



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

5525

BUENOS AIRES, 18 MAYO 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004478-16-1 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, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, TRAMETINIB (COMO DIMETIL SULFOXIDO DE TRAMETINIB 0,5635 mg) 0,5 mg - TRAMETINIB (COMO DIMETIL SULFOXIDO DE TRAMETINIB 2,254 mg) 2 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

VP

7



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

5525

trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° de Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que a fojas 284 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MEKINIST / TRAMETINIB, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, TRAMETINIB (COMO DIMETIL SULFOXIDO DE TRAMETINIB 0,5635 mg) 0,5 mg - TRAMETINIB (COMO DIMETIL SULFOXIDO DE TRAMETINIB 2,254 mg) 2 mg; los nuevos proyectos de prospectos e



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional."

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

5525

información para el paciente de fojas 51 a 164, para los prospectos y de fojas 166 a 201, para la información para el paciente, desglosando de fojas 51 a 88 y 166 a 177.

ARTICULO 2º. - 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 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004478-16-1

DISPOSICIÓN N°

5525

Jfs

Dr. ROBERTO LEDESMA  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

VP

ORIGINAL

5525



Novartis

MEKINIST®

TRAMETINIB

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

18 MAYO 2016

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

Mekinist® es un inhibidor de la quinasa 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.

Indicaciones 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").

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción (MOA)

Monoterapia

El trametinib es un inhibidor alostérico, reversible y altamente selectivo de la actividad cinásica y la activación de las cinasas 1 (MEK1) y 2 (MEK2) reguladas por señales extracelulares y activadas por mitógenos. Las proteínas MEK son componentes esenciales de la vía de las cinasas 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 activación de las MEK por parte de la proteína BRAF, así como la actividad cinásica de las MEK. El trametinib inhibe el crecimiento de las líneas celulares de

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



melanoma portadoras de la mutación BRAF V600 y ha demostrado tener efectos antitumorales en modelos animales de melanoma con mutación BRAF V600.

#### *Combinación con el dabrafenib*

El dabrafenib es un inhibidor selectivo y potente de las cinasas con la mutación BRAF V600 y de las cinasas BRAF y CRAF normales (no mutadas o *wild type*), que compite por el sitio de unión del ATP. 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. El dabrafenib y el trametinib inhiben dos cinasas de esta vía, BRAF y MEK, y la combinación de ambos fármacos producen una inhibición simultánea de la vía. La combinación es de tipo sinérgica *in vitro* en líneas celulares de melanoma 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**

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

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.

#### *Prolongación del intervalo QT*

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 efecto evidente para alterar el intervalo QTc. En el valor de la media de la C<sub>máx</sub>, 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.

#### **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

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



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 AUC) fue proporcional a la dosis. Tras la administración de 2 mg al día, la media geométrica de la  $C_{m\acute{a}x}$ , el AUC(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 AUC, respectivamente, en comparación con la administración en ayunas (ver "POSOLOGÍA/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  $\mu$ g.

#### *Biotransformación*

estudios *in vitro* se demostró que el trametinib se metaboliza principalmente por desacetilación, sola o con monooxigenación, o en combinación con las vías de biotransformación por glucuronidación. La desacetilación está mediada por carboxilesterasas (es decir, carboxilesterasa 1b/c y 2) y quizá también por otras enzimas hidrolíticas de tipo carboxilesterasas.

Tras la administración de una dosis única de [14C]-trametinib, alrededor del 50% de la radioactividad circulante corresponde al compuesto original. Sin embargo, según el perfil de metabolitos tras la administración de dosis múltiples de trametinib,  $\geq 75\%$  del material relacionado con el fármaco presente en el plasma corresponde al compuesto original.

#### *Eliminación*

El trametinib se acumula con la administración diaria repetida, con una media del cociente de acumulación de 6,0 tras una dosis diaria de 2 mg. La 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.

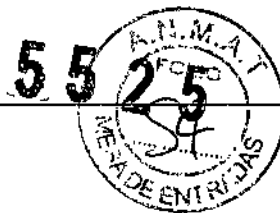
Tras la administración de una dosis oral única de trametinib radiomarcado en solución, la recuperación total de la dosis después de un periodo de recogida de 10 días es baja (< 50%) debido a una prolongada semivida. Tras la administración oral de [14C]-trametinib, la principal ruta de eliminación es la excreción fecal, con una recuperación de la radioactividad excretada > 80%, mientras que la radioactividad recuperada por excreción urinaria fue < 19%. Menos de un 0,1% de la dosis excretada en orina fue recuperada en forma del compuesto original.

#### **Poblaciones especiales**

##### *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 el trametinib. La depuración del trametinib oral y, por lo tanto, la exposición, 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").

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



### *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 el trametinib. 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 "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

### *Pacientes de edad avanzada*

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

### *Administración pediátrica*

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

## Interacciones con otros medicamentos

### *Efectos del trametinib sobre enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores*

Los datos *in vitro* e *in vivo* sugieren que es poco probable que el trametinib afecte a la farmacocinética de otros medicamentos. Según los estudios *in vitro*, el trametinib no es inhibidor del CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ni del CYP3A4. *In vitro*, el trametinib resultó ser un inhibidor del CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, un inductor del CYP3A4, así como un inhibidor de los transportadores OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp y BCRP. Sin embargo, teniendo en cuenta la dosis reducida y la baja exposición sistémica clínica al trametinib en comparación con la potencia de inhibición o inducción *in vitro*, no se considera que el trametinib sea un inhibidor *in vivo* de estas enzimas y transportadores. La administración de dosis múltiples de trametinib 2 mg una vez al día no tuvo ningún efecto en la  $C_{máx}$  ni en el AUC de dabrafenib (un sustrato del CYP2C8/CYP3A4) cuando se administró una dosis única.

### *Efectos de otros medicamentos sobre el trametinib*

Los datos *in vivo* e *in vitro* sugieren que no es probable que la FC del trametinib se vea afectada por otros fármacos. El trametinib no es un sustrato de las enzimas del CYP ni de los transportadores BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, y MATE1. El trametinib es desacetilado por carboxilesterasas; no se han descrito en la literatura casos de interacciones farmacológicas por competición por las esterasas. *In vitro*, el trametinib es un sustrato del transportador de salida 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. Tras la administración concomitante de trametinib y dabrafenib (un inductor del CYP3A4), la  $C_{máx}$  y el AUC de trametinib en dosis múltiples concordaron con la exposición observada en monoterapia, lo cual indica que un inductor del CYP3A4 no tiene ningún efecto sobre la exposición al trametinib.

### *Combinación con el dabrafenib*

La administración concomitante de dosis múltiples de dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día provocó un aumento del 16% en la  $C_{máx}$  de dabrafenib y del 23%

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



en su AUC. En un análisis de farmacocinética poblacional, se calculó un pequeño descenso de la biodisponibilidad del trametinib, correspondiente a una disminución del AUC del 12%, cuando se administra combinación con el dabrafenib.

## Estudios clínicos

### *El trametinib en monoterapia (Ensayo 1)*

La eficacia y seguridad del trametinib en pacientes con melanoma 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 trametinib una vez al día o quimioterapia (1000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazina cada 3 semanas o 175 mg/m<sup>2</sup> 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 del trametinib en comparación con la quimioterapia en lo que respecta a la supervivencia libre de progresión (SLP), en pacientes con melanoma avanzado/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 supervivencia libre de progresión en la población IDT, la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta 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 trametinib tras la confirmación de progresión de la enfermedad por un comité independiente. Un total de 51 (47%) pacientes del grupo con quimioterapia con progresión de la enfermedad confirmada pasaron al grupo de tratamiento con trametinib.

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  $\geq 65$  años), la mayoría de los pacientes (64%) presentaba una puntuación de 0 en el estado funcional según la escala ECOG 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 solo se presentan los datos de la eficacia en la población IDT.

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

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Aprobado



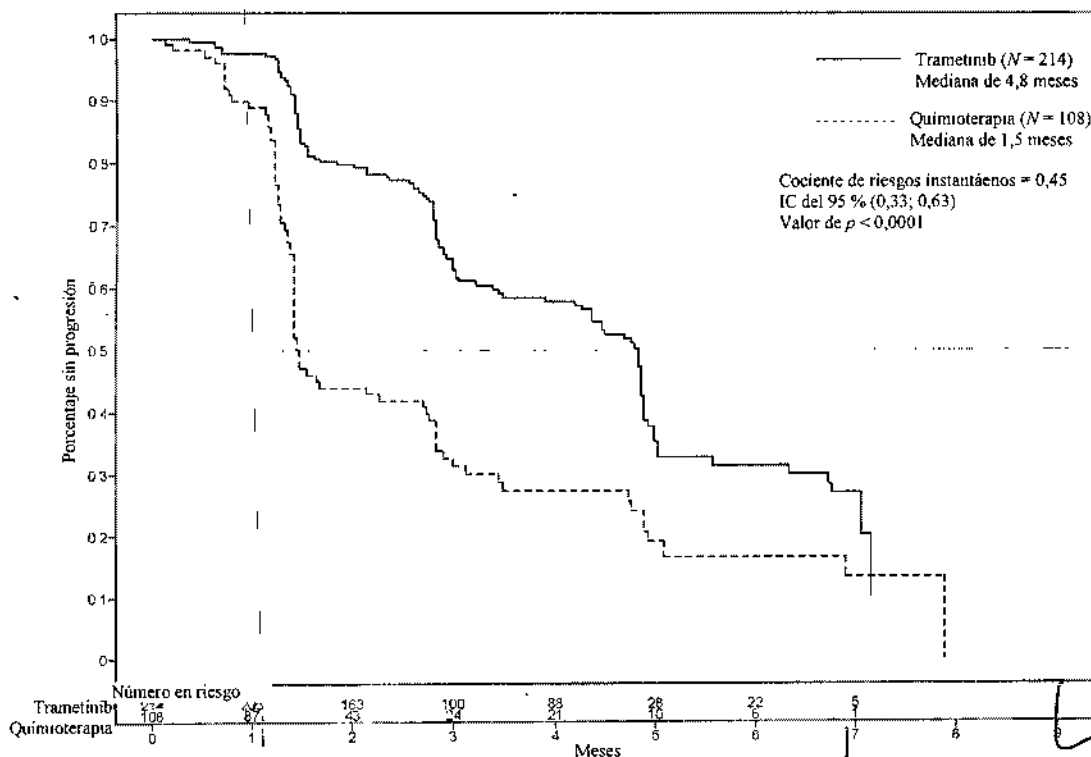


Criterio de valoración	Trametinib (N = 214)	Quimioterapia <sup>a</sup> (N = 108)
Supervivencia libre de progresión		
Mediana de la SLP (meses) (IC del 95%)	4,8 (4,3, 4,9)	1,5 (1,4, 2,7)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,45 (0,33, 0,63)	
Probabilidad (p)	< 0,0001	
Supervivencia global		
Fallecidos, n (%)	35 (16)	29 (27)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,54 (0,32, 0,92)	
Probabilidad (p)	0,0136	
Supervivencia 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; SLP = supervivencia libre de progresión.

<sup>a</sup> En el grupo de quimioterapia se incluyeron pacientes que recibieron 1000 mg/m<sup>2</sup> de dacarbazina (DTIC) cada 3 semanas o 175 mg/m<sup>2</sup> de paclitaxel cada 3 semanas.

Figura 1 Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (población IDT)



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



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

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

#### *Combinación con el dabrafenib*

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


#### MEK115306 (COMBI-d; Ensayo 2)

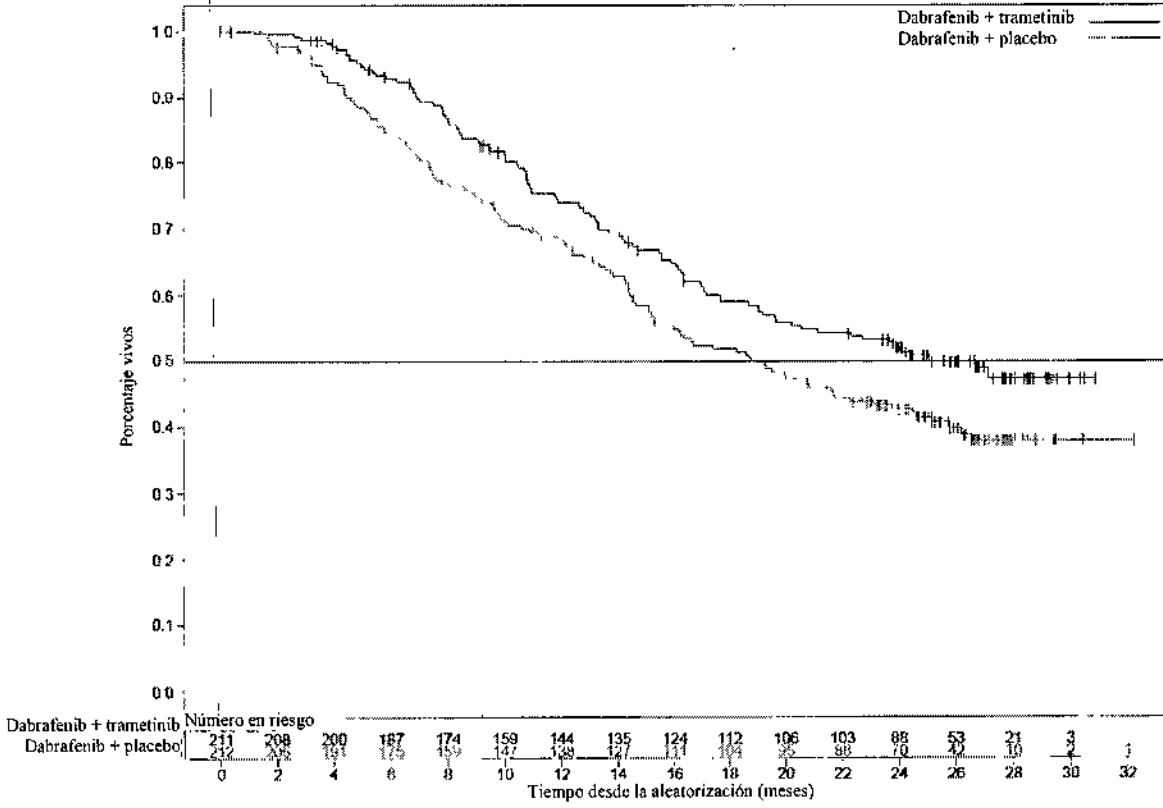
MEK115306 (COMBI-d) fue un estudio de fase III, con doble enmascaramiento y con distribución aleatoria que comparó la combinación del trametinib más el dabrafenib con el dabrafenib más un placebo como tratamiento de primera línea en pacientes con melanoma irreseccable (estadio IIIc) o metastásico (estadio IV) y mutación BRAF V600E/K. El criterio principal de valoración del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador, con un criterio secundario de valoración importante: la supervivencia 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 trametinib una vez al día y 150 mg de dabrafenib 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 IIIc (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 dabrafenib 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 dabrafenib 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 dabrafenib 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 dabrafenib 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 dabrafenib en monoterapia (67,6% y 42,1%, respectivamente).

Figura 2: Curvas de la supervivencia global de Kaplan-Meier (población IDT)

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



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

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

d

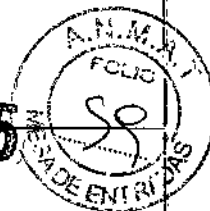


Tabla 2: Resultados de la eficacia evaluada por el investigador del estudio MEK115306 (COMBI-d) (fecha de corte de los datos del análisis primario y final):

Criterios de valoración	Análisis primario*		Análisis final*	
	Dabrafenib más trametinib N = 211	Dabrafenib N = 212	Dabrafenib más trametinib N = 211	Dabrafenib N = 212
<i>SLP evaluada por el investigador</i>				
<i>Progresión de la enfermedad (suerte, n (%))</i>	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
- Mediana, meses	9,3	8,8	11,0	8,8
- (IC del 95% <sup>a</sup> )	(7,7, 11,1)	(5,9, 10,9)	(8,0, 13,9)	(5,9, 9,3)
<i>Cociente de riesgos instantáneos</i>	0,75		0,67	
- (IC del 95%)	(0,57, 0,99)		(0,53, 0,84)	
<i>Probabilidad (p) (prueba del orden logarítmico)</i>	0,035		< 0,001	
<i>Tasa de respuesta global<sup>b</sup></i>	N = 210	N = 210	N = 210	N = 210
(%)	67	51	69	53
IC del 95%	(59,9, 73,0)	(44,5, 58,4)	(61,8, 74,8)	(46,3, 60,2)
<i>Diferencia en la tasa de respuesta (RC<sup>c</sup> + RP<sup>c</sup>), %</i>	15 <sup>d</sup>		15 <sup>d</sup>	
IC del 95% para la diferencia	5,9, 24,5		6,0, 24,5	
<i>Probabilidad (p)</i>	0,0014		0,0014	
<i>Duración de la respuesta (meses)</i>				
Mediana	9,2 <sup>e</sup>	10,2 <sup>e</sup>	12,9	10,6



(IC del 95%)	(7,4, NA)	(7,5, NA)	(9,4, 19,5)	(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 2 grupos que evaluó el tratamiento combinado con trametinib y dabrafenib en comparación con vemurafenib en monoterapia en el melanoma metastásico con mutación BRAF V600. El criterio principal de valoración del estudio fue la supervivencia global. Los pacientes fueron estratificados según la concentración de lactato-deshidrogenasa (LDH; > límite superior de la normalidad [LSN] frente a  $\leq$  LSN) y mutación de BRAF (V600E frente a V600K).

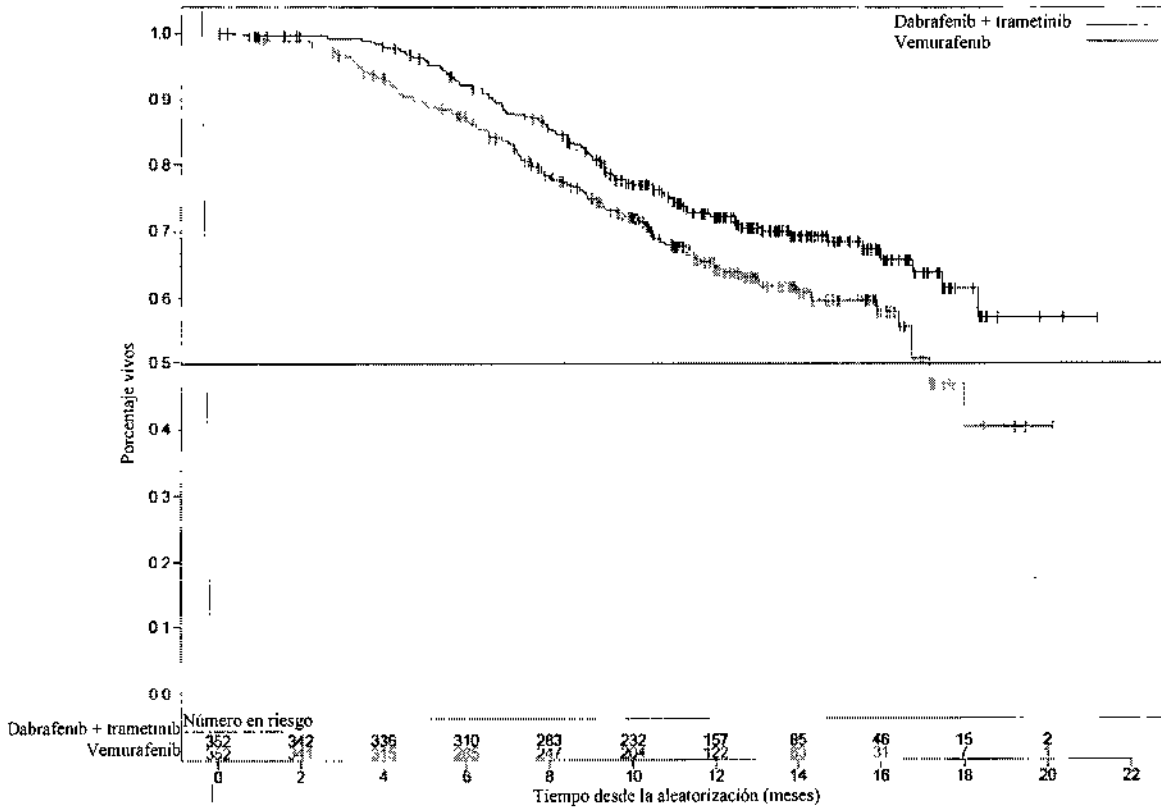
Un total de 704 pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en una proporción 1:1 al grupo del tratamiento combinado (2 mg de trametinib una vez al día y 150 mg de dabrafenib dos veces al día) o al grupo de vemurafenib en monoterapia (960 mg dos veces al día). La mayoría de los pacientes era de raza blanca (> 96%) y varones (55%), con una mediana de edad de 55 años (24% con edad  $\geq 65$  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.

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

Figura 3: Curvas de la supervivencia global de Kaplan-Meier (población IDT)



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

*[Handwritten Signature]*  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gto. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado



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

<i>Criterio de valoración</i>	<i>Dabrafenib + Trametinib (N = 352)</i>	<i>Vemurafenib (N = 352)</i>
<i>SLP evaluada por el investigador</i>		
<i>Progresión de la enfermedad o muerte, n (%)</i>	<i>166 (47)</i>	<i>217 (62)</i>
<i>Mediana, meses (IC del 95%)</i>	<i>11,4 (9,9, 14,9)</i>	<i>7,3 (5,8, 7,8)</i>
<i>Porcentaje de riesgos instantáneos (IC del 95%)</i>	<i>0,56 (0,46, 0,69)</i>	
<i>Probabilidad (p)</i>	<i>&lt; 0,001</i>	
<i>Tasa de respuesta global n (%) IC del 95%</i>	<i>226 (64) (59,1, 69,4)</i>	<i>180 (51) (46,1, 56,8)</i>
<i>Diferencia en la tasa de respuesta (RC + RP), % (IC del 95% para la diferencia)</i>	<i>13 (5,7, 20,2)</i>	
<i>Probabilidad (p)</i>	<i>0,0005</i>	
<i>Duración de la respuesta (meses)</i>		
<i>Mediana (IC del 95%)</i>	<i>13,8 (11,0, NA)</i>	<i>7,5 (7,3, 9,3)</i>

NA = no alcanzado; SLP = supervivencia libre de progresión.

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



## Datos preclínicos

### *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*

#### Fertilidad

El trametinib puede afectar a la fertilidad de las mujeres. En estudios con dosis múltiples de trametinib en ratas adultas y en crías se observaron alteraciones en la maduración folicular, que consistieron en 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 AUC).

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.

#### Embarazo

En estudios de toxicidad para la función reproductora en ratas, se observó toxicidad materna y en el desarrollo con dosis  $\geq 0,031$  mg/kg/día (aproximadamente 0,3 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC). En conejas gestantes, se observó una mayor incidencia de abortos y toxicidad materna y en el desarrollo (reducción del peso fetal y mayor incidencia de defectos en la osificación) con dosis  $\geq 0,039$  mg/kg/día (aproximadamente 0,1 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC).

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





Novartis

### Toxicología y farmacología en animales

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 AUC).

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 AUC) durante un máximo de 3 semanas. En ratas adultas, se observó mineralización y necrosis miocárdica asociadas a un incremento del fósforo sérico con  $\geq 1$  mg/kg/día (aproximadamente 12 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC). En crías de rata, se observó un aumento del peso del corazón sin alteraciones histopatológicas con 0,35 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces la exposición clínica en humanos basada en el AUC).

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

#### *El trametinib en combinación con dabrafenib*

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

### POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

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.

Las dosis recomendadas de Mekinist® son:

- En monoterapia, 2 mg por vía oral una vez al día.
- En combinación con dabrafenib, 2 mg por vía oral una vez al día y 150 mg de dabrafenib por vía oral dos veces al día.

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 trametinib, solo se debe tomar la dosis olvidada si faltan más de 12 horas para la siguiente dosis programada.

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

Continuar con el tratamiento hasta que la enfermedad mejore u. ocurra una toxicidad considerable.

#### Modificaciones de la dosis

##### *Para Nuevas Neoplasias Malignas Cutáneas:*

No se requieren modificaciones de la dosis.

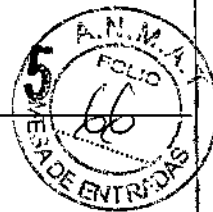
##### *Para Nuevas Neoplasias Malignas No-cutáneas:*

No se requieren modificaciones de la dosis para Mekinist®. Si se lo utiliza en combinación con dabrafenib, se debe discontinuar dabrafenib en forma permanente en pacientes que desarrollen neoplasias malignas no-cutáneas con mutación positiva RAS.

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal del tratamiento, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento (véanse la tabla 4 y la tabla 5).

Tabla 4: Reducciones recomendadas de la dosis

Reducciones del nivel de dosis de Mekinist® cuando se lo administra como agente único o en combinación con Dabrafenib	
Primera Reducción del Nivel de Dosis	1,5 mg por vía oral, una vez al día
Segunda Reducción del Nivel de Dosis	1 mg por vía oral, una vez al día
Modificaciones Subsiguientes	Discontinuar en forma permanente si el paciente no es capaz de tolerar Mekinist® 1 mg por vía oral una vez al día
Reducciones del nivel de dosis de Dabrafenib cuando se lo administra en combinación con Mekinist®	
Primera Reducción del Nivel de Dosis	100 mg por vía oral, dos veces al día
Segunda Reducción del Nivel de Dosis	75 mg por vía oral, dos veces al día
Tercera Reducción del Nivel de Dosis	50 mg por vía oral, dos veces al día

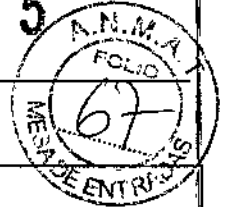


Modificaciones Subsiguientes	Discontinuar en forma permanente el dabrafenib si el paciente no es capaz de tolerar 50 mg por vía oral dos veces al día
------------------------------	--

Tabla 5: Modificaciones recomendadas del nivel de dosis de Mekinist® administrado como agente único; y de Mekinist® y Dabrafenib administrados en combinación

Severidad de la Reacción Adversa <sup>a</sup>	Mekinist® <sup>b</sup>	Dabrafenib (Cuando se lo Utiliza en Combinación <sup>b,c</sup> )
<i>Fiebre por Reacción Medicamentosa</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fiebre de 38,5°C a 40°C</li> </ul>	No modificar el nivel de dosis de Mekinist®.	Suspender dabrafenib hasta que se resuelva la fiebre. Luego comenzar nuevamente al mismo nivel o a un nivel más bajo de dosis.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Fiebre mayor de 40°C</li> <li>Fiebre complicada con rigor, hipotensión, deshidratación, o insuficiencia renal</li> </ul>	Suspender Mekinist® hasta que se resuelva la fiebre. Luego comenzar nuevamente Mekinist® al mismo nivel o a un nivel más bajo de dosis.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender dabrafenib hasta que se resuelva la fiebre. Luego comenzar nuevamente a un nivel más bajo de dosis.</li> <li>○</li> <li>Discontinuar permanentemente dabrafenib.</li> </ul>
<i>Cutaneas</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Toxicidad cutánea intolerable de Grado 2</li> <li>Toxicidad cutánea de Grado 3 o 4</li> </ul>	Suspender Mekinist® durante hasta 3 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejora, comenzar nuevamente a un nivel más bajo de dosis.</li> <li>Si no mejora, discontinuar en forma permanente.</li> </ul>	Suspender dabrafenib durante hasta 3 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejora, comenzar nuevamente a un nivel más bajo de dosis.</li> <li>Si no mejora, discontinuar en forma permanente.</li> </ul>

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



<i>Cardíacas</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Asintomático, disminución absoluta en la LVEF del 10% o mayor desde el estado inicial y se encuentra por debajo de los límites inferiores normales de la institución (LLN) desde el valor pretratamiento</li> </ul>	Suspender Mekinist® durante hasta 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejora al valor LVEF normal, comenzar nuevamente a un nivel más bajo de dosis.</li> <li>Si no mejora al valor LVEF normal, discontinuar en forma permanente.</li> </ul>	No modificar el nivel de dosis de dabrafenib.
Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática <ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución absoluta de la LVEF de más del 20% del estado basal que se encuentra por debajo de los LLN</li> </ul>	Discontinuar permanentemente Mekinist®.	Suspender dabrafenib, si mejora, entonces comenzar nuevamente al mismo nivel de dosis.
<i>Tromboembolismo Venoso</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>DVT o EP no complicados</li> </ul>	Suspender Mekinist® durante hasta 3 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejora a Grado 0-1, comenzar nuevamente a un nivel más bajo de dosis.</li> <li>Si no mejora, discontinuar en forma permanente.</li> </ul>	No modificar el nivel de dosis de dabrafenib.
<ul style="list-style-type: none"> <li>EP con Riesgo de Vida</li> </ul>	Discontinuar permanentemente Mekinist®.	Discontinuar permanentemente dabrafenib.
<i>Toxicidad ocular</i>		

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



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (RPED) Grado 2-3</li> </ul>	<p>Suspender Mekinist® durante hasta 3 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si mejora a Grado 0-1, comenzar nuevamente a un nivel más bajo de dosis.</li> <li>• Si no mejora, discontinuar en forma permanente.</li> </ul>	<p>No modificar el nivel de dosis de dabrafenib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oclusión de la vena retiniana</li> </ul>	<p>Discontinuar permanentemente Mekinist®.</p>	<p>No modificar el nivel de dosis de dabrafenib.</p>
<p>Uveítis</p>	<p>No modificar el nivel de dosis de Mekinist®.</p>	<p>No modificar la dosis de dabrafenib si se puede controlar la inflamación ocular con tratamientos locales efectivos. Si la uveítis no responde al tratamiento ocular local, suspender dabrafenib durante hasta 6 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si mejora a Grado 0-1, comenzar nuevamente a un nivel más bajo de dosis.</li> <li>• Si no mejora, discontinuar en forma permanente.</li> </ul>
<i>Respiratorio</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad Pulmonar Intersticial / Neumonitis</li> </ul>	<p>Discontinuar permanentemente de Mekinist®.</p>	<p>No modificar el nivel de dosis de dabrafenib.</p>
<i>Otras</i>		

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



<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones adversas intolerables de Grado 2</li> <li>• Cualquier reacción adversa de Grado 3</li> </ul>	<p>Suspender Mekinist® durante hasta 3 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si mejora a Grado 0-1, comenzar nuevamente a un nivel más bajo de dosis.</li> <li>• Si no mejora, discontinuar en forma permanente.</li> </ul>	<p>Suspender el dabrafenib</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si mejora a Grado 0-1, comenzar nuevamente a un nivel más bajo de dosis.</li> <li>• Si no mejora, discontinuar en forma permanente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primera aparición de cualquier reacción adversa de Grado 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender el Mekinist® hasta que la reacción adversa mejore a Grado 0-1. Luego comenzar nuevamente a un nivel más bajo de dosis.</li> </ul> <p>○</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar en forma permanente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender el dabrafenib hasta que la reacción adversa mejore a Grado 0-1. Luego comenzar nuevamente a un nivel más bajo de dosis.</li> </ul> <p>○</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar en forma permanente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción adversa recurrente de Grado 4</li> </ul>	<p>Discontinuar permanentemente Mekinist®.</p>	<p>Discontinuar permanentemente el dabrafenib.</p>

<sup>a</sup>Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

<sup>b</sup>Véase Tabla 4 para reducciones recomendadas de nivel de dosis de Mekinist® y dabrafenib.

ferirse a la Información Completa de Prescripción para dabrafenib.

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.

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 no se recuperan los valores basales de la FEVI al repetir la prueba, se debe suspender permanentemente la administración de trametinib.

**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 A. M. A. T.



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 5 y, si se está utilizando trametinib en combinación con dabrafenib, debe continuarse el tratamiento con dabrafenib a la misma dosis (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

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 5 solo para trametinib; no es necesario modificar la dosis de dabrafenib cuando se administra en combinación con trametinib.

Manejo de la fiebre: Cuando se utiliza el trametinib en combinación con dabrafenib, se debe interrumpir el tratamiento con dabrafenib si la temperatura del paciente es  $\geq 38,5$  °C; el trametinib se debe seguir administrando a la misma dosis. Debe iniciarse tratamiento con antipiréticos como ibuprofeno o paracetamol. Se debe evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Una vez resuelta la fiebre, se puede reanudar la administración de dabrafenib, con la debida profilaxis antipirética, bien:

- en el mismo nivel de dosis;
- reduciendo la dosis en un nivel, si la fiebre es recurrente ha cursado con otros síntomas graves como deshidratación, hipotensión o insuficiencia renal.

Se debe considerar el uso de corticoesteroides orales cuando los antipiréticos sean insuficientes.

## Poblaciones de pacientes

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de trametinib en niños y adolescentes (< 18 años).

### *Pacientes de edad avanzada*

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

### *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 "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

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



difirió significativamente entre los pacientes con insuficiencia hepática leve y los pacientes con una función hepática normal (ver "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.

## CONTRAINDICACIONES

No se han identificado contraindicaciones.

## ADVERTENCIAS

### Nuevas Neoplasias Malignas Primarias

Pueden ocurrir nuevas neoplasias malignas primarias, cutáneas y no-cutáneas, cuando se utiliza Mekinist® en combinación con dabrafenib y con dabrafenib como agente único (ver información completa en el prospecto dabrafenib).

#### *Neoplasias Malignas Cutáneas*

En el Ensayo 2, la incidencia de carcinoma de células basales en pacientes que recibían Mekinist® en combinación con dabrafenib, fue de 3% (7/209) en comparación con 6% (13/211) en pacientes que recibían dabrafenib como agente único. El rango de tiempo hasta el primer diagnóstico del carcinoma de células basales fue de 86 a 726 días (mediana: 155 días) en pacientes que recibían Mekinist® en combinación con dabrafenib y fue de 29 a 503 días (mediana: 134 días) para los pacientes que recibían dabrafenib como agente único.

En el Ensayo 2, los carcinomas cutáneos de células escamosas (SCC), incluyendo el queratoacantoma, ocurrió en el 3% de los pacientes que recibían Mekinist® en combinación con dabrafenib y en el 10% de los pacientes que recibían dabrafenib como agente único. El rango de tiempo hasta el primer diagnóstico de cuSCC fue de 56 a 510 días en la rama de combinación (mediana: 223 días) y fue de 9 a 635 días en la rama que recibía dabrafenib como agente único (mediana: 60 días).

En el Ensayo 2, los nuevos melanomas primarios ocurrieron en menos del 1% (1/209) de pacientes que recibían Mekinist® en combinación con dabrafenib y en el 2% (4/211) de los pacientes que recibían dabrafenib como agente único.

Se deben realizar evaluaciones dermatológicas antes de iniciar Mekinist® en combinación con dabrafenib, cada 2 meses mientras dura el tratamiento, y hasta por 6 meses luego de la discontinuación de la combinación. No se recomiendan modificaciones de la dosis de Mekinist® o dabrafenib en pacientes que desarrollan nuevas neoplasias malignas cutáneas primarias.

#### *Neoplasias Malignas No-cutáneas*

En base a su mecanismo de acción, el dabrafenib puede promover el crecimiento y desarrollo de neoplasias malignas con activación de RAS a través de mutaciones u otros mecanismos [referirse a la Información Completa de Prescripción para dabrafenib]. En el Ensayo 2, en pacientes que recibían Mekinist® en combinación con dabrafenib, se identificaron tres casos de neoplasias malignas no-cutáneas: cáncer de próstata (n = 1), carcinoma papilar de tiroides (n = 1), y feocromocitoma de metástasis hepática primaria desconocida (n = 1). En pacientes que recibían





dabrafenib como agente único, se identificaron seis casos de neoplasias malignas no cutáneas en el Ensayo 2: adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma del conducto biliar con mutación RAS positiva, linfoma de Hodgkin, carcinoma papilar urotelial (n = 1 cada uno) y cáncer de mama (n = 2).

Controlar estrechamente a los pacientes que reciben la combinación para detectar signos o síntomas de neoplasias malignas no-cutáneas. Si se lo utiliza en combinación con dabrafenib, no se requiere modificación de la dosis para Mekinist® en pacientes que desarrollan neoplasias malignas no-cutáneas. Se debe discontinuar dabrafenib en forma permanente en pacientes que desarrollen neoplasias malignas no-cutáneas con mutación positiva RAS.

#### Miocardopatía (reducción de la FEVI/disfunción del ventrículo izquierdo):

Cuando se administra Mekinist® como agente único o en combinación con dabrafenib, puede ocurrir cardiomiopatía.

En el Ensayo 1, ocurrió cardiomiopatía (definida como insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, o disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda [FEVI]) en el 7% (14/211) de los pacientes tratados con Mekinist®; ningún paciente tratado con quimioterapia desarrolló cardiomiopatía en el Ensayo 1. En el Ensayo 2, la cardiomiopatía ocurrió en el 6% (12/209) de los pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib y en 5% (10/211) de los pacientes tratados con dabrafenib como agente único. El tiempo inicial promedio para el inicio de la cardiomiopatía en pacientes tratados con Mekinist® fue de 63 días (rango: 16 a 156 días) para el Ensayo 1 y 157 días (rango: 2 a 758 días) para el Ensayo 2.

Se identificó la cardiomiopatía dentro del primer mes de tratamiento con Mekinist® en 5 de los 14 pacientes en el Ensayo 1 y en 2 de los 125 pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib en el Ensayo 2. El desarrollo de la cardiomiopatía dio como resultado la reducción (7/211) y/o discontinuación (4/211) de Mekinist® en el Ensayo 1, y dio como resultado la reducción de la dosis de Mekinist® (4/209) y/o la interrupción de la dosis de Mekinist® y dabrafenib (10/209)

los pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib en el Ensayo 2. La cardiomiopatía se resolvió en 10 de 14 (71%) pacientes tratados con Mekinist® en el Ensayo 1 y en 10 de 12 (83%) pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib en el Ensayo 2.

A lo largo de los ensayos clínicos con Mekinist® administrado ya sea como agente único (N = 329), o en combinación con dabrafenib (N = 559), 11% y 7% de los pacientes, respectivamente, desarrollaron una disminución en la FEVI por debajo de los límites normales inferiores institucionales con una disminución absoluta en la FEVI  $\geq 10\%$  por debajo del estado basal). El cinco por ciento y el 3% de los pacientes en ensayos como agente único y en combinación, respectivamente, demostró una disminución en la FEVI por debajo de los límites inferiores normales institucionales con una disminución absoluta en la FEVI del  $\geq 20\%$  por debajo del estado basal.

Evaluar la FEVI mediante ecocardiograma o por ventriculografía isotópica (MUGA) antes del inicio del Mekinist® como un agente único y en combinación con dabrafenib, un mes después del inicio, y a intervalos de 2 a 3 meses mientras se mantenga el tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con Mekinist® durante hasta 4 semanas si el valor absoluto de la FEVI disminuye en un 10% respecto de los valores pretratamiento y si es menor que el límite inferior normal. Para la cardiomiopatía sintomática o persistente, y la disfunción de LV asintomática que no se resuelve dentro de las 4 semanas, se debe discontinuar el Mekinist® y suspender el dabrafenib. Comenzar nuevamente el

dabrafenib al mismo nivel de dosis cuando se recupere la función cardíaca (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 definidas como sangrado sintomático en un área u órgano crítico (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En el ensayo 2, la incidencia de cualquier evento hemorrágico en pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib fue del 19% (40/209) en comparación con 15% (32/211) de los pacientes tratados con dabrafenib como agente único. La hemorragia Gastrointestinal ocurrió en el 6% (12/209) de los pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib en comparación con 3% (6/211) de los pacientes tratados con dabrafenib como agente único.

Tres de 209 pacientes (1%) que recibieron trametinib en combinación con dabrafenib en un ensayo de fase III sufrieron acontecimientos hemorrágicos intracraneales con desenlace mortal.

Discontinuar Mekinist® en forma permanente, así como también dabrafenib si se lo administra en combinación, para todos los eventos hemorrágicos de Grado 4 y para cualquier evento hemorrágico de Grado 3 que no mejore. Suspender Mekinist® durante hasta 3 semanas para eventos hemorrágicos de Grado 3; si mejoran, comenzar nuevamente el tratamiento a un nivel más bajo de dosis.

#### Toxicidad ocular:

##### *Oclusión de la vena retinaria (OVR):*

A lo largo de todos los ensayos clínicos que incluyeron de Mekinist®, la incidencia de OVR fue del 0,1% (54/3.662). OVR puede llevar al edema macular, disminución de la función visual, neovascularización, y glaucoma.

Realizar urgentemente (dentro de las 24 horas) una evaluación oftalmológica para la pérdida de visión informada por el paciente u otros trastornos visuales. Discontinuar permanentemente el Mekinist® en pacientes con OVR documentada. Si se utiliza Mekinist® en combinación con dabrafenib, no modificar la dosis (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN")

##### *Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (RPED)*

Cuando se administra Mekinist® como agente único o en combinación con dabrafenib, puede ocurrir desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (RPED). Los desprendimientos de retina pueden ser bilaterales y multifocales, y ocurrieron en la región macular de la retina, y pueden llevar a la reducción en la actividad visual. Las anomalías observadas en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) pueden persistir más de un mes.

En el Ensayo 1 y el Ensayo 2, se realizaron exámenes oftalmológicos que incluyeron la evaluación de la retina antes del tratamiento, a las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento en el Ensayo 2, y garantizado según los síntomas.

En el Ensayo 1, un paciente (0,5%) que recibía Mekinist® desarrolló RPED pero no se identificaron casos de RPED en los pacientes tratados con quimioterapia. En el Ensayo 2, dos pacientes (menos del 1%) que recibían Mekinist® en combinación con dabrafenib desarrollaron RPED.

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Aprobado



En cualquier momento que un paciente informe trastornos visuales se debe realizar una evaluación oftalmológica y comparar con el estado basal, si se encuentra disponible. Si se diagnostica el RPED, se debe suspender el Mekinist®. Si se documenta la resolución del RPED en evaluaciones oftalmológicas repetidas dentro de las 3 semanas, se puede volver a comenzar el Mekinist® a un nivel de dosificación menor. Si luego de 3 semanas no se registra una mejoría, se debe discontinuar Mekinist®. Si se utiliza Mekinist® en combinación con dabrafenib, no modificar la dosis de dabrafenib (ver "POSLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN")

#### Uveítis:

Cuando se utiliza Mekinist® en combinación con dabrafenib así como también cuando se utiliza dabrafenib como agente único, pueden ocurrir uveítis, iritis, y/o iridociclitis (ver "prospecto de dabrafenib").

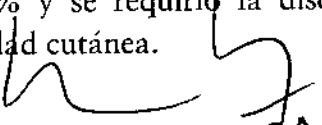
Ocurrió uveítis en el 1% 2% (9/559) de los pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib.

El tratamiento sintomático utilizado en los ensayos clínicos incluyó esteroides y midriáticos en gotas oftálmicas. Se debe controlar a los pacientes respecto de signos y síntomas visuales de uveítis (por ejemplo, cambio en la visión, fotofobia, dolor ocular). Si se realiza el diagnóstico, no modificar la dosis si se puede controlar la inflamación ocular con tratamientos locales efectivos. Suspender el dabrafenib durante hasta 6 semanas si la uveítis no responde al tratamiento ocular local, hasta que la uveítis se resuelva a Grado 0- a 1. Si no mejora, discontinuar en forma permanente el dabrafenib. Si se utiliza Mekinist® en combinación con dabrafenib, no modificar la dosis de Mekinist® (ver "POSLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN")

#### Toxicidad cutánea seria:

Cuando se administra Mekinist® como agente único o en combinación con dabrafenib, puede ocurrir toxicidad cutánea seria. También puede ocurrir toxicidad cutánea seria con el uso de dabrafenib como agente único (ver "prospecto de dabrafenib").

En el Ensayo 1, la incidencia general de cualquier toxicidad cutánea, la más comunes de las cuales fueron rash, rash debido a dermatitis acneiforme, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, y eritema, fue del 87% en los pacientes tratados con Mekinist® y del 13% en los pacientes tratados con quimioterapia. La toxicidad cutánea severa ocurrió en el 12% de los pacientes tratados con Mekinist®. La toxicidad cutánea que requirió hospitalización ocurrió en el 6% de los pacientes tratados con Mekinist®, más frecuentemente para infecciones cutáneas secundarias que requirieron el uso de antibióticos intravenosos o toxicidad cutánea severa sin infección secundaria. En comparación, ningún paciente tratado con quimioterapia requirió hospitalización debido a toxicidad cutánea severa o infecciones cutáneas. El tiempo inicial promedio para el inicio de la cardiomiopatía en pacientes tratados con Mekinist® fue de 15 días (rango: 1 a 221 días) y el tiempo medio hasta la resolución de la toxicidad cutánea fue de 48 días (rango: 1 a 282 días). Se requirieron reducciones en la dosis de Mekinist® en el 12% y se requirió la discontinuación permanente de Mekinist® en el 1% de los pacientes con toxicidad cutánea.

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



En el Ensayo 2, la incidencia de cualquier toxicidad cutánea fue similar para los pacientes que recibían Mekinist® en combinación con dabrafenib (48% [101/209]) en comparación con los pacientes que recibían dabrafenib como agente único (53% [112/211]). El tiempo medio para el inicio de la toxicidad cutánea en pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib fue de 40 días (rango: 1 a 833 días) y la mediana de tiempo hasta la resolución de la toxicidad cutánea fue de 33 días (rango: 1 a 744 días). Ningún paciente requirió la discontinuación en forma permanente de Mekinist® o dabrafenib para la toxicidad cutánea.

A lo largo de los ensayos clínicos de Mekinist® administrado en combinación con dabrafenib (n = 559), ocurrió toxicidad cutánea que requirió hospitalización en menos del 1% (2/559) de los pacientes.

Suspender el Mekinist®, y el dabrafenib si se los utiliza en combinación, para toxicidad cutánea intolerable o severa. Mekinist® y dabrafenib pueden comenzarse nuevamente a niveles más bajos de dosis en pacientes que presenten mejoría o recuperación de la toxicidad cutánea dentro de las 3 semanas (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN")

#### Tromboembolismo venoso:

Cuando se administra Mekinist® en combinación con dabrafenib puede ocurrir tromboembolismo venoso.

En el Ensayo 2, el tratamiento con Mekinist® en combinación con dabrafenib dio como resultado un aumento de la incidencia de trombosis venosas profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP): 3% (64/209) de los pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib en comparación con menos del 1% (2/211) de los pacientes tratados con dabrafenib como agente único.

Si el paciente presenta síntomas de embolia pulmonar o trombosis venosa profunda, tales como respiración entrecortada, dolor de pecho, o inflamación de brazo o pierna debe solicitar asistencia médica inmediatamente. Discontinuar Mekinist® y el dabrafenib en forma permanente si ocurre EP peligroso para la vida. Suspender el Mekinist® durante hasta 3 semanas, cuando suceda TVP y EP no complicados; si mejora, puede comenzarse nuevamente el Mekinist® a un nivel de dosis menor. No modificar la dosis de dabrafenib (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN")

#### Enfermedad Pulmonar Intersticial:

En los ensayos clínicos de Mekinist® (N = 329) como agente único, ocurrió EPI o neumonitis en el 2% de los pacientes. En el Ensayo 1, el 2% (5/211) de los pacientes tratados con Mekinist® desarrollaron EPI o neumonitis; los cinco pacientes requirieron hospitalización. El tiempo medio hasta la primera presentación de EPI o neumonitis fue de 160 días (rango: 60 a 172 días). En el Ensayo 2, menos del 1% (2/209) de los pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib desarrollaron neumonitis en comparación con ningún paciente en la

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gta. de Aduanas Rep. Piritorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Agudorodo



rama de dabrafenib utilizado como monoterapia. Uno de los dos pacientes requirió hospitalización.

Suspender el Mekinist® en pacientes que se presenten con síntomas y hallazgos pulmonares nuevos o progresivos, que incluyan tos, disnea, hipoxia, efusión pleural o infiltrados, con investigaciones clínicas pendientes. Para los pacientes a los que se les diagnostique ILD o neumonitis relacionada con el tratamiento, se debe discontinuar el Mekinist® en forma permanente. Si se utiliza Mekinist® en combinación con dabrafenib, no modificar la dosis de dabrafenib (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

#### Hiperglucemia:

Puede ocurrir hiperglucemia cuando se utilice Mekinist® en combinación con dabrafenib y con brafenib como agente único. Con el uso de dabrafenib como agente único o en combinación con Mekinist®, ocurrió hiperglucemia que requirió el aumento de la dosis, o el inicio de tratamiento con insulina o agentes hipoglucemiantes orales (ver "prospecto de dabrafenib").

En el Ensayo 2, 4 de los 15 pacientes con antecedentes de diabetes que recibían Mekinist® en combinación con dabrafenib requirió un tratamiento hipoglucémico más intensivo. La incidencia de hiperglucemia de Grado 3 y Grado 4, en base a los valores de laboratorio, fue del 5% (11/209 y menos del 1% (1/209) respectivamente en pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib con el 4% (9/211) (Grado 3) y ningún Grado 4 en pacientes tratados con dabrafenib como agente único.

Se debe controlar los niveles de glucosa sérica como sea adecuado para la clínica durante el tratamiento con Mekinist® en combinación con dabrafenib en pacientes con diabetes o hiperglucemia pre-existentes. Recomiende a los pacientes que informen los síntomas de hiperglucemia severa.

#### Reacciones febriles serias:

Cuando Mekinist® es utilizado en combinación con dabrafenib y cuando dabrafenib es utilizado como agente único pueden ocurrir reacciones febriles serias y fiebre de cualquier severidad acompañadas de hipotensión, rigor o escalofríos, deshidratación, o insuficiencia renal (ver "prospecto de dabrafenib").

Cuando Mekinist® se utiliza en combinación con dabrafenib aumentan la incidencia y severidad de la pirexia en comparación al uso de dabrafenib como agente único (ver "REACCIONES ADVERSAS").

En el Ensayo 2, la incidencia de fiebre (seria y no seria) fue del 57% (119/209) en los pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib y del 33% (69/211) en pacientes tratados con dabrafenib como agente único. Las reacciones febriles serias que incluyen fiebre de cualquier severidad acompañada de hipotensión, deshidratación, o rigores severos/escalofríos sucedieron en el 17% (35/209) de los pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib en

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Aptoderado

comparación con 7% (15/211) de los pacientes tratados con dabrafenib como agente único. La fiebre se complicó con escalofríos/rigores en el 38% (80/209), deshidratación en el 1% (3/209), y síncope en el 24% (5/209) de los pacientes en el Ensayo 2.

En pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib, el tiempo medio hasta el comienzo del episodio inicial de fiebre fue de 37 días en comparación con 19 días en los pacientes tratados con dabrafenib como agente único; la duración media de la fiebre fue de 3 días con la combinación y con dabrafenib como agente único. Aproximadamente un tercio de los pacientes que recibían el tratamiento combinado que experimentaron pirexia, tuvieron 3 o más eventos.

A lo largo de los ensayos clínicos de Mekinist® administrado en combinación con dabrafenib (N = 559), la incidencia de pirexia fue del 54% (303/559) de los cuales la mayoría de los casos (90%) fueron Grados 1 y 2.

Suspender dabrafenib en caso de fiebre de 38,5 °C o mayor. Suspender Mekinist® en caso de fiebre mayor de 40° C. Suspender dabrafenib y Mekinist® en caso de una reacción febril seria o fiebre acompañada de hipotensión, rigor o escalofríos, deshidratación, o insuficiencia renal, y evaluar signos y síntomas de infección. Monitorear la creatinina sérica y otra evidencia de la función renal durante y luego de un evento de pirexia severa. Puede ser necesario realizar profilaxis secundaria con antipiréticos cuando se vuelva a comenzar el tratamiento con Mekinist® o dabrafenib. Se debe tener en cuenta el uso de corticosteroides para el tratamiento de la fiebre cuando los antipiréticos son insuficientes.

## PRECAUCIONES

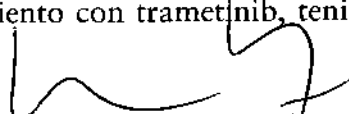
### Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados del trametinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con el trametinib han mostrado toxicidad para la función reproductora (ver "Datos Preclínicos"). El trametinib no se debe administrar a mujeres embarazadas ni a madres lactantes. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y en los 4 meses posteriores a la interrupción del trametinib. Si se utiliza el trametinib, con o sin el dabrafenib, durante el embarazo, o la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con trametinib en monoterapia o en combinación con dabrafenib, se le debe informar de los posibles riesgos para el feto.

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, por lo que se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo, como los métodos de barrera.

### Lactancia

Se desconoce si el trametinib se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, no puede descartarse la existencia de riesgo para los lactantes. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con trametinib, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre.

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Ortopia Inyectiva  
Cto. de Avda. de los Libertadores  
Córdoba, Argentina. Tel. 51921



## Fertilidad

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.

## Capacidad para realizar tareas que requieren sentido de la realidad y habilidades motoras o cognitivas

No se han llevado a cabo estudios para investigar el efecto del trametinib sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Teniendo en cuenta las propiedades farmacológicas del trametinib, no se prevé un efecto perjudicial sobre estas actividades. El estado clínico del paciente y el perfil de acontecimientos adversos del trametinib se deben tener en cuenta a la hora de evaluar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieren sentido de la realidad y habilidades motoras o cognitivas.

## Interacciones

### Monoterapia

Dado que el trametinib es metabolizado principalmente mediante desacetilación mediada por enzimas hidrolíticas (p. ej., 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 CYP3A4 (ver "Propiedades Farmacocinéticas").

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").

### Combinación con el dabrafenib

La administración concomitante de dosis múltiples de dabrafenib 150 mg dos veces al día y trametinib 2 mg una vez al día no provocó cambios clínicamente relevantes en la  $C_{máx}$  y el AUC de ninguno de los dos fármacos (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

Consúltense en la ficha técnica de dabrafenib las guías sobre interacciones farmacológicas asociadas al dabrafenib en monoterapia.

## REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten con mayor detalle en otra sección de este prospecto:

- Nuevas Neoplasias Malignas Primarias (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES")
- Hemorragia (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES")
- Tromboembolismo Venoso (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES")

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



- Cardiomiopatía (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”)
- Toxicidades Oculares (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”)
- Enfermedad Pulmonar Intersticial (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”)
- Reacciones Febriles Serias (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”)
- Toxicidad Cutánea Seria (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”)
- Hiperglucemia (ver “ADVERTENCIAS” y “PRECAUCIONES”)

### Datos de ensayos clínicos

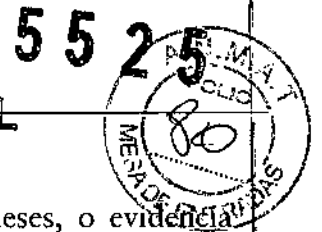
Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descriptos en la sección de Advertencias y Precauciones y que se encuentran a continuación, reflejan la exposición a Mekinist® como agente único y en combinación con dabrafenib. Mekinist® administrado como agente único se evaluó en 329 pacientes, incluyendo 107 (33%) expuestos durante 6 meses o más y 30 (9%) expuestos durante un año o más. Mekinist® administrado como agente único se estudió en ensayos abiertos, de una sola rama (N = 118) o en un ensayo abierto, randomizado, con control activo (N = 211). La mediana de edad fue de 54 años, 60% eran hombres, mayor de 99% eran blancos, y todos los pacientes padecían melanoma metastásico. Todos los pacientes recibieron dosis de 2 mg una vez al día de Mekinist®. La incidencia de OVR es obtenida de los 3,662 pacientes provenientes de todos los ensayos clínicos con Mekinist® como agente único y en combinación con dabrafenib.

En dos ensayos de Fase 3, se evaluó la seguridad de Mekinist® en combinación con dabrafenib (199 pacientes en el Ensayo 2 y 350 pacientes en el Ensayo 3) con un análisis de seguridad agrupado un total de 559 pacientes con melanoma no resecable o metastásico que tienen resultado positivo para la mutación BRAF V600 que recibieron Mekinist® 2 mg por vía oral una vez al día en combinación con dabrafenib 150 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (ver “Estudios Clínicos”). De entre estos 559-pacientes, 197 (354%) fueron expuestos a Mekinist® y dabrafenib por más de 6 meses a 12 meses mientras que 185 (33%) fueron expuestos a Mekinist® y dabrafenib por más de un año. La mediana de edad fue de 55 años, 57% eran hombres y 98% eran de raza blanca.

La Tabla 6 presenta las reacciones adversas identificadas provenientes de los análisis del Ensayo 1, un ensayo randomizado, abierto de pacientes con melanoma no resecable o metastásico que tienen resultado positivo para la mutación BRAF V600E o V600K que recibieron Mekinist® (N = 211) 2 mg por vía oral una vez al día o quimioterapia (N = 99) (ya sea dacarbazina 1.000mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) (ver “Estudios Clínicos”). Los pacientes con





LVEF anormal, antecedentes de síndrome coronario agudo dentro de los 6 meses, o evidencia actual de insuficiencia cardíaca congestiva Clase II o mayor (Asociación Cardiológica de Nueva York) se excluyeron del Ensayo 1. La mediana de duración del tratamiento con MEKINIST fue de 4,3 meses. En el Ensayo 1, el 9% de los pacientes que recibieron Mekinist® experimentaron reacciones adversas que dieron como resultado la discontinuación permanente de la medicación del ensayo. Las reacciones adversas más comunes que resultaron en la discontinuación permanente de Mekinist® fueron disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), neumonitis, insuficiencia renal, diarrea, y rash. Las reacciones adversas llevaron a reducciones de la dosis en el 27% de los pacientes tratados con Mekinist®. El rash y la disminución de la FEVI fueron las razones más frecuentemente citadas para las reducciones de dosis de of Mekinist®.

Tabla 6: Reacciones Adversas Seleccionadas que Ocurren en 10% de los Pacientes que Reciben Mekinist® y con una Incidencia Mayor (5%) que en la Rama con Quimioterapia o Reacciones Adversas  $\geq 2\%$  (Grados 3 o 4)

Reacciones Adversas	Mekinist® N = 211		Quimioterapia N= 99	
	Todos los Grados <sup>a</sup>	Grados los 3 y 4 <sup>b</sup>	Todos Grados <sup>a</sup>	Grados 3 y 4 <sup>b</sup>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneas</i>				
Rash	57	8	10	0
Dermatitis acneiforme	19	<1	1	0
Sequedad de la piel	11	0	0	0
Paroniquia	10	2	1	0
Paroniquia	10	0	1	0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Diarrea	43	0	16	2
Estomatitis <sup>c</sup>	15	2	2	0
Dolor abdominal <sup>d</sup>	13	1	5	1
<i>Trastornos vasculares</i>				
Linfoedema <sup>e</sup>	32	1	4	0

Hipertensión	15	12	7	3
Hemorragia <sup>f</sup>	13	<1	0	0

- a Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.0.
- b Reacciones adversas de Grado 4 limitadas a rash (n = 1) en la rama con y diarrea (n = 1) en la rama con quimioterapia.
- c Incluye los siguientes términos: estomatitis, estomatitis aftosa, ulceración oral, e inflamación de la mucosa.
- d Incluye los siguientes términos; dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, y sensibilidad abdominal.
- e Incluye los siguientes términos: linfoedema, edema y edema periférico.
- f Incluye los siguientes términos: epistaxis, hemorragia gingival, hematoquecia, hemorragia rectal, melena, hemorragia inal, hemorragia hemorroidal, hematuria, y hemorragia conjuntiva.

Otras reacciones adversas importantes en términos clínicos observadas en una frecuencia menor o igual al 10% de los pacientes (N = 329) tratados con Mekinist® fueron:

*Trastornos Cardíacos:* Bradicardia.

*Trastornos Gastrointestinales:* Sequedad de boca.

*Infecciones e Infestaciones:* Foliculitis, erupción pustulosa, celulitis.

*Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo:* Rabdomiólisis.

*Trastornos del Sistema Nervioso:* Mareos, disgeusia.

*Trastornos oculares:* Visión borrosa, ojo seco.

Tabla 7: Incidencia de Porcentaje-paciente de Anormalidades de Laboratorio que Ocurren con una Incidencia Mayor en Pacientes Tratados con Mekinist® en el Ensayo 1 (Diferencia Entre Ramas de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3 o 4]<sup>a</sup>)

Pruebas	Mekinist® N = 211		Quimioterapia N = 99	
	Todos los Grados	Grados 3 y 4	Todos los Grados	Grados 3 y 4
Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)	60	2	16	1

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Cte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apertura



Hipoalbuminemia	42	2	23	1
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	39	3	20	3
Anemia	38	2	26	3
Aumento de la fosfatasa alcalina	24	2	18	3

<sup>a</sup> No se informaron eventos de Grado 4 en ninguna rama de tratamiento.

Se ha evaluado la seguridad de Mekinist® en combinación con dabrafenib en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados de Fase III (Ensayo 2 y Ensayo 3) en pacientes con melanoma cutáneo no resecable (Estadio IIIC) o metastásico (Estadio IV) positivo para la mutación BRAF

V600E/K. En el Ensayo 2, los pacientes recibieron ya sea el tratamiento combinado (Mekinist® 2 mg una vez al día y dabrafenib 150 mg dos veces al día) o dabrafenib como agente único (150 mg dos veces al día). En el Ensayo 3, los pacientes recibieron ya sea el tratamiento combinado (Mekinist® 2 mg una vez al día y dabrafenib 150 mg dos veces al día) o vemurafenib (960 mg dos veces al día) (ver "Estudios Clínicos"). La Tabla 8 presenta reacciones adversas provenientes de datos de seguridad agrupados para las ramas de tratamiento combinado del Ensayo 2 y el Ensayo 3, la rama de dabrafenib del Ensayo 2 y la rama de vemurafenib del Ensayo 3.

En el Ensayo 2 y Ensayo 3, se excluyeron los pacientes con FEVI anormal, antecedentes de síndrome coronario agudo dentro de los 6 meses, antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva Clase II o mayor (Asociación Cardiológica de Nueva York), antecedentes de OVR, o RPED, intervalo QTcB  $\geq$ 480 mseg, hipertensión refractaria al tratamiento, arritmias no controladas, metástasis cerebral inestable o sintomática, o un antecedente conocido de deficiencia G6PD.

En el Ensayo 2, las medianas de duración de tratamiento fueron 11 meses tanto para Mekinist® y dabrafenib cuando se lo utilizó en combinación y 8 meses para dabrafenib como agente único. En el Ensayo 3, las medianas de duración de tratamiento fueron 10 meses tanto para Mekinist® y dabrafenib cuando se lo utilizó en combinación y 6 meses para dabrafenib como agente único.

En el Ensayo 2, el 11% y 13% en el Ensayo 3 de los pacientes que recibieron Mekinist® en combinación con dabrafenib a la dosis recomendada, experimentaron reacciones adversas que dieron como resultado la discontinuación permanente de la(s) medicación(es) del ensayo. Las reacciones adversas más frecuentes que dieron como resultado la discontinuación permanente fueron pirexia (Ensayo 2, 2%; Ensayo 3, 3%) y disminución de la fracción de eyección (Ensayo 2, 1%; Ensayo 3, 3%). Las reacciones adversas en el Ensayo 2 y el Ensayo 3, llevaron a reducciones de la dosis en el 28% y 33% e interrupciones de la dosis en el 56% y 55% de los pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib. Pirexia, disminución de la fracción de eyección, y rash fueron las razones más frecuentes que se citaron para las reducciones de dosis, y pirexia y escalofríos fueron las razones que se citaron para las interrupciones de dosis.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
A. - B. - C. - D. - E. - F. - G. - H. - I. - J. - K. - L. - M. - N. - O. - P. - Q. - R. - S. - T. - U. - V. - W. - X. - Y. - Z.



Novartis

Tabla 8: Reacciones Adversas Medicamentosas Frecuentes en  $\geq 10\%$  (Todos los Grados) de los Pacientes Tratados con Mekinist® en Combinación con Dabrafenib en Datos de Seguridad Agrupados provenientes del Ensayo 2 y Ensayo 3

Reacciones Adversas	Ensayo 2 y Ensayo 3		Ensayo 2		Ensayo 3		
	Mekinist® más Dabrafenib Agrupados N = 559		Dabrafenib N = 211		Vemurafenib N = 349		
	Todos los Grados	Grados 3 y 4b (%)	Todos los Grados	Grados 3 y 4b (%)	Todos los Grados	Grados 3 y 4b (%)	
<i>Trastornos generales y problemas en el sitio de administración</i>							
Pirexia	54	5	33	2	21	<1	
Fatiga	33	2	37	1	33	2	
Escalofríos	31	<1	17	<1	8	0	
Edema periférico	21	<1	11	<1	13	<1	
Astenia	14	1	14	<1	16	1	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>							
Náuseas	35	<1	27	1	36	<1	
Diarrea	31	1	16	<1	38	<1	
Vómitos	27	1	14	<1	15	<1	
Constipación	13	<1	10	0	7	<1	
Dolor abdominal	18	<1	14	2	17	<1	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>							
Dolor de cabeza	30	<1	30	1	22	<1	
Mareos	11	<1	7	0	6	<1	
<i>Trastornos vasculares</i>							
Hipertensión	26	11	16	6	24	9	
Hemorragia	18	2	15	2	7	2	
<i>Trastornos músculo-esqueléticos, de tejido conectivo y óseo</i>							

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



Artralgia	25	<1	31	0	51	4
Mialgia	15	<1	13	0	15	1
Dolor en extremidades	12	1	17	<1	12	<1
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Rash <sup>f</sup>	32	1	27	1	57	14
Sequedad de la piel	10	0	16	0	18	<1
Prurito	10	0	14	0	21	<1
<i>Trastornos respiratorios torácicos y mediastinales</i>						
Tos	20	0	21	0	10	0
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Nasofaringitis	1	0	1	0	8	0
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>						
Disminución del apetito	12	<1	13	<1	20	0

<sup>a</sup> Criterios de Terminología Común del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.

<sup>b</sup> Las reacciones adversas de Grado 4 se limitaron a astenia (n = 1), cefalea (n = 1), hemorragia (hematoma hepático [n = 1] y úlcera duodenal [n = 1]) en la rama de combinación agrupada; hipertensión (n = 1), constipación (n = 1), y hemorragia (hemorragia cerebral [n = 1] y hemorragia uterina [n = 1]) en la rama de vemurafenib.

<sup>c</sup> Incluye los siguientes términos: edema periférico, edema, linfedema, edema localizado, y edema generalizado.

<sup>d</sup> Incluye los siguientes términos; dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, y molestia abdominal.

<sup>e</sup> Incluye los siguientes términos: epistaxis, hematoquecia, disminución de la hemoglobina, púrpura, hemorragia cerebral, contusión, sangrado gingival, hematoma, hematuria, hemorragia hemorroidal, hemorragia de la conjuntiva, hemoptisis, hemorragia rectal, hematoma traumático...[Estos términos fueron reportados en al menos 3 sujetos.]

<sup>f</sup> Incluye los siguientes términos: rash, rash generalizado, rash prurítico, rash eritematoso, rash papular, rash vesicular, rash macular, rash maculo-papular, y rash folicular.

**Otras reacciones adversas importantes en términos clínicos (N = 559) observadas en menos del 10% de los pacientes tratados con Mekinist® en combinación con dabrafenib fueron:**

*Trastornos oculares:* Visión borrosa, deterioro visual, edema periorbital.

*Trastornos Gastrointestinales:* Sequedad de boca, estomatitis, pancreatitis.

*Trastornos Generales:* Inflamación de la mucosa, enfermedad pseudogripal, edema facial.

*Infecciones e Infestaciones:* Celulitis, foliculitis, paroniquia, rash pustular, infección del tracto.

*Desórdenes del Sistema Inmune:* Hipersensibilidad.

  
**Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Autorizado



*Neoplasia benigna, maligna y no especificada (inclusive quistes y pólipos):* Papiloma cutáneo, queratosis seborreica, acrocordón (pólipo cutáneo).

*Trastornos Musculo-esqueléticos y del Tejido Conectivo:* Espasmos musculares, creatinina fosfoquinasa sérica aumentada, rabdomiólisis.

*Trastornos del Metabolismo y la Nutrición:* Deshidratación

*Trastornos Renales:* Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, nefritis.

*Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino:* Disnea.

*Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo:* Eritema, alopecia, hiperqueratosis, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, dermatitis acneiforme, queratosis actínica, sudoración nocturna, hiperhidrosis, lesión cutánea, paniculitis, fisuras cutáneas.

*Trastornos Vasculares:* Hipotensión.

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

2



Tabla 9. Anormalidades de Laboratorio Emergentes del tratamiento que Suciedieron en  $\geq 10\%$  (Todos los Grados) de los Pacientes Tratados con Mekinist® en Combinación con Dabrafenib en Datos de Seguridad Agrupados provenientes del Ensayo 2 y del Ensayo 3

Prueba	Ensayo 2 y Ensayo 3		Ensayo 2		Ensayo 3	
	Mekinist® más Dabrafenib_Agrupados_N = 559		Dabrafenib N = 211		Vemurafenib N = 349	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4ª (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4ª (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4ª (%)
<b>ematología</b>						
Neutropenia	46	7	16	2	8	1
Leucopenia	44	3	20	<1	14	<1
Anemia	43	2	38	4	38	2
Linfopenia	32	8	28	7	41	9
Trombocitopenia	21	<1	10	<1	6	<1
<b>Pruebas de la Función Hepática</b>						
Aumento de PPT	59	4	21	<1	46	5
—Aumento de la fosfatasa alcalina	49	3	25	<1	41	4
Aumento de ALT	48	4	28	<1	50	6
<b>Química</b>						
Hiperglucemia	60	5	57	4	49	3
Hipoalbuminemia	48	1	27	0	15	0
Hipofosfatemia	38	6	35	7	23	2
Hiponatremia	25	8	14	3	20	6
Hipocalemia	12	2	10	3	14	1
Hipoglucemia	11	<1	8	0	11	0
Aumento de creatinina	11	<1	7	<1	35	<1

AST = Aspartato aminotransferasa; ALT = Alanina aminotransferasa.

*[Handwritten signature]*  
 Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imirtzian  
 Cte. de Asuntos Regulatorios  
 Gerente Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado



<sup>a</sup> Las reacciones adversas de Grado 4 se limitaron a linfopenia (n = 4), neutropenia (n = 2), aumento de la creatinina (n = 1), hiperglucemia (n = 4), hiponatremia (n = 1), hipofosfatemia (n = 1), aumento de la ALT (n = 3), y aumento de la AST, (n = 3) en la rama de combinación agrupada; neutropenia (n = 1), trombocitopenia (n = 1), hipocalemia (n = 1), hipofosfatemia (n = 1), aumento de la ALT (n = 1), y aumento de la AST (n = 1) en la rama de dabrafenib; neutropenia (n = 2), hiperglucemia (n = 1), aumento de la ALT (n = 3), y aumento de la AST (n = 2) en la rama de vemurafenib.

### Prolongación QT:

En el Ensayo 2, la prolongación QTcB a  $\geq 501$  msec sucedió en ningún paciente tratado con Mekinist® en combinación con dabrafenib y en el 1% (3/211) de los pacientes tratados con dabrafenib como agente único. El QTcB aumentó más de 60 msec desde el estado inicial en el 1% (3/209) de los pacientes tratados con Mekinist® en la combinación con dabrafenib y en el 3% (7/211) de los pacientes tratados con dabrafenib como agente único.

### Datos desde la comercialización

Durante el uso del trametinib desde su comercialización se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Incluyen notificaciones espontáneas y acontecimientos adversos graves obtenidos de registros, estudios patrocinados por investigadores, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Raros: Rabdomiólisis

#### *Trastornos cardíacos*

Frecuente: Bradicardia\*, disminución de la frecuencia cardíaca\*

*\*Estos términos se basan principalmente en datos de la frecuencia cardíaca obtenidos de ensayos clínicos de trametinib y trametinib en combinación con dabrafenib y no únicamente en casos reportados de eventos adversos serios.*

### SOBREDOSIFICACIÓN

#### Signos y síntomas

En los ensayos clínicos no se notificaron casos de dosis de trametinib 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.

#### Tratamiento

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 trametinib. 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 trametinib se encuentra unido en gran medida a las proteínas plasmáticas.

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





*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*

**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.

**PRESENTACIÓN**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**N** tener 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.

CDS: 07/09/2015

Tracking number: 2015-PSB/GLC-0774-s

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Gerente Técnico - M.N. 11821  
Aprobado



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.

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®

¿Cómo tomar Mekinist®?

Posibles efectos secundarios

Condiciones de conservación y almacenamiento

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



### ¿Qué es Mekinist® y para que se utiliza?

Mekinist® es un medicamento que 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.

El principio activo en Mekinist® es *trametinib*.

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.

Mekinist® solo se puede utilizar para el tratamiento de melanomas 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.

Mekinist® no debe ser utilizado solo para tratar personas que ya han recibido un inhibidor BRAF para el tratamiento de su melanoma.

No se conoce si Mekinist® es seguro y efectivo en niños.

### Antes de tomar Mekinist®

*Tenga especial cuidado con Mekinist®*

Es posible que su médico decida tratar el melanoma con una combinación de Mekinist® y *dabrafenib*. Si está tomando estos dos medicamentos juntos, lea el prospecto de *dabrafenib* además de este.

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

*Antes de tomar Mekinist® su médico necesita saber si:*

- Tiene **problemas del corazón**, como insuficiencia cardíaca o alteraciones del latido cardíaco. El médico deberá comprobar la función cardíaca antes de que comience a tomar Mekinist® y durante el tratamiento.
- Tiene **problemas oculares**, como 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 **problemas pulmonares o respiratorios**, como dificultad para respirar acompañada a menudo por tos seca, falta de aliento y fatiga. Es posible que su médico le concierte una cita para revisarle la función pulmonar antes de empezar a tomar Mekinist®.

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtziar  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Aprobado



- Ha tenido problemas de sangrado o coágulos de sangre
- Tiene presión arterial alta (hipertensión)
- Tiene problemas hepáticos o renales
- Tiene cualquier otra afección médica

Consulte a su médico si cree que está en alguna de estas situaciones.

*Antes de tomar Mekinist® en combinación con dabrafenib, su médico también necesita saber lo siguiente:*

- Si presenta fiebre alta persistente. Le harán pruebas para saber si existen otras causas que puedan provocar la fiebre y le administrarán un tratamiento.
- Si percibe cualquier alteración en la piel, como:
  - verrugas nuevas;
  - llagas o bultos rojizos en la piel que sangran o no se curan;
  - cambios en el tamaño o el color de los lunares.
- Si presenta un problema ocular denominado uveítis, cuyos síntomas son:
  - enrojecimiento e irritación de los ojos;
  - visión borrosa;
  - dolor en los ojos;
  - aumento de la sensibilidad a la luz;
  - manchas flotantes delante de los ojos.

*Esté atento para detectar signos y síntomas importantes*

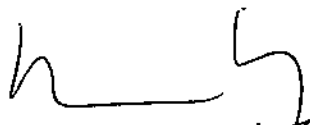
Mekinist® puede empeorar algunas enfermedades existentes o provocar efectos secundarios graves. Debe saber a qué signos y síntomas importantes debe prestar atención mientras esté tomando Mekinist®.

Lea la información "Signos a los que debe prestar atención" que encontrará en este prospecto.

*Toma de Mekinist® con otros medicamentos*

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.

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

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Gerente Técnico - M.N. 11521  
Aprobado



### *Toma de Mekinist® con los alimentos y bebidas*

Es importante tomar Mekinist® con el estómago vacío porque los alimentos pueden afectar al modo en que el organismo absorbe el medicamento. Tome Mekinist® con una cantidad suficiente de agua (un vaso lleno).

Debe tomar Mekinist® al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida, 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 <Nombre comercial>.

### *Embarazo y lactancia*

No se recomienda Mekinist® solo ni en combinación con dabrafenib durante el embarazo.

- Si usted está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Mekinist® puede causar daños al feto.
- Si usted es una mujer con posibilidad de quedar embarazada, deberá utilizar un método anticonceptivo (para evitar el embarazo) fiable mientras esté tomando Mekinist® y durante los 4 meses posteriores a dejar de tomarlo.
- Si utiliza Mekinist® en combinación con el dabrafenib, los métodos anticonceptivos hormonales (como la píldora, las inyecciones o los parches) pueden no ser tan eficaces mientras esté tomando Mekinist®. Por ello, debe utilizar otro método anticonceptivo fiable, como los preservativos, para no quedarse embarazada mientras toma Mekinist®. Consulte a su médico.
- Si se queda embarazada mientras está tomando Mekinist®, informe a su médico inmediatamente.

No se recomienda utilizar Mekinist® durante la lactancia.

Se desconoce si los componentes de Mekinist® pueden pasar a la leche materna.

Si está en período de lactancia o tiene pensado amamantar a su bebé, debe indicárselo a su médico. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Mekinist®. Usted y su médico decidirán si va a tomar Mekinist® o a continuar con la lactancia.

¿Cómo tomar Mekinist®?

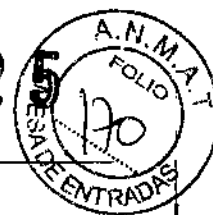
¿Cuánto tomar?

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

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

Novartis

5525  
ORIGINAL



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

Si sufre efectos secundarios, puede que su médico decida que debe tomar una dosis menor.

No tome más Mekinist® del recomendado por su médico.

¿Cómo tomarlo?

Tomar Mekinist® solo

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

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®.

Tome Mekinist® aproximadamente a la misma hora cada día.

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apederada



Novartis

*Tomar Mekinist® con el dabrafenib*

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

Tome Mekinist® en combinación con *dabrafenib* exactamente como le haya indicado el profesional sanitario que le atiende. No cambie su dosis ni deje de tomar Mekinist® en combinación con *dabrafenib* a menos que se lo indique el profesional sanitario.

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

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

Si toma demasiado Mekinist® o *dabrafenib*, llame a su médico o acuda al hospital más cercano inmediatamente. Lleve consigo los comprimidos de Mekinist® y las cápsulas del *dabrafenib* consigo cuando sea posible.

*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, sáltesela y tome la siguiente a su hora habitual. Luego, continúe tomando los comprimidos a sus horas habituales.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

*Si toma más Mekinist® del que debe*

Si toma demasiados comprimidos de Mekinist®, contacte con su médico. Si es posible, enséñeles el envase de Mekinist®.

*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*

*No deje de tomar Mekinist® sin avisar*

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.

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



Novartis

### Posibles efectos secundarios

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

*Esté atento para detectar signos y síntomas importantes*

### Problemas del corazón

- Mekinist® puede afectar al bombeo del corazón en cada latido. Puede haber mayor probabilidad de desarrollar este efecto secundario si ya existen problemas cardíacos. Le realizarán controles para detectar cualquier problema cardíaco durante el tratamiento con Mekinist®. Entre los signos y síntomas de problemas cardíacos se incluyen:
  - palpitaciones, aumento del ritmo del corazón o latidos irregulares
  - mareo
  - cansancio
  - sensación de aturdimiento
  - falta de aliento
  - piernas hinchadas

Consulte con su médico tan pronto como le sea posible tanto si los síntomas aparecen por primera vez como si empeoran.

### Problemas de hemorragias

Mekinist® administrado solo o en combinación con dabrafenib puede causar problemas de hemorragias graves, especialmente en el cerebro o el estómago, que podrían provocar la muerte.

Llame a su médico y solicite asistencia médica de inmediato si tiene algún signo inusual de sangrado, por ejemplo:

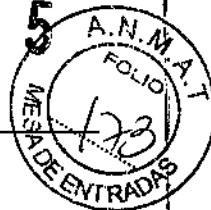
- dolor de cabeza, mareo o debilidad;
- expectoración de sangre o coágulos de sangre al toser;
- vómitos con sangre o en forma de «posos de café»;
- hemorragia nasal;
- heces rojas o negras con aspecto de alquitrán.

### Problemas oculares (de visión)

Mekinist® puede provocar problemas en los ojos. No se recomienda tomar Mekinist® si ha tenido una obstrucción en las venas que drenan los ojos (*oclusión de las venas retinianas*). Su médico puede recomendarle una exploración ocular antes de tomar

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





Novartis

Mekinist® y mientras lo esté tomando. Su médico puede pedirle que deje de tomar Mekinist® o derivarle a un especialista, si experimenta signos y síntomas en la visión, como:

- puntos de colores
- halo (ver un contorno borroso alrededor de los objetos)
- visión borrosa

#### Exantema u otros problemas en la piel

Mekinist® puede provocar exantema (erupción cutánea) o un exantema similar al acné. Siga las instrucciones de su médico para saber qué debe hacer para prevenir la aparición de un exantema.

Consulte con su médico tan pronto como le sea posible tanto si los síntomas aparecen por primera vez como si empeoran.

*Posibles efectos secundarios con Mekinist® solo*

#### Efectos secundarios muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

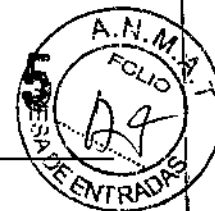
- exantema, exantema similar al acné, enrojecimiento de la cara, piel seca o picor en la piel
- diarrea
- náuseas, vómitos
- estreñimiento
- dolor de estómago
- boca seca
- falta de energía, debilidad, cansancio
- hinchazón de las manos o los pies
- debilitamiento o pérdida inusual de cabello.
- tensión arterial alta
- fiebre (temperatura elevada)
- tos
- falta de aliento
- sangrado (*hemorragia*).

#### Efectos secundarios frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- inflamación de los folículos pilosos de la piel
- exantema con ampollas llenas de pus
- enrojecimiento, grietas o hendiduras en la piel
- infección de la piel (*celulitis*)
- trastornos en las uñas, como alteraciones del lecho, dolor, infección e inflamación de las cutículas

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



- enrojecimiento y dolor en manos y pies
- sangrado de nariz
- llagas o úlceras bucales, inflamación de las mucosas
- hinchazón de cara, tejido localizado inflamado
- visión borrosa
- hinchazón alrededor de los ojos
- problemas de visión
- sensación de debilidad
- alteraciones en la forma en que el corazón bombea la sangre (*disfunción del ventrículo izquierdo*)
- disminución en la frecuencia cardíaca
- análisis de sangre con alteraciones de los resultados relacionados con el hígado, disminución de glóbulos rojos (*anemia*), resultados anómalos de *creatinina-fosfoquinasa*, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, el cerebro y el músculo esquelético
- deshidratación (poca cantidad de agua o líquido)

#### Efectos secundarios infrecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- reacción alérgica (*hipersensibilidad*).
- bloqueo de las venas que drenan los ojos (*oclusión de las venas retinianas*)
- hinchazón en los ojos causada por pérdida de líquido (*coriorretinopatía*)
- inflamación de los nervios de la parte posterior del ojo (*papiledema*), separación de la membrana sensible a la luz de la parte posterior del ojo (la retina) de las capas que la sustentan (*desprendimiento de retina*).
- inflamación de los pulmones (*neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial*).
- disminución del bombeo de sangre por el corazón, que provoca dificultad para respirar, cansancio extremo e hinchazón de tobillos y piernas (*insuficiencia cardíaca*)

#### Efectos secundarios raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:

- degradación del tejido muscular (*rabdomiólisis*)

#### *Posibles efectos secundarios con Mekinist® en combinación con el dabrafenib*

- Consulte en el prospecto para el paciente del *dabrafenib* los posibles efectos secundarios y los signos y síntomas importantes a los que debe prestar atención, como fiebre, problemas cutáneos y problemas oculares.
- **Fiebre alta persistente.** Informe al profesional sanitario inmediatamente si padece fiebre mientras esté tomando Mekinist® en combinación con *dabrafenib*. En

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



Novartis

algunos casos, las personas con fiebre pueden tener una bajada de la tensión arterial y mareo. Quizá sea necesario interrumpir el tratamiento para tratar la fiebre.

#### Efectos secundarios muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Infección del tracto urinario
- Mareo
- Escalofríos
- Fiebre
- Exantema, piel seca, picor, problemas parecidos al acné
- Disminución del apetito
- Dolor de cabeza
- Tensión arterial alta
- Tos
- Dolor de estómago
- Náuseas, vómitos
- Diarrea
- Estreñimiento
- Dolor de las articulaciones, los músculos o en las manos o los pies.
- Falta de energía, sensación de debilidad
- Hinchazón de las manos o los pies
- Inflamación nasal
- Sangrado (hemorragia).

#### Efectos secundarios muy frecuentes que pueden descubrirse en los análisis de sangre

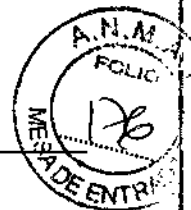
- Número bajo de glóbulos blancos
- Resultados anómalos en los valores del análisis relacionados con el hígado

#### Efectos secundarios frecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:

- Tensión arterial baja
- Sudoración excesiva
- Efectos cutáneos, como piel áspera con descamación en parches, exantema con ampollas llenas de pus, engrosamiento de color marrón o amarillento, acrocordones (papilomas cutáneos), grietas, crecimientos parecidos a verrugas o enrojecimiento e hinchazón de las palmas y los dedos de las manos y las plantas de los pies, carcinoma cutáneo de células escamosas (un tipo de cáncer de piel), inflamación de la capa de tejido adiposo bajo la piel, papiloma (un tipo de tumor de la piel que no suele ser maligno), infección de la piel (celulitis), inflamación de los folículos pilosos

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



- Trastornos en las uñas, como alteraciones del lecho, dolor, infección e inflamación de las cutículas
- Debilitamiento o pérdida inusual de cabello.
- Deshidratación (poca cantidad de agua o líquido)
- Visión borrosa, problemas de visión
- Falta de aliento
- Llagas o úlceras bucales, inflamación de las mucosas
- Boca seca
- Síndrome pseudogripal
- Espasmos musculares
- Hinchazón de cara
- Sudores nocturnos
- Disminución del bombeo de sangre por el corazón
- Disminución en la frecuencia cardíaca
- Hinchazón localizada de los tejidos
- Trastorno renal que puede provocar una reducción de la producción de orina.

#### Efectos secundarios frecuentes que pueden descubrirse en los análisis de sangre

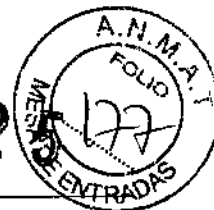
- Disminución del número de plaquetas (células que ayudan a la coagulación de la sangre).
- Disminución del número de glóbulos rojos (anemia) y de un tipo de glóbulos blancos (leucopenia).
- Concentración baja de sodio en la sangre
- Aumento de algunas sustancias (enzimas) producidas por el hígado
- Aumento de los niveles de creatina-fosfoquinasa, una enzima que se encuentra principalmente en el corazón, el cerebro y el músculo esquelético
- Aumento de los niveles de azúcar en sangre
- Niveles bajos de fosfato en la sangre

#### Efectos secundarios infrecuentes

Pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas:

- Reacciones alérgicas
- Alteraciones oculares, como inflamación causada por la extravasación de líquido (coriorretinopatía), inflamación ocular (uveítis), separación de la membrana fotosensible de la parte posterior del ojo (la retina) de las capas que la sustentan (desprendimiento de retina) e hinchazón alrededor de los ojos
- Inflamación del páncreas
- Insuficiencia renal aguda, inflamación de los riñones
- Inflamación de los pulmones (neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial).
- Nuevo melanoma primario

  
Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Coordinador Técnico - M.N. 11521  
Apederado



- Alteraciones en la forma en que el corazón bombea la sangre (disfunción del ventrículo izquierdo), disminución de la función del corazón que puede provocar síntomas como dificultad para respirar, especialmente al tumbarse, fatiga e hinchazón de las piernas
- Trastornos musculares con degradación anómala del tejido muscular que causa dolor, fiebre y orina de color entre marrón y rojo.

Comuníquese a su médico si cualquiera de los efectos secundarios se agrava o resulta molesto o si observa efectos secundarios no incluidos en este prospecto.

#### Condiciones 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.

#### Presentación

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

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.

BPL: 07/09/2015

Tracking number: 2015-PSB/GLC-0774-s

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imizian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado