



MEKTOVI® 15 mg
(Binimetinib)
Tabletas Recubiertas

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

MEKTOVI 15 mg Tabletas Recubiertas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de MEKTOVI contiene 15 mg de binimetinib.

Excipiente con efecto conocido:

Cada tableta recubierta contiene 133,5 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 16.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta recubierta.

4. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.

5. INDICACIONES Y USO

5.1 Melanoma Irresecable o Metastásico Positivo para Mutación de BRAF V600E o V600K

MEKTOVI está indicado en combinación con encorafenib para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con una mutación de BRAF V600E o V600K, según lo detectado por una prueba aprobada por la FDA [ver sección *Dosis y Administración (6.1)*].

5.2 Cáncer Pulmonar Amicrocítico (NSCLC, por sus siglas en inglés) Metastásico Positivo para Mutación de BRAF V600E

MEKTOVI está indicado, en combinación con encorafenib, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC) metastásico con una mutación de BRAF V600E, según lo detectado por una prueba aprobada por la FDA [ver sección *Dosis y Administración (6.1)*].

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

6.1 Selección de Pacientes

Melanoma Irresecable o Metastásico Positivo para Mutación de BRAF V600E o V600K

Confirme la presencia de una mutación de BRAF V600E o V600K en muestras tumorales antes del inicio de MEKTOVI [ver sección *Estudios Clínicos (15)*]. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de las mutaciones de BRAF V600E y V600K en el melanoma está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

Cáncer Pulmonar Amicrocítico (NSCLC) Metastásico Positivo para Mutación de BRAF V600E

Confirme la presencia de una mutación de BRAF V600E en muestras tumorales o plasmáticas antes de iniciar el tratamiento con MEKTOVI [ver sección *Estudios Clínicos (15)*]. Si no se detecta una mutación en una muestra de plasma, analice el tejido tumoral. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de mutaciones de BRAF V600E en NSCLC está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

6.2 Dosis Recomendada y Administración

La dosis recomendada de MEKTOVI es de 45 mg por vía oral dos veces al día, con aproximadamente 12 horas de diferencia, en combinación con encorafenib hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Consulte la información de prescripción del encorafenib para obtener información sobre la dosificación recomendada de encorafenib.

MEKTOVI se puede consumir acompañado o no de alimentos [ver sección *Farmacología Clínica (13.3)*]. No tome una dosis de MEKTOVI omitida en el plazo de 6 horas de la siguiente dosis de MEKTOVI.

En caso de vómitos después de la administración de MEKTOVI, no tome una dosis adicional, pero continúe con la próxima dosis programada.

6.3 Modificaciones de la Dosis por Reacciones Adversas

Si se interrumpe permanentemente el tratamiento con encorafenib, interrumpa el tratamiento con MEKTOVI.

Las reducciones de dosis por reacciones adversas asociadas con MEKTOVI se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Reducciones de la Dosis Recomendada de MEKTOVI por Reacciones Adversas

Acción	Dosis Recomendada
Primera Reducción de la Dosis	30 mg por vía oral dos veces al día
Modificación Posterior	Interrumpa el tratamiento de manera permanente si es incapaz de tolerar MEKTOVI 30 mg por vía oral dos veces al día.

Las modificaciones de posología del MEKTOVI debido a reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la Posología Recomendadas de MEKTOVI por Reacciones Adversas

Severidad de la Reacción Adversa ^a	Modificación de la Dosis de MEKTOVI
<i>Cardiomiopatía [ver sección Advertencias y Precauciones (8.2)]</i>	
<ul style="list-style-type: none">Disminución asintomática y absoluta en la LVEF de más del 10% respecto del valor inicial que también se encuentra por debajo del límite inferior normal (LLN, por sus siglas en inglés)	Suspenda el tratamiento con MEKTOVI hasta por 4 semanas, evaluar la LVEF cada 2 semanas. Reanude el tratamiento con MEKTOVI a una dosis reducida si se presenta lo siguiente: <ul style="list-style-type: none">la LVEF está en el límite inferior normal o por encima de él yla disminución absoluta respecto del valor inicial es del 10% o menos yel paciente es asintomático. Si la LVEF no se recupera en el periodo de 4 semanas, interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none">Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática o disminución absoluta de la LVEF de más del 20% respecto del valor inicial que también se encuentra por debajo del LLN	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<i>Tromboembolismo Venoso [ver sección Advertencias y Precauciones (8.3)]</i>	
<ul style="list-style-type: none">Trombosis venosa profunda (TVP) no complicada o embolia pulmonar (EP)	Suspenda el tratamiento con MEKTOVI. <ul style="list-style-type: none">Si se mejora a Grado 0 o 1, reanude la administración con una dosis reducida.Si no mejora, interrumpa el tratamiento con MEKTOVI de manera permanente.
<ul style="list-style-type: none">EP potencialmente mortal	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<i>Retinopatía Serosa [ver sección Advertencias y Precauciones (8.4)]</i>	

Tabla 2: Modificaciones de la Posología Recomendadas de MEKTOVI por Reacciones Adversas

Severidad de la Reacción Adversa^a	Modificación de la Dosis de MEKTOVI
<ul style="list-style-type: none"> Retinopatía serosa sintomática/desprendimiento epitelial del pigmento retiniano 	<p>Suspenda el tratamiento con MEKTOVI durante un máximo de 10 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si mejora y se vuelve asintomático, reanude con la misma dosis. Si no mejora, reanude a un nivel de dosis más bajo o interrumpa de manera permanente el tratamiento con MEKTOVI.
<i>Oclusión de la Vena Retiniana (OVR) [ver sección Advertencias y Precauciones (8.4)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Cualquier grado 	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<i>Uveítis [ver sección Advertencias y Precauciones (8.4)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 1 a 3 	<p>Si es de Grado 1 o de Grado 2 y no responde al tratamiento ocular específico o a la uveítis de Grado 3, suspenda el tratamiento con MEKTOVI por hasta 6 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si mejora, reanude con la misma dosis o con una dosis reducida. Si no mejora, interrumpa el tratamiento con MEKTOVI de manera permanente.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<i>Enfermedad pulmonar intersticial [ver sección Advertencias y Precauciones (8.5)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 	<p>Suspenda el tratamiento con MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si se mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar la administración con una dosis reducida. Si no se resuelve en el plazo de 4 semanas, interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 o Grado 4 	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<i>Hepatotoxicidad [ver sección Advertencias y Precauciones (8.6)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Aumento de AST o ALT de Grado 2 	<p>Mantenga la dosis de MEKTOVI.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si no hay mejora en el plazo de 2 semanas, suspenda el tratamiento con MEKTOVI hasta que mejore a Grado 0 o 1 o a los niveles iniciales/previos al tratamiento y luego reanude con la misma dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Aumento de AST o ALT de Grado 3 o 4 	Consulte <i>Otras Reacciones Adversas</i>
<i>Elevaciones de Rabdomiólisis o Creatina Fosfocinasa (CPK) [ver sección Advertencias y Precauciones (8.7)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Aumento asintomático de la CPK de Grado 4 o Cualquier aumento de Grado de la CPK con síntomas o con deterioro renal 	<p>Suspenda la dosis de MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1, reanude con una dosis reducida. Si no se resuelve en el plazo de 4 semanas, interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<i>Dermatológico [distinto del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP)] [ver sección Reacciones Adversas (8.1)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 	<p>Si no hay una mejora en el plazo de 2 semanas, suspenda el tratamiento con MEKTOVI hasta que sea de Grado 0 o 1. Reanude con la misma dosis si ocurre por primera vez o reduzca la dosis si es recurrente.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 	<p>Suspenda el tratamiento con MEKTOVI hasta que sea de Grado 0 o 1. Reanude con la misma dosis si ocurre por primera vez o reduzca la dosis si es recurrente.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.

Tabla 2: Modificaciones de la Posología Recomendadas de MEKTOVI por Reacciones Adversas

Severidad de la Reacción Adversa ^a	Modificación de la Dosis de MEKTOVI
<i>Otras Reacciones Adversas (incluida la Hemorragia) [ver secciones Advertencias y Precauciones (8.8), Reacciones Adversas (9.1)]^b</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 recurrente o Primera ocurrencia de cualquiera de Grado 3 	Suspenda el tratamiento con MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1 o a niveles iniciales/previos al tratamiento, reanude con una dosis reducida. Si no mejora, interrumpa el tratamiento con MEKTOVI de manera permanente.
<ul style="list-style-type: none"> Primera ocurrencia de cualquiera de Grado 4 	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI, o Suspenda el tratamiento con MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1 o a los niveles iniciales/previos al tratamiento, entonces reanude con una dosis reducida. Si no mejora, interrumpa el tratamiento con MEKTOVI de manera permanente.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 recurrente 	Considere interrumpir permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 recurrente 	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.

^a Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional contra el Cáncer (CTCAE del NCI), Versión 4.03.

^b No se recomienda la modificación de la dosis de MEKTOVI cuando se administra con encorafenib para las siguientes reacciones adversas: síndrome de eritrodiseestesia palmoplantar (SEPP), neoplasias malignas no cutáneas positivas para mutación de RAS y prolongación del intervalo QTc.

Consulte la información de prescripción del encorafenib para conocer las modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas asociadas al encorafenib.

6.4 Modificaciones de la Dosis por Deterioro Hepático Moderado o Severo

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total superior a 1,5 e inferior o igual a $3 \times$ LSN y cualquier AST) o severa (niveles de bilirrubina total superiores a $3 \times$ LSN y cualquier AST), la dosis recomendada es de 30 mg por vía oral dos veces al día [ver secciones *Administración en Poblaciones Específicas (11.6)*, *Farmacología Clínica (13.3)*].

7. CONTRAINDICACIONES

Ninguno.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Neoplasias Malignas Primarias Nuevas

Se pueden producir nuevas neoplasias malignas primarias, cutáneas y no cutáneas, cuando se administra MEKTOVI en combinación con encorafenib.

En PHAROS, el carcinoma de células escamosas cutáneo y el papiloma cutáneo ocurrieron cada uno en el 2% de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib.

Se debe monitorear a los pacientes para detectar nuevas neoplasias malignas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y después de su interrupción [ver sección *Dosis y Administración (6.3)*].

8.2 Miocardiopatía

Se ha informado miocardiopatía, que se manifiesta como disfunción del ventrículo izquierdo asociada a disminuciones sintomáticas o asintomáticas de la fracción de eyección, en pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib. En COLUMBUS, se produjo evidencia de cardiomiopatía (disminución de la LVEF por debajo del LLN institucional con una disminución absoluta de la LVEF $\geq 10\%$ por debajo del valor inicial,

según lo detectado por ecocardiografía o MUGA) en el 7% de los pacientes que recibieron MEKTOVI más encorafenib. Se produjo disfunción del ventrículo izquierdo de Grado 3 en el 1,6% de los pacientes. El tiempo mediano hasta la primera ocurrencia de disfunción del ventrículo izquierdo (cualquier grado) en los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib fue de 3,6 meses (rango de 0 a 21 meses). La miocardiopatía se resolvió en el 87% de los pacientes que recibieron MEKTOVI más encorafenib.

En PHAROS, se produjo evidencia de cardiomiopatía (disminución de la LVEF por debajo del LLN institucional con una disminución absoluta en la LVEF $\geq 10\%$ por debajo del valor inicial, según lo detectado por ecocardiografía o MUGA) en el 11% de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib. Se produjo disfunción del ventrículo izquierdo de Grado 3 en el 1% de los pacientes. La miocardiopatía se resolvió en el 82% de los pacientes que recibieron MEKTOVI más encorafenib.

Evalúe la fracción de eyección mediante ecocardiograma o escaneo MUGA antes de iniciar el tratamiento, un mes después de iniciar el tratamiento y luego cada 2 o 3 meses durante el tratamiento. No se ha establecido la seguridad del MEKTOVI en combinación con el encorafenib en pacientes con una fracción de eyección inicial que este por debajo del 50% o por debajo del límite inferior institucional normal (LLN). Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con factores de riesgo cardiovascular cuando reciben tratamiento con MEKTOVI.

Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa [ver secciones *Dosis y Administración (5.3)*, *Reacciones Adversas (9.1)*].

8.3 Tromboembolismo Venoso

En COLUMBUS, se produjo tromboembolismo venoso (TEV) en el 6% de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib, incluido el 3,1% de los pacientes que desarrollaron embolia pulmonar. En PHAROS, la TEV ocurrió en el 7% de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib, incluido el 1% de los pacientes que desarrollaron embolia pulmonar.

Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa [ver secciones *Dosis y Administración (6.3)*, *Reacciones Adversas (9.1)*].

8.4 Toxicidades Oculares

Retinopatía Serosa

En COLUMBUS, la retinopatía serosa ocurrió en el 20% de los pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib; el 8% fue desprendimiento de retina y el 6% fue edema macular. Se produjo retinopatía serosa sintomática en el 8% de los pacientes sin casos de ceguera. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con MEKTOVI debido a la retinopatía serosa; el 6% de los pacientes requirió interrupciones o reducciones de la dosis. El tiempo mediano hasta la aparición del primer evento de retinopatía serosa (todos los grados) fue de 1,2 meses (rango de 0 a 17,5 meses).

En PHAROS, la retinopatía serosa (desprendimiento de retina) ocurrió en el 2% de los pacientes sin casos de ceguera tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib. Ningún paciente interrumpió permanentemente el tratamiento con MEKTOVI debido a retinopatía serosa; el 1% de los pacientes requirió interrupciones de la dosis.

Evalúe los síntomas visuales en cada visita. Realice un examen oftalmológico en intervalos regulares, para detectar alteraciones visuales nuevas o el empeoramiento de estas y para seguir hallazgos oftalmológicos nuevos o persistentes. Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa [ver secciones *Dosis y Administración (6.3)*, *Reacciones Adversas (9.1)*].

Oclusión de la Vena Retiniana

OVR es una reacción adversa conocida relacionada con la clase de los inhibidores de MEK y puede ocurrir en pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib. En pacientes con melanoma con mutación positiva de BRAF que recibieron MEKTOVI con encorafenib (n = 690), 1 paciente presentó OVR (0,1%).

No se ha establecido la seguridad de MEKTOVI en pacientes con antecedentes de OVR o con factores de riesgo actuales de OVR, incluido glaucoma no controlado o antecedentes de síndromes de hiperviscosidad o hipercoagulabilidad.

Realice una evaluación oftalmológica para la pérdida aguda de la visión u otra alteración visual informada por el paciente en el plazo de 24 horas. Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI en pacientes con OVR documentada [ver secciones *Dosis y Administración (6.3)*, *Reacciones Adversas (9.1)*].

Uveítis

Se ha informado uveítis, junto con iritis e iridociclitis en pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib. En COLUMBUS, la incidencia de uveítis entre los pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib fue del 4%. En PHAROS, la uveítis ocurrió en el 1% de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib.

Evalúe los síntomas visuales en cada visita. Realice una evaluación oftalmológica en intervalos regulares para detectar alteraciones visuales nuevas o el empeoramiento de estas y para seguir hallazgos oftalmológicos nuevos o persistentes. Suspnda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa [ver secciones *Dosis y Administración (6.3)*, *Reacciones Adversas (9.1)*].

8.5 Enfermedad Pulmonar Intersticial

En pacientes con melanoma con mutación positiva de BRAF que recibieron MEKTOVI con encorafenib (n = 690), 2 pacientes (0,3%) desarrollaron enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluida la neumonitis. En PHAROS, 1 paciente (1%) que recibió MEKTOVI con encorafenib desarrolló neumonitis.

Evalúe síntomas pulmonares nuevos o progresivos sin explicación o hallazgos de posible EPI. Suspnda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa [ver secciones *Dosis y Administración (6.3)*, *Reacciones Adversas (9.1)*].

8.6 Hepatotoxicidad

Se puede producir hepatotoxicidad cuando MEKTOVI se administra en combinación con encorafenib. En COLUMBUS, la incidencia de aumentos de Grado 3 o 4 en las pruebas de laboratorio de la función hepática en pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib fue del 6% para alanina aminotransferasa (ALT), del 2,6% para aspartato aminotransferasa (AST) y del 0,5% para fosfatasa alcalina. Ningún paciente presentó aumento de bilirrubina sérica de Grado 3 o 4. En PHAROS, la incidencia de aumentos de Grado 3 o 4 en las pruebas de laboratorio de función hepática en pacientes que recibían MEKTOVI en combinación con encorafenib fue del 10% para AST, del 9% para ALT y del 3,2% para fosfatasa alcalina.

Monitoree las pruebas de laboratorio de la función hepática antes de comenzar el tratamiento con MEKTOVI, una vez al mes durante el tratamiento y según la indicación clínica. Suspnda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa [ver secciones *Dosis y Administración (6.3)*, *Reacciones Adversas (9.1)*].

8.7 Rabdomiólisis

La rabdomiólisis puede ocurrir cuando MEKTOVI se administra en combinación con encorafenib. En COLUMBUS, el aumento de los valores de laboratorio de CPK sérica ocurrió en el 58% de los pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib. En pacientes con melanoma con mutación positiva de BRAF que recibieron MEKTOVI con encorafenib (n = 690), se informó rabdomiólisis en 1 paciente (0,1%). En PHAROS, se produjo un aumento de los valores de laboratorio de la creatina cinasa (CK) sérica en el 41% de los pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib. Ningún paciente presentó rabdomiólisis.

Monitoree los niveles de CPK y creatinina antes de iniciar el tratamiento con MEKTOVI, de forma periódica durante el tratamiento y según la indicación clínica. Suspnda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa [ver secciones *Dosis y Administración (6.3)*, *Reacciones Adversas (9.1)*].

8.8 Hemorragia

Se puede producir hemorragia cuando se administra MEKTOVI en combinación con encorafenib. En COLUMBUS, la hemorragia ocurrió en el 19% de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib. Se produjeron hemorragias de Grado 3 o superior en el 3,2% de los pacientes. Los eventos hemorrágicos más frecuentes fueron gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal (4,2%), hematoquecia (3,1%)

y hemorragia hemorroidal (1%). Se produjo hemorragia intracraneal mortal en el contexto de metástasis cerebral nueva o progresiva en el 1,6% de los pacientes.

En PHAROS, se produjo hemorragia en el 12% de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib, incluida hemorragia intracraneal mortal (1%); se produjo hemorragia de Grado 3 o 4 en el 4,1% de los pacientes. Los eventos hemorrágicos más frecuentes fueron hemorragia anal y hemotórax (2% cada uno).

Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa [ver secciones *Dosis y Administración (6.3)*, *Reacciones Adversas (9.1)*].

8.9 Toxicidad Embriofetal

En función de los hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, se considera que MEKTOVI puede ocasionar daños al feto si se administra a una mujer embarazada. El binimetinib fue embriotóxico y abortivo cuando se administró a conejos durante el periodo de organogénesis a dosis mayores o iguales a las que resultan en exposiciones aproximadamente 5 veces a la exposición humana a la dosis clínica recomendada de 45 mg dos veces al día.

Informe a las mujeres embarazadas y mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo en el feto. Aconseje a los pacientes de sexo femenino con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con MEKTOVI y durante al menos 30 días después de la última dosis [ver sección *Administración en Poblaciones Específicas (11.1, 11.3)*].

8.10 Riesgos Asociados con el Tratamiento Combinado

MEKTOVI está indicado para su uso en combinación con encorafenib. Consulte la información de prescripción del encorafenib para obtener información adicional sobre el riesgo que se aplica al tratamiento de administración combinada.

9. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otra parte del inserto:

- Nuevas Neoplasias Malignas Primarias [ver sección *Advertencias y Precauciones (8.1)*].
- Cardiomiopatía [ver sección *Advertencias y Precauciones (8.2)*].
- Tromboembolismo Venoso [ver sección *Advertencias y Precauciones (8.3)*].
- Toxicidades Oculares [ver sección *Advertencias y Precauciones (8.4)*].
- Enfermedad Pulmonar Intersticial [ver sección *Advertencias y Precauciones (8.5)*].
- Hepatotoxicidad [ver sección *Advertencias y Precauciones (8.6)*].
- Rabdomiólisis [ver sección *Advertencias y Precauciones (8.7)*].
- Hemorragia [ver sección *Advertencias y Precauciones (8.8)*].
- Toxicidad Embriofetal [ver sección *Advertencias y Precauciones (8.9)*].
- Riesgos Asociados con el Tratamiento Combinado [ver sección *Advertencias y Precauciones (8.10)*].

9.1 Experiencia de Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro medicamento y quizá no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición de 192 pacientes con melanoma irreseccable o metastásico positivo para la mutación de BRAF V600 a MEKTOVI 45 mg dos veces al día en combinación con encorafenib 450 mg una vez al día en un ensayo aleatorizado abierto y controlado por principio activo (COLUMBUS) [ver sección *Estudios Clínicos (15.1)*] o, en el caso de eventos raros, la exposición de 690 pacientes con melanoma positivo para la mutación de BRAF V600 a MEKTOVI 45 mg dos veces al día en combinación con encorafenib una vez al día en varios ensayos clínicos (NCT03915951, NCT01909453).

La población de seguridad combinada descrita en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES también refleja la exposición de 98 pacientes con cáncer pulmonar amicrocítico metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E a MEKTOVI 45 mg dos veces al día y encorafenib 450 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable en PHAROS [ver sección *Estudios Clínicos (15.2)*].

Melanoma irresecable o metastásico positivo para mutación de BRAF V600E o V600K

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición de 192 pacientes con melanoma no extirpable o metastásico positivo para la mutación de BRAF V600 a MEKTOVI (45 mg dos veces al día) en combinación con encorafenib (450 mg una vez al día) en COLUMBUS.

El ensayo COLUMBUS [ver sección *Estudios Clínicos (15.1)*] excluyó a pacientes con antecedentes de síndrome de Gilbert, fracción de eyección del ventrículo izquierdo anormal, QTc prolongado (>480 ms), hipertensión no controlada y antecedentes o evidencia actual de oclusión de la vena retiniana. La mediana de la duración de la exposición fue de 11,8 meses para los pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib y de 6,2 meses para los pacientes tratados con vemurafenib.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib fueron fatiga, náuseas, diarrea, vómitos y dolor abdominal.

Las reacciones adversas que llevaron a interrupciones de la dosis de MEKTOVI ocurrieron en el 33% de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib; las más comunes fueron disfunción del ventrículo izquierdo (6%) y retinopatía serosa (5%). Las reacciones adversas que llevaron a la reducción de la dosis de MEKTOVI ocurrieron en el 19% de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib; las más comunes fueron disfunción del ventrículo izquierdo (3%), retinopatía serosa (3%) y colitis (2%). El cinco por ciento (5%) de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib presentaron una reacción adversa que provocó la interrupción permanente de la dosis de MEKTOVI. Las reacciones adversas más comunes que provocaron la interrupción permanente del tratamiento con MEKTOVI fueron hemorragia en el 2% y dolor de cabeza en el 1% de los pacientes.

La Tabla 3 y la Tabla 4 presentan reacciones adversas al medicamento y las alteraciones en los resultados de laboratorio, respectivamente, identificadas en COLUMBUS. El ensayo COLUMBUS no se diseñó para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para MEKTOVI en combinación con encorafenib, en comparación con vemurafenib, para cualquier reacción adversa específica enumerada en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron MEKTOVI en Combinación con Encorafenib en COLUMBUS^a

Reacción Adversa	MEKTOVI con Encorafenib N = 192		Vemurafenib N = 186	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 ^b (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 ^b (%)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración				
Fatiga ^c	43	3	46	6
Pirexia ^c	18	4	30	0
Edema Periférico ^c	13	1	15	1
Trastornos Gastrointestinales				
Náuseas	41	2	34	2
Diarrea	36	3	34	2
Vómitos ^c	30	2	16	1
Dolor abdominal ^c	28	4	16	1
Estreñimiento	22	0	6	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción ^c	22	1	53	13
Trastornos del Sistema Nervioso				
Mareos ^c	15	3	4	0

Reacción Adversa	MEKTOVI con Encorafenib N = 192		Vemurafenib N = 186	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 ^b (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 ^b (%)
Trastornos Visuales				
Deterioro Visual ^c	20	0	4	0
Retinopatía Serosa/RPED ^c	20	3	2	0
Trastornos Vasculares				
Hemorragia ^c	19	3	9	2
Hipertensión ^c	11	6	11	3

- Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer.
- Reacciones adversas de Grado 4 limitadas a diarrea (n = 1) y hemorragia (n = 3) en el grupo de MEKTOVI con encorafenib y estreñimiento (n = 1) en el grupo de vemurafenib.
- Representa una combinación de varios términos preferentes relacionados.

Otras reacciones adversas de importancia clínica que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib fueron:

Trastornos gastrointestinales: *Colitis*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Paniculitis*.

Trastornos del sistema inmunológico: *Hipersensibilidad al medicamento*.

Tabla 4: Alteraciones en los Resultados de Laboratorio que Ocurrieron en ≥10% (todos los grados) de los Pacientes que Recibieron MEKTOVI en Combinación con Encorafenib en COLUMBUS^a

Alteración en los Resultados de Laboratorio	MEKTOVI con Encorafenib N = 192		Vemurafenib N = 186	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hematología				
Anemia	36	3,6	34	2,2
Leucopenia	13	0	10	0,5
Linfopenia	13	2,1	30	7
Neutropenia	13	3,1	4,8	0,5
Química				
Aumento de la Creatinina	93	3,6	92	1,1
Aumento de la Creatina Fosfocinasa	58	5	3,8	0
Aumento de Gamma Glutamil Transferasa	45	11	34	4,8
Aumento de la ALT	29	6	27	2,2
Aumento de la AST	27	2,6	24	1,6
Aumento de la Fosfatasa Alcalina	21	0,5	35	2,2
Hiponatremia	18	3,6	15	0,5

- Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer.

Cáncer Pulmonar Amicrocítico (NSCLC) Metastásico Positivo para Mutación de BRAF V600E

La seguridad de MEKTOVI en combinación con encorafenib se describe en 98 pacientes con NSCLC metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E que recibieron MEKTOVI (45 mg dos veces al día) en combinación con encorafenib (450 mg una vez al día) en un ensayo abierto y de un solo grupo (PHAROS).

El ensayo PHAROS [ver sección *Estudios Clínicos (15.2)*] excluyó a los pacientes con LVEF anormal, QTc prolongado (>480 ms), hipertensión no controlada y antecedentes o evidencia actual de oclusión de la vena retiniana. La duración mediana del tratamiento con MEKTOVI y encorafenib fue de 8,4 meses y 9,2 meses, respectivamente.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en pacientes que recibieron MEKTOVI fueron fatiga, náuseas, diarrea, dolor musculoesquelético, vómitos, dolor abdominal, deterioro visual, estreñimiento, disnea, erupción y tos.

Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción de la dosis de MEKTOVI ocurrieron en el 62% de los pacientes que recibieron MEKTOVI; las más comunes ($\geq 5\%$) fueron diarrea (17%); náuseas (15%); fatiga (9%); aumento de la AST (7%); aumento de la ALT, anemia, dolor musculoesquelético, vómitos (6% cada uno); y lesión renal aguda, hemorragia y disfunción/cardiomiopatía del VI (5% cada uno). Se produjeron reacciones adversas que llevaron a la reducción de la dosis de MEKTOVI en el 33% de los pacientes que recibieron MEKTOVI; las más comunes ($\geq 5\%$) fueron diarrea (8%), náuseas (6%) y aumento de la AST (5%). Un total del 17% de los pacientes que recibieron MEKTOVI presentaron una reacción adversa que provocó la interrupción permanente del tratamiento con MEKTOVI; las más comunes ($\geq 2\%$) fueron diarrea (3,1%); dolor musculoesquelético, disfunción/cardiomiopatía del VI, fatiga, náuseas, erupción, deterioro visual y vómitos (2% cada uno). Ninguna de las otras reacciones adversas que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento con MEKTOVI ocurrió en más de 1 paciente.

En un 38% de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib se produjeron reacciones adversas serias. Las reacciones adversas serias en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron hemorragia (6%); diarrea (4,1%); anemia, disnea, neumonía (3,1% cada una); arritmia, infección relacionada con el dispositivo, edema, infarto de miocardio y derrame pleural (2% cada uno). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2% de los pacientes que recibieron MEKTOVI (45 mg dos veces al día) en combinación con encorafenib, incluidos hemorragia intracraneal e infarto de miocardio (1% cada uno).

La Tabla 5 y la Tabla 6 presentan reacciones adversas al medicamento y las alteraciones en los resultados de laboratorio, respectivamente, identificados en PHAROS.

Tabla 5: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes que Recibieron MEKTOVI en Combinación con Encorafenib en PHAROS^a

Reacción Adversa	MEKTOVI con Encorafenib N = 98	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 y 4 ^b (%)
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración		
Fatiga ^c	61	8
Edema ^d	23	1
Pirexia	22	0
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	58	3,1
Diarrea ^e	52	7
Vómitos	37	1
Dolor Abdominal ^f	32	1
Estreñimiento	27	0
Trastornos Oculares		
Deterioro Visual ^g	29	2
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo		
Dolor Musculoesquelético ^h	48	4,1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		
Erupción ⁱ	27	3,1
Prurito ^j	16	0
Piel Seca	13	0

Alopecia	12	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Disnea ^k	27	8
Tos ^l	26	0
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos ^m	17	1
Dolor de Cabeza	11	0
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición		
Apetito Reducido	14	1
Trastornos Vasculares		
Hemorragia ^{b,n}	12	4,1
Hipertensión	10	5
Trastornos Cardíacos		
Disfunción/Miocardiopatía del Ventrículo Izquierdo ^o	11	1
Pruebas Complementarias		
Aumento de peso	11	1
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	10	0

a. Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer.

b. Se presentó una reacción adversa de Grado 5 de hemorragia.

c. Fatiga incluye fatiga, astenia.

d. Edema incluye edema periférico, edema generalizado, inflamación, edema localizado, edema facial.

e. Diarrea incluye diarrea y colitis.

f. Dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, malestar epigástrico.

g. Deterioro visual incluye visión borrosa, deterioro visual, flotadores vítreos, fotofobia, agudeza visual reducida, fotopsia.

h. Dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, mialgia, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de pecho no cardíaco, dolor de cuello.

i. Erupción incluye erupción, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, dermatitis acneiforme, síndrome de eritrodismestesia palmoplantar, eccema, exfoliación de la piel.

j. Prurito incluye prurito, prurito genital.

k. Disnea incluye disnea, disnea de esfuerzo.

l. Tos incluye tos y tos productiva.

m. Mareos incluye mareos y trastorno del equilibrio.

n. Hemorragia incluye hemorragia anal, hematórax, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, hematuria, hemoptisis, hemorragia intracraneal, hifema, hemorragia del intestino delgado, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia vaginal.

o. Disfunción del ventrículo izquierdo/miocardiopatía incluye disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva.

Otras reacciones adversas de importancia clínica que ocurrieron en <10% de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib fueron:

Trastornos del sistema nervioso: *Neuropatía Periférica, Disgeusia, Paresia facial.*

Trastornos gastrointestinales: *Pancreatitis.*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Hiperqueratosis, Eritema.*

Trastornos del sistema inmunológico: *Hipersensibilidad al medicamento.*

Tabla 6: Alteraciones en los Resultados de Laboratorio que Ocurrieron en ≥10% (Todos los Grados) de los Pacientes que Recibieron MEKTOVI con Encorafenib en PHAROS^a

Alteración en los Resultados de Laboratorio ^b	MEKTOVI con Encorafenib	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hematología		
Anemia	47	11
Linfopenia	24	6
Trombocitopenia	20	1,1

Tabla 6: Alteraciones en los Resultados de Laboratorio que Ocurrieron en $\geq 10\%$ (Todos los Grados) de los Pacientes que Recibieron MEKTOVI con Encorafenib en PHAROS^a

Alteración en los Resultados de Laboratorio ^b	MEKTOVI con Encorafenib	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Leucopenia	12	0
Neutropenia	12	1,1
Química		
Aumento de la creatinina	91	3,2
Hiperglucemia	48	6
Aumento de la creatina cinasa	41	3,3
Aumento de la lipasa	40	14
Aumento de la ALT	34	9
Hipoalbuminemia	32	0
Aumento de la AST	31	10
Aumento de la fosfatasa alcalina	31	3,2
Hipopotasemia	31	2,1
Hiponatremia	26	11
Incremento de la amilasa sérica	22	1,1
Hipocalcemia	12	2,1

a. Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer.

b. Con base en la cantidad de pacientes con valor inicial disponible y al menos una prueba de laboratorio durante el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de farmacovigilancia. Puede informar al correo PER.AERreporting@pfizer.com, llamar al teléfono (+511) 6152100 ext. 2117.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se observaron interacciones medicamentosas clínicamente importantes con MEKTOVI.

11. ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

Con base en los hallazgos en estudios de reproducción en animales y su mecanismo de acción [ver sección *Farmacología Clínica (13.1)*], se considera que MEKTOVI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No existen datos clínicos disponibles sobre la administración de MEKTOVI durante el embarazo. En estudios de reproducción animal, la administración por vía oral del binimetinib durante el periodo de organogénesis fue embriotóxica y un abortivo en conejos en dosis mayores o iguales a las que dieron como resultado exposiciones de aproximadamente 5 veces la exposición humana en la dosis clínica de 45 mg dos veces al día (ver Datos). Aconseje a las mujeres embarazadas y mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo en el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo estimado de antecedentes de presentar defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicos reconocidos son del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos

Datos sobre Animales

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración del binimetinib a ratas durante el periodo de organogénesis produjo toxicidad materna, disminución del peso fetal y aumento de las variaciones en la osificación con dosis ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 37 veces la exposición humana con base en el ABC con la dosis clínica recomendada de 45 mg dos veces al día). En conejas preñadas, la administración del binimetinib durante el periodo de organogénesis produjo toxicidad materna, disminución del peso corporal fetal, aumento de las malformaciones y aumento de la pérdida posimplantación, incluida la pérdida total del embarazo con dosis de ≥ 10 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la exposición humana con base en el ABC con la dosis clínica recomendada de 45 mg dos veces al día). Hubo un aumento significativo en los defectos septales ventriculares fetales y las alteraciones del tronco pulmonar con 20 mg/kg/día del binimetinib (menos de 8 veces la exposición humana con la dosis clínica recomendada de 45 mg dos veces al día).

11.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia del binimetinib o su metabolito activo en la leche humana, ni de los efectos del binimetinib en el lactante o en la producción de leche. Debido a las posibles reacciones adversas serias en lactantes amamantados, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con el MEKTOVI ni durante 3 días después de la última dosis.

11.3 Mujeres y Hombres con Capacidad Reproductiva

Según datos de animales, MEKTOVI puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada [ver sección *Administración en Poblaciones Específicas (11.1)*].

Prueba de Embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar la administración de MEKTOVI [ver sección *Administración en Poblaciones Específicas (11.1)*].

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con MEKTOVI y durante al menos 30 días después de la última dosis.

11.4 Uso Pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de MEKTOVI en pacientes pediátricos.

11.5 Uso Geriátrico

De los 690 pacientes con melanoma con mutación positiva de BRAF que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib en varios ensayos clínicos, el 20% tenía entre 65 y 74 años y el 8% tenía 75 años y más [ver sección *Farmacología Clínica (13.3)*].

De los 98 pacientes con NSCLC metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib, 62 pacientes (63,2%) tenían 65 años y más y 20 pacientes (20,4%) tenían 75 años y más [ver sección *Estudios Clínicos (15.2)*].

No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia de MEKTOVI más encorafenib en pacientes mayores en comparación con pacientes más jóvenes.

11.6 Deterioro Hepático

Las concentraciones del binimetinib pueden aumentar en pacientes con deterioro hepático moderado o severo. No se recomienda el ajuste de la dosis de MEKTOVI en pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total >1 y $\leq 1,5$ veces el LSN y cualquier AST o bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN). Reduzca la dosis de MEKTOVI en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>1,5$ y ≤ 3 veces el LSN y cualquier AST) o severa (niveles de bilirrubina total >3 veces el LSN y cualquier AST) [ver secciones *Dosis y Administración (6.4)*,

Farmacología Clínica (13.3)].

12. SOBREDOSIS

Dado que el binimetinib se une en un 97% a las proteínas plasmáticas, es probable que la hemodiálisis sea ineficaz en el tratamiento de la sobredosis con MEKTOVI.

13. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

13.1 Mecanismo de Acción

El binimetinib es un inhibidor reversible de la cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógenos 1 (MEK1) y actividad de MEK2. Las proteínas MEK son reguladores ascendentes de la vía de cinasa relacionada con señales extracelulares (ERK). *In vitro*, el binimetinib inhibió la fosforilación de la cinasa relacionada con señales extracelulares (ERK) en ensayos libres de células, así como la viabilidad y la fosforilación dependiente de MEK de las líneas celulares de melanoma humano con mutación de BRAF. El binimetinib también inhibió la fosforilación de ERK *in vivo* y el crecimiento tumoral en modelos de xenotrasplante murino con mutación de BRAF.

El binimetinib y el encorafenib tienen como objetivo dos cinasas diferentes en la vía RAS/RAF/MEK/ERK. En comparación con cualquiera de los medicamentos solos, la coadministración de encorafenib y binimetinib dio como resultado una mayor actividad antiproliferativa *in vitro* en líneas celulares con mutación positiva de BRAF y una mayor actividad antitumoral con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral en estudios de xenotrasplante de melanoma humano con mutación de BRAF V600E en ratones. Además, la combinación de binimetinib y encorafenib retrasó la aparición de resistencia en xenotrasplantes de melanoma humano con mutación de BRAF V600E en ratones en comparación con cualquiera de los medicamentos solos. En un modelo de xenotrasplante derivado de pacientes con NSCLC con mutación de BRAF V600E en ratones, la coadministración de encorafenib y binimetinib dio como resultado una mayor actividad antitumoral en comparación con el binimetinib solo, con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral. También se observó un aumento del retraso en el crecimiento tumoral después del cese de la dosificación con la administración simultánea en comparación con cualquiera de los medicamentos solos.

13.2 Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

Después de MEKTOVI 45 mg dos veces al día, no se observó una prolongación del intervalo QT de importancia clínica.

13.3 Farmacocinética

La farmacocinética del binimetinib se estudió en sujetos sanos y en pacientes con tumores sólidos. Después de la dosificación dos veces al día, la acumulación es 1,5 veces y el coeficiente de variación (% de CV) del área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) es <40% en estado de equilibrio. La exposición sistémica del binimetinib es aproximadamente proporcional a la dosis.

Absorción

Después de la administración oral, al menos el 50% de la dosis de binimetinib se absorbió con un tiempo mediano hasta la concentración máxima ($T_{\text{máx}}$) de 1,6 horas.

Efecto de los Alimentos

La administración de una dosis única de MEKTOVI 45 mg con una comida rica en grasas y alta en calorías (que consta de aproximadamente 150 calorías de proteína, 350 calorías de carbohidratos y 500 calorías de grasas) en sujetos sanos no tuvo efecto sobre la exposición al binimetinib.

Distribución

El binimetinib se une en un 97% a las proteínas plasmáticas humanas y la proporción de sangre a plasma es de 0,72. La media geométrica (% de CV) del volumen de distribución aparente de binimetinib es de 92 L (45%).

Eliminación

La vida media terminal ($T_{1/2}$) media (% de CV) del binimetinib es de 3,5 horas (28,5%) y la depuración aparente (CL/F) es de 20,2 L/h (24%).

Metabolismo

La vía metabólica primaria es la glucuronidación con UGT1A1 que contribuye hasta el 61% del metabolismo del binimetinib. Otras vías del metabolismo del binimetinib incluyen N-dealquilación, hidrólisis de amidas y pérdida del etanodiol de la cadena lateral. El metabolito activo M3 producido por CYP1A2 y CYP2C19 representa el 8,6% de la exposición del binimetinib. Después de una dosis oral única de 45 mg del binimetinib radiomarcado, aproximadamente el 60% del ABC de radioactividad circulante en plasma fue atribuible al binimetinib.

Excreción

Después de una dosis oral única de 45 mg del binimetinib radiomarcado en sujetos sanos, el 62% (32% inalterado) de la dosis administrada se recuperó en las heces, mientras que el 31% (6,5% inalterado) se recuperó en la orina.

Poblaciones Específicas

La edad (entre 20 y 94 años), el sexo o el peso corporal no tienen un efecto clínicamente importante sobre la exposición sistémica del binimetinib. Se desconoce el efecto de la raza o la etnia en la farmacocinética del binimetinib.

Deterioro Hepático: No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición a binimetinib (ABC y $C_{m\acute{a}x}$) en sujetos con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 y $\leq 1,5$ veces el LSN y cualquier AST o bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN) en comparación con sujetos con función hepática normal (bilirrubina total \leq LSN y AST \leq LSN). Se observó un aumento de 2 veces en el ABC en sujetos con deterioro hepático moderado (bilirrubina total $>1,5$ y ≤ 3 veces el LSN y cualquier AST) o severo (niveles de bilirrubina total >3 veces el LSN y cualquier AST) [ver sección *Dosis y Administración (6.4)*].

Disfunción Renal: En sujetos con deterioro renal severo (TFGe ≤ 29 mL/min/1,73 m²), no se observaron cambios de importancia clínica en la exposición al binimetinib en comparación con los sujetos con función renal normal.

Estudios de Interacción Medicamentosa

Estudios Clínicos

Efecto de los Inductores o Inhibidores de UGT1A1 sobre el Binimetinib: El genotipo UGT1A1 y el tabaquismo (inductor UGT1A1) no tienen un efecto de importancia clínica sobre la exposición al binimetinib. Las simulaciones predicen una $C_{m\acute{a}x}$ similar del binimetinib 45 mg en presencia o ausencia de atazanavir 400 mg (inhibidor UGT1A1).

No se han observado diferencias en la exposición a binimetinib cuando se coadministra MEKTOVI con encorafenib.

Efecto del Binimetinib sobre los Sustratos de CYP: El binimetinib no alteró la exposición de un sustrato sensible de CYP3A4 (midazolam).

Efecto de los Agentes Reductores de Ácido sobre el Binimetinib: El grado de exposición al binimetinib (ABC) no se alteró en presencia de un agente reductor de ácido gástrico (rabeprazol).

Estudios In Vitro

Efecto del Binimetinib sobre los Sustratos de CYP: El binimetinib no es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 ni CYP3A.

Efecto de los Transportadores en el Binimetinib: Binimetinib es un sustrato de glucoproteína P (P-gp) y proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP). El binimetinib no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1) ni del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1).

14. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

14.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con binimetinib. El binimetinib no fue genotóxico en estudios que evaluaron mutaciones inversas en bacterias, aberraciones cromosómicas en células de mamíferos o micronúcleos en la médula ósea de ratas.

No se han realizado estudios específicos de fertilidad con binimetinib en animales. En estudios toxicológicos generales en ratas y monos, no hubo hallazgos notables en los órganos reproductivos masculinos ni femeninos.

15. ESTUDIOS CLÍNICOS

15.1 Melanoma Irreseccable o Metastásico Positivo para Mutación de BRAF V600E o V600K

Se evaluó el MEKTOVI en combinación con encorafenib en un ensayo aleatorizado, controlado por principio activo, abierto y multicéntrico (COLUMBUS; NCT01909453). Los pacientes elegibles debían tener melanoma no extirpable o metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E o V600K, según lo detectado mediante el ensayo THxID™ de BRAF de bioMerieux. Se permitió que los pacientes hayan recibido inmunoterapia en el entorno adyuvante y una línea de inmunoterapia previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica no reseccable. Se prohibió el uso previo de inhibidores de BRAF o inhibidores de MEK. La aleatorización se estratificó según el estadio del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC, por sus siglas en inglés) (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, frente a IVM1c), el estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental (ECOG, por sus siglas en inglés) (0 frente a 1) y la inmunoterapia previa para enfermedad irreseccable o metastásica (sí frente a no).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir MEKTOVI 45 mg dos veces al día en combinación con encorafenib 450 mg una vez al día (MEKTOVI en combinación con encorafenib), encorafenib 300 mg una vez al día o vemurafenib 960 mg dos veces al día. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. A continuación, se describen solamente los resultados de la dosificación aprobada (MEKTOVI 45 mg en combinación con encorafenib 450 mg).

La medición del resultado de eficacia más importante fue la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés), según lo evaluado por una revisión central independiente ciega, para comparar MEKTOVI en combinación con encorafenib frente a vemurafenib. Las mediciones de eficacia adicionales incluyeron la supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés), así como la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) y la duración de la respuesta (DoR, por sus siglas en inglés) que se evaluaron mediante una revisión central.

Se aleatorizó a un total de 577 pacientes, 192 al grupo con MEKTOVI en combinación con encorafenib, 194 al grupo con encorafenib y 191 al grupo con vemurafenib. De los 383 pacientes aleatorizados a los grupos de MEKTOVI en combinación con encorafenib o al vemurafenib, la mediana de la edad fue de 56 años (20 a 89 años), el 59% eran hombres, el 91% eran de raza blanca y el 72% tenía una valoración funcional inicial del ECOG de 0. El noventa y cinco por ciento (95%) tenía enfermedad metastásica, el 65% estaba en estadio IVM1c y el 4% recibió previamente anticuerpos dirigidos a CTLA-4, PD-1 o PD-L1. El veintiocho por ciento (28%) presentó lactato deshidrogenasa (LDH) sérica inicial elevada, el 45% presentó ≥ 3 órganos con afectación tumoral en el periodo inicial y el 3% presentó metástasis cerebral. Con base en el análisis centralizado, el 100% de los tumores de los pacientes dieron positivo para mutaciones de BRAF; BRAF V600E (88%), BRAF V600K (11%) o ambos (<1%).

MEKTOVI en combinación con encorafenib demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS en comparación con el vemurafenib. Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 7 y en la Figura 1.

Tabla 7: Resultados de Eficacia para COLUMBUS

	MEKTOVI con Encorafenib N = 192	Vemurafenib N = 191
Supervivencia libre de progresión		
Cantidad de eventos (%)	98 (51)	106 (55)
Enfermedad progresiva	88 (46)	104 (54)
Muerte	10 (5)	2 (1)
Mediana de PFS, meses (IC del 95 %)	14,9 (11; 18,5)	7,3 (5,6; 8,2)
HR (IC del 95%) ^a	0,54 (0,41; 0,71)	
Valor P ^b	<0,0001	

Supervivencia en General^c		
Cantidad de eventos (%)	105 (55)	127 (67)
Mediana de OS, meses (IC del 95 %)	33,6 (22,4; 39,2)	16,9 (14,0; 24,5)
HR (IC del 95%) ^a	0,61 (0,47; 0,79)	
Tasa de Respuesta Global		
ORR (IC del 95%)	63% (56%; 70%)	40% (33%; 48%)
CR	8%	6%
PR	55%	35%
Duración de la Respuesta		
Mediana de la DoR, meses (IC del 95%)	16,6 (12,2; 20,4)	12,3 (6,9; 16,9)

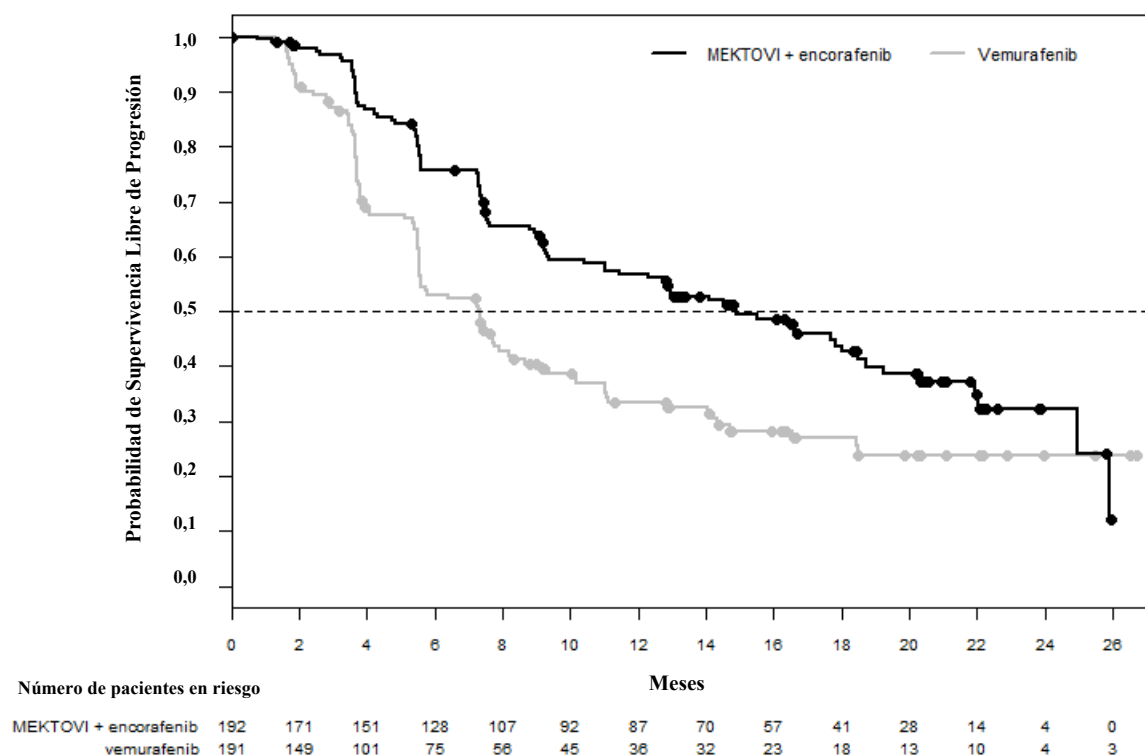
IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; DoR = duración de la respuesta; HR = cociente de riesgos instantáneos; NE = no estimable; ORR = tasa de respuesta global; OS = supervivencia global; PFS = supervivencia libre de progresión; PR = respuesta parcial.

^a Estimado con el modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado por los siguientes factores de estratificación: Estadio del Comité Estadounidense Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, frente a IVM1c) y estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental (ECOG, por sus siglas en inglés) (0 frente a 1).

^b Prueba de rango logarítmico ajustada por los mismos factores de estratificación.

^c Con base en una fecha de corte de los datos de 17,6 meses después de la fecha del análisis de la PFS.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Progresión en COLUMBUS



15.2 Cáncer Pulmonar Amicrocítico Metastásico con Mutación de BRAF V600E Positiva

Se evaluó al MEKTOVI en combinación con encorafenib en un estudio abierto, multicéntrico, de un solo grupo en pacientes con cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC) metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E (PHAROS; NCT03915951). Los pacientes elegibles tenían un diagnóstico de NSCLC metastásico confirmado histológicamente con mutación de BRAF V600E sin tratamiento previo o que habían sido tratados previamente con 1 línea de tratamiento sistémico previo en el entorno metastásico (quimioterapia basada en platino y/o tratamientos anti-PD-1/PD-L1), de 18 años o más, escala de estado funcional (PS, por sus siglas en inglés) del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental (ECOG, por sus siglas en inglés) de 0 o 1 y enfermedad medible según lo definido por los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés)

v.1.1. No se permitió el uso previo de inhibidores de BRAF o de MEK.

Los pacientes recibieron MEKTOVI 45 mg por vía oral dos veces al día y encorafenib 450 mg una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Las mediciones de los resultados de eficacia más importantes fueron la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) según RECIST v1.1 y la duración de la respuesta (DoR) según lo evaluado por el comité de revisión independiente (IRC, por sus siglas en inglés).

En la población de eficacia, el estado de mutación de BRAF V600E se determinó mediante análisis locales prospectivos con muestras de tejido tumoral (78%) o sangre (22%). De los 98 pacientes con mutación de BRAF V600E, 6 pacientes se inscribieron en el ensayo con base en el análisis de sus muestras de tejido tumoral con la prueba de tejido CDx de FoundationOne. De los 92 pacientes restantes inscritos con base en el análisis local, a 68 pacientes se les confirmó retrospectivamente que sus muestras de tejido tumoral tenían un estado positivo para BRAF V600E mediante la prueba de tejido CDx de FoundationOne. Los pacientes restantes tuvieron un estado negativo para BRAF V600E (n = 5) o tuvieron resultados no evaluables (n = 19) según la prueba de tejido CDx de FoundationOne. Además, las muestras de plasma de 81 de 98 pacientes se analizaron retrospectivamente mediante el ensayo FoundationOne Liquid CDx. De los 81 pacientes, 48 se confirmaron como positivos para BRAF V600E, mientras que 33 pacientes fueron negativos para la mutación de BRAF V600E mediante el ensayo FoundationOne Liquid CDx. Las 17 muestras restantes tuvieron resultados no evaluables con el ensayo FoundationOne Liquid CDx.

La población de eficacia incluyó a 59 pacientes sin tratamiento previo y a 39 pacientes tratados anteriormente. Entre estos 98 pacientes evaluados, la mediana de la edad fue de 70 años (rango: de 47 a 86); un 53% de sexo femenino; un 88% de raza blanca, un 7% de raza asiática, un 3% de raza negra o afroamericana y un 1% de raza indioamericana o nativa de Alaska; un 99% no era hispano ni latino; un 13% eran fumadores actuales y un 57% eran exfumadores; un 73% tenía una PS del ECOG de 1 y un 97% tenía adenocarcinoma. Todos los pacientes presentaban enfermedad metastásica y el 8% tenía metástasis cerebral en el periodo inicial.

Los resultados de eficacia de los pacientes con NSCLC metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados de Eficacia de PHAROS

Parámetro de Eficacia	MEKTOVI con Encorafenib	
	Sin tratamiento previo (N = 59)	Tratados previamente (N = 39)
Tasa de Respuesta Objetiva^a		
ORR (IC del 95%)	75% (62, 85)	46% (30, 63)
CR	15%	10%
PR	59%	36%
Duración de la Respuesta^a	N = 44	N = 18
Mediana de la DoR, meses (IC del 95%)	NE (23,1; NE)	16,7 (7,4; NE)
% con DoR ≥6 meses	75%	67%
% con DoR ≥12 meses	59%	33%

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; DoR = duración de la respuesta; N = cantidad de pacientes; NE = no estimable; ORR = tasa de respuesta objetiva; PR = respuesta parcial.

a. Evaluado por una Revisión Central Independiente (ICR).

16. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

16.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, sílica coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, opadry amarillo 85F92213* y agua purificada.

*Opadry amarillo 85F92213: alcohol polivinílico – parte hidrolizado, macrogol (PEG 3350), dióxido de titanio E172, talco, óxido de hierro amarillo E172 y óxido de hierro negro E172.

16.2 Incompatibilidades

No aplica.

16.3 Tiempo de vida útil

No exceda la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

16.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Consulte las condiciones de almacenamiento que se indican en el empaque.

16.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón x 84 tabletas recubiertas en blíster de PVC/PVDC/Alu blanco opaco.

16.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Fabricado por: Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate - Portadown - Craigavon, Reino Unido (Irlanda del Norte) BT63 5UA.

Envasado y Acondicionado por: Pierre Fabre Médicament Production, site Progipharm - Rue du Lycée, 45500 GIEN, Francia.

Fecha de revisión del texto: Octubre 2023.

LLD_Per_USPI_LAB-1426-2.0_16Oct2023_v1