentración de azúcar (glucosa) en la sangre (signos de hiperglucemia)
- Mareo, sensación de vahído (hipotensión).
- Sensación de debilidad, malestar y cansancio (incluyendo fatiga, astenia y malestar general).
- Escalofríos.
- Cansancio, escalofríos, dolor de garganta, dolor en las articulaciones o los músculos (síndrome pseudogripal)
- Concentraciones altas de las enzimas siguientes:
 - Fosfatasa alcalina sanguínea (FAL) elevada,
 - Alanina aminotransferasa (ALAT) elevada (función hepática)
 - Aspartato aminotransferasa (ASAT) elevada (función hepática)

Frecuentes: Pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.

- Verrugas (papilomas, incluido el papiloma cutáneo)
- Fibromas blandos (acrocordón)
- Baja concentración de fósforo en la sangre (hipofosfatemia)
- Sudores nocturnos
- Lesión cutánea
- Fisuras de la piel
- Sudor excesivo (hiperhidrosis)
- Abultamientos sensibles o dolorosos bajo la superficie de la piel (paniculitis)
- Aumento de la sensibilidad de la piel a la luz solar (fotosensibilidad)
- Resultados anormales de los análisis de sangre para valorar el funcionamiento del hígado (Gamma-glutamilttransferasa elevada)

Si nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe al médico.

¿Cómo conservar Mekinist®?

Conservar refrigerado de 2°C a 8°C. Proteger de la luz y la humedad.

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT

Novartis Argentina S.A.

Farm Sergio Imirtzian

Dir. de Asuntos Regulatorios

Subdirector Técnico M.N. 11521

Abogacado

ORIGINAL



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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 57.872
®Marca Registrada

Elaborado en: GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A. - Parma, Italia.
Acondicionado en: Glaxo Wellcome, S.A. - Burgos, España.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 12/Nov/2018
Tracking number: 2018-PSB/GLC-0950-s

IF-2018-67769554-APN-DGA#ANMAT.
Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521
ApoDERado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2018-67108382- NOVARTIS - Inf. pacientes - Certificado N57872

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.16 14:40:40 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.16 14:40:42 -0300'