

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar MEKTOVI de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de MEKTOVI.

MEKTOVI® (binimetinib) comprimidos, para uso por vía oral

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2018

-----CAMBIOS RECIENTES MÁS IMPORTANTES-----

Indicaciones y uso (1.1, 1.2) 10/2023

Posología y administración (2.1) 10/2023

Advertencias y precauciones (5.1, 5.2) 10/2023

-----INDICACIONES Y USO-----

MEKTOVI es un inhibidor de la cinasa indicado:

- en combinación con encorafenib, para el tratamiento de pacientes con melanoma irsecable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K, detectado mediante una prueba aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) (1.1, 2.1);
- en combinación con encorafenib, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con una mutación BRAF V600E, detectado mediante una prueba aprobada por la FDA (1.2, 2.1).

-----POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN-----

Melanoma

- Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E o V600K en muestras tumorales antes del inicio de MEKTOVI. (2.1)
- La dosis recomendada es de 45 mg por vía oral dos veces al día en combinación con encorafenib. Tomar MEKTOVI con o sin alimentos. (2.2)
- Para pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, la dosis recomendada es de 30 mg por vía oral dos veces al día. (2.4, 8.6)

CPCNP

- Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E en muestras tumorales o de plasma antes del inicio de MEKTOVI. (2.1)
- La dosis recomendada es de 45 mg por vía oral dos veces al día en combinación con encorafenib. Tomar MEKTOVI con o sin alimentos. (2.2)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

Comprimidos: 15 mg (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Nuevas malignidades primarias, cutáneas y no cutáneas: pueden producirse cuando se utiliza MEKTOVI en combinación con encorafenib. Supervisar a los pacientes para detectar nuevas malignidades antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y después de la interrupción del tratamiento. (5.1)
- Miocardopatía: evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento, después de un mes de tratamiento, luego cada 2 a 3 meses a partir de entonces. No se ha establecido la seguridad de MEKTOVI en pacientes con una FEVI inferior al 50 %. (5.2)
- Tromboembolia venosa: puede ocurrir trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. (5.3)
- Toxicidades oculares: se han producido retinopatía serosa, oclusión de la vena retiniana (OVR) y uveítis. Realizar una evaluación oftalmológica a intervalos regulares y para detectar cualquier alteración visual. (5.4)
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI): evaluar los síntomas pulmonares nuevos o progresivos sin explicación o los hallazgos de una posible EPI. (5.5)
- Hepatotoxicidad: supervisar las pruebas de la función hepática antes y durante el tratamiento con MEKTOVI y encorafenib y según esté clínicamente indicado. (5.6)
- Rabdomiólisis: supervisar la creatina fosfocinasa y la creatinina periódicamente y según esté clínicamente indicado. (5.7)
- Hemorragia: pueden producirse acontecimientos hemorrágicos graves en pacientes que reciben MEKTOVI y encorafenib. (5.8)
- Toxicidad embriofetal: Puede causar daño fetal. Indicar a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto y aconsejar el uso métodos anticonceptivos eficaces. (5.9, 8.1, 8.3)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Melanoma: las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) con MEKTOVI, en combinación con encorafenib, son fatiga, náuseas, diarrea, vómitos y dolor abdominal. (6.1)

CPCNP: las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) con MEKTOVI, en combinación con encorafenib, son fatiga, náuseas, diarrea, dolor musculoesquelético, vómitos, dolor abdominal, deficiencia visual, estreñimiento, disnea, erupción cutánea y tos. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Pfizer Inc. al 1-800-438-1985, o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

Lactancia: indicar no amamantar. (8.2)

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 10/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Melanoma irreseccable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K
- 1.2 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de pacientes
- 2.2 Posología y administración recomendadas
- 2.3 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas
- 2.4 Modificaciones de la dosis en caso de insuficiencia hepática moderada o grave

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y

CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Nuevas malignidades primarias
- 5.2 Miocardiopatía
- 5.3 Tromboembolia venosa
- 5.4 Toxicidades oculares
- 5.5 Enfermedad pulmonar intersticial
- 5.6 Hepatotoxicidad
- 5.7 Rabdomiólisis
- 5.8 Hemorragia
- 5.9 Toxicidad embriofetal
- 5.10 Riesgos asociados al tratamiento combinado

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Melanoma irreseccable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K
- 14.2 CPCNP metastásico con mutación positiva BRAF V600E

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO AL PACIENTE

* No se incluyen las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Melanoma irreseccable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K

MEKTOVI está indicado, en combinación con encorafenib, para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K, detectado mediante una prueba aprobada por la FDA [ver *Posología y administración (2.1)*].

1.2 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

MEKTOVI está indicado, en combinación con encorafenib, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con una mutación BRAF V600E, detectado mediante una prueba aprobada por la FDA [ver *Posología y administración (2.1)*].

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Melanoma irreseccable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K

Confirmar la presencia de una mutación BRAF V600E o V600K en muestras tumorales antes de iniciar MEKTOVI [ver *Estudios clínicos (14)*]. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de mutaciones BRAF V600E y V600K en melanoma está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

Confirmar la presencia de una mutación BRAF V600E en muestras tumorales o de plasma antes de iniciar MEKTOVI [ver *Estudios clínicos (14.2)*]. Si no se detecta ninguna mutación en una muestra de plasma, analizar el tejido tumoral. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de mutaciones BRAF V600E en CPCNP está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Posología y administración recomendadas

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 toxicidad inaceptable. Consulte la ficha técnica de encorafenib para ver la información de administración recomendada de encorafenib.

MEKTOVI puede tomarse con o sin alimentos [ver *Farmacología clínica (12.3)*]. No tome la dosis omitida de MEKTOVI dentro de las 6 horas posteriores a la siguiente dosis de MEKTOVI.

No tome una dosis adicional si se producen vómitos después de la toma de MEKTOVI, pero continúe con la siguiente dosis programada.

2.3 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Si se interrumpe el tratamiento con encorafenib de forma permanente, interrumpir MEKTOVI.

Las reducciones de la dosis para las reacciones adversas asociadas a MEKTOVI se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Reducciones de dosis recomendadas para MEKTOVI en caso de reacciones adversas

Acción	Dosis recomendada
Primera reducción de la dosis	30 mg por vía oral dos veces al día
Modificación posterior	Interrumpir de forma permanente si no es capaz de tolerar MEKTOVI 30 mg por vía oral dos veces al día

Las modificaciones de la dosis para las reacciones adversas asociadas a MEKTOVI se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Modificación de la dosis recomendada para MEKTOVI para reacciones adversas

Gravedad de la reacción adversa*	Modificación de la dosis para MEKTOVI
<i>Miocardiopatía [ver <i>Advertencias y precauciones (5.2)</i>]</i>	
<ul style="list-style-type: none">Disminución asintomática absoluta de la FEVI superior al 10 % con respecto al inicio que también está por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN).	Suspender MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas y evaluar la FEVI cada 2 semanas. Reanudar MEKTOVI a una dosis reducida si se presenta lo siguiente: <ul style="list-style-type: none">La FEVI está en o por encima del límite inferior de la normalidad yLa disminución absoluta desde el inicio es del 10 % o menos yEl paciente es asintomático. Si la FEVI no se recupera en el plazo de 4 semanas, interrumpir MEKTOVI de forma permanente.
<ul style="list-style-type: none">Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática o disminución absoluta de la FEVI superior al 20 % con respecto al inicio que también está por debajo del LIN.	Interrumpir MEKTOVI de forma permanente.
<i>Tromboembolismo venoso [ver <i>Advertencias y precauciones (5.3)</i>]</i>	

- * Versión 4.03 de los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI).
- † No se recomienda modificar la dosis de MEKTOVI cuando se administra con encorafenib para las siguientes reacciones adversas: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP), malignidades no cutáneas con mutación positiva de RAS y prolongación del intervalo QTc.

Gravedad de la reacción adversa*	Modificación de la dosis para MEKTOVI
<ul style="list-style-type: none"> Trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP) sin complicaciones 	Suspender MEKTOVI. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a grado 0 o 1, reanudar a una dosis reducida. Si no mejora, interrumpir de forma permanente MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> EP con riesgo para la vida 	Interrumpir MEKTOVI de forma permanente.
<i>Retinopatía serosa [ver Advertencias y precauciones (5.4)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Retinopatía serosa sintomática/desprendimiento epitelial pigmentario de la retina 	Suspender MEKTOVI hasta 10 días. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora y se vuelve asintomática, reanudar a la misma dosis. Si no mejora, reanudar a un nivel de dosis inferior o interrumpir MEKTOVI de forma permanente.
<i>Oclusión venosa retiniana (OVR) [ver Advertencias y precauciones (5.4)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Cualquier grado 	Interrumpir MEKTOVI de forma permanente.
<i>Uveítis [ver Advertencias y precauciones (5.4)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 1–3 	Si los grados 1 o 2 no responden al tratamiento ocular específico, o para la uveítis de grado 3, suspender MEKTOVI durante un máximo de 6 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Si mejoró, reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida. Si no mejora, interrumpir de forma permanente MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 	Interrumpir MEKTOVI de forma permanente.
<i>Enfermedad pulmonar intersticial [ver Advertencias y precauciones (5.5)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 	Suspender MEKTOVI hasta 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a grado 0 o 1, reanudar a una dosis reducida. Si no se resuelve en el plazo de 4 semanas, interrumpir MEKTOVI de forma permanente.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 o grado 4 	Interrumpir MEKTOVI de forma permanente.
<i>Hepatotoxicidad [ver Advertencias y precauciones (5.6)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Aumento de AST o ALT de grado 2 	Mantener la dosis de MEKTOVI. <ul style="list-style-type: none"> Si no se observa mejoría en el plazo de 2 semanas, suspender MEKTOVI hasta que mejore a grado 0-1 o hasta niveles previos al tratamiento/iniciales y, a continuación, reanudar a la misma dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Aumento de AST o ALT de grado 3 o 4 	Ver <i>Otras reacciones adversas</i> .
<i>Rabdomiólisis o aumento de la creatina fosfoquinasa (Creatine Phosphokinase, CPK) [ver Advertencias y precauciones (5.7)]</i>	

- * Versión 4.03 de los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI).
- † No se recomienda modificar la dosis de MEKTOVI cuando se administra con encorafenib para las siguientes reacciones adversas: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP), malignidades no cutáneas con mutación positiva de RAS y prolongación del intervalo QTc.

Gravedad de la reacción adversa*	Modificación de la dosis para MEKTOVI
<ul style="list-style-type: none"> Elevación asintomática de CPK de grado 4 o Cualquier aumento de la CPK de grado con síntomas o con insuficiencia renal 	Suspender dosis de MEKTOVI hasta 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a grado 0 o 1, reanudar a una dosis reducida. Si no se resuelve en el plazo de 4 semanas, interrumpir MEKTOVI de forma permanente.
<i>Dermatológico [aparte del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)] [ver Reacciones adversas (6.1)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 	Si no se observa mejoría en el plazo de 2 semanas, suspender MEKTOVI hasta grado 0–1. Reanudar a la misma dosis si es la primera vez que se produce o reducir la dosis si es recurrente.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 	Suspender MEKTOVI hasta volver a grado 0 o 1. Reanudar a la misma dosis si es la primera vez que se produce o reducir la dosis si es recurrente.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 	Interrumpir MEKTOVI de forma permanente.
<i>Otras reacciones adversas (incluida hemorragia) [ver Advertencias y precauciones (5.8), Reacciones adversas (6.1)]†</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Recurrente de grado 2 o Primera aparición de cualquier grado 3 	Suspender MEKTOVI hasta 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a grado 0–1 o al nivel de pretratamiento/inicio, reanudar a una dosis reducida. Si no mejora, interrumpir de forma permanente MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Primera aparición de cualquier grado 4 	Interrumpir MEKTOVI de forma permanente, o Suspender MEKTOVI hasta 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a grado 0–1 o al nivel de pretratamiento/inicio, entonces reanudar a una dosis reducida. Si no mejora, interrumpir de forma permanente MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Recurrente de grado 3 	Considerar la interrupción permanente de MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Recurrente de grado 4 	Interrumpir MEKTOVI de forma permanente.

* Versión 4.03 de los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI).

† No se recomienda modificar la dosis de MEKTOVI cuando se administra con encorafenib para las siguientes reacciones adversas: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP), malignidades no cutáneas con mutación positiva de RAS y prolongación del intervalo QTc.

Consulte la ficha técnica de encorafenib para ver las modificaciones de la dosis por reacciones adversas asociadas con encorafenib.

2.4 Modificaciones de la dosis en caso de insuficiencia hepática moderada o grave

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total superior a 1.5 e inferior o igual a $3 \times$ [límite superior de la normalidad, LSN] y cualquier AST) o grave (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 *Uso en poblaciones específicas (8.6), Farmacología clínica (12.3)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: comprimidos recubiertos con película de 15 mg, de color amarillo/amarillo oscuro, biconvexos, sin ranura, ovalados, grabados con una “A” estilizada en una cara y “15” en la otra.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Nuevas malignidades primarias

Pueden producirse nuevas malignidades primarias, cutáneas y no cutáneas, cuando se usa MEKTOVI en combinación con encorafenib.

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

Supervisar a los pacientes para detectar nuevas malignidades antes del inicio del tratamiento, durante el tratamiento y después de la interrupción del tratamiento [ver *Posología y administración (2.3)*].

5.2 Miocardiopatía

Se ha notificado miocardiopatía, que se manifiesta como disfunción ventricular izquierda asociada a reducciones sintomáticas o asintomáticas de la fracción de eyección, en pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib. En COLUMBUS, se produjeron indicios de miocardiopatía (disminución de la FEVI por debajo del LIN institucional con una disminución absoluta de la FEVI ≥ 10 % por debajo del valor inicial según se detectó mediante ecocardiografía o [ventriculografía nuclear, MUGA]) en el 7 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI más encorafenib. Se produjo disfunción ventricular izquierda de grado 3 en el 1.6 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de disfunción ventricular izquierda (cualquier grado) en pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib fue de 3.6 meses (intervalo de 0 a 21 meses).

La miocardiopatía se resolvió en el 87 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI más encorafenib.

En PHAROS, se produjeron indicios de miocardiopatía (disminución de la FEVI por debajo del LIN institucional con una disminución absoluta de la FEVI ≥ 10 % por debajo del valor inicial según se detectó mediante ecocardiografía o MUGA) en el 11 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib. Se produjo disfunción ventricular izquierda de grado 3 en el 1 % de los pacientes. La miocardiopatía se resolvió en el 82 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI más encorafenib.

Evaluar la fracción de eyección mediante ecocardiograma o 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 de MEKTOVI en combinación con encorafenib en pacientes con fracción de eyección inicial inferior al 50 % o inferior al límite inferior de la normalidad (LIN) institucional. Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular deben ser controlados estrechamente cuando reciban tratamiento con MEKTOVI.

Suspender temporalmente, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente en función de la gravedad de la reacción adversa [ver *Posología y administración (2.3)*, *Reacciones adversas (6.1)*].

5.3 Tromboembolia venosa

En COLUMBUS, se produjo tromboembolia venosa (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, se produjo TEV en el 7 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib, incluido el 1 % de los pacientes que desarrollaron embolia pulmonar.

Suspender temporalmente, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente en función de la gravedad de la reacción adversa [ver *Posología y administración (2.3)*, *Reacciones adversas (6.1)*].

5.4 Toxicidades oculares

Retinopatía serosa

En COLUMBUS, se produjo retinopatía serosa en el 20 % de los pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib; el 8 % eran desprendimiento de retina y el 6 % edema macular. El 8 % de los pacientes sin casos de ceguera sufrieron retinopatía serosa sintomática. Ningún paciente interrumpió MEKTOVI debido a retinopatía serosa; el 6 % de los pacientes requirió interrupciones o reducciones de la dosis. La mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de retinopatía serosa (todos los grados) fue de 1.2 meses (intervalo de 0 a 17.5 meses).

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

Evaluar los síntomas visuales en cada visita. Realizar una evaluación oftalmológica a intervalos regulares para detectar alteraciones visuales nuevas o que empeoren, así como para seguir hallazgos oftalmológicos nuevos o persistentes. Suspender temporalmente, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente en función de la gravedad de la reacción adversa [ver *Posología y administración (2.3)*, *Reacciones adversas (6.1)*].

Oclusión de la vena retiniana

La OVR es una reacción adversa conocida relacionada con la clase de los inhibidores de MEK y puede producirse en pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib. En los pacientes con melanoma con mutación positiva de BRAF que recibieron MEKTOVI con encorafenib (n = 690), 1 paciente experimentó OVR (0.1 %).

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

Realizar una evaluación oftalmológica de la pérdida de visión aguda notificada por el paciente u otra alteración visual en un plazo de 24 horas. Interrumpir MEKTOVI de forma permanente en pacientes con OVR documentada [ver *Posología y administración (2.3)*, *Reacciones adversas (6.1)*].

Uveítis

Se ha notificado uveítis, incluida 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 se produjo en el 1 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib.

Evaluar los síntomas visuales en cada visita. Realizar una evaluación oftalmológica a intervalos regulares y para detectar alteraciones visuales nuevas o que empeoren, así como para seguir hallazgos oftalmológicos nuevos o persistentes. Suspender temporalmente, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente en función de la gravedad de la reacción adversa [ver *Posología y administración (2.3)*, *Reacciones adversas (6.1)*].

5.5 Enfermedad pulmonar intersticial

En los pacientes con melanoma con mutación de BRAF positiva que recibieron MEKTOVI con encorafenib (n = 690), 2 pacientes (0.3 %) desarrollaron enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluida neumonitis. En PHAROS, 1 paciente (1 %) que recibió MEKTOVI con encorafenib desarrolló neumonitis.

evaluar los síntomas pulmonares nuevos o progresivos sin explicación o los hallazgos de una posible EPI. Suspender temporalmente, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente en función de la gravedad de la reacción adversa [ver *Posología y administración (2.3)*, *Reacciones adversas (6.1)*].

5.6 Hepatotoxicidad

Puede producirse 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 la alanina aminotransferasa (ALT), del 2.6 % para la aspartato aminotransferasa (AST) y del 0.5 % para la fosfatasa alcalina. Ningún paciente experimentó elevación de la bilirrubina sérica de grado 3 o 4. En PHAROS, 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 10 % para la AST, 9 % para la ALT y del 3.2 % para la fosfatasa alcalina.

Supervisar los análisis de laboratorio hepáticos antes de iniciar MEKTOVI, mensualmente durante el tratamiento y según esté clínicamente indicado. Suspender temporalmente, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente en función de la gravedad de la reacción adversa [ver *Posología y administración (2.3)*, *Reacciones adversas (6.1)*].

5.7 Rbdomiólisis

Puede producirse rbdomiólisis cuando MEKTOVI se administra en combinación con encorafenib. En COLUMBUS, el 58 % de los pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib presentaron elevación de los valores analíticos de CPK sérica. En los pacientes con melanoma con mutación positiva de BRAF que recibieron MEKTOVI con encorafenib (n = 690), se reportó rbdomiólisis en 1 paciente (0.1 %). En PHAROS, el 41 % de los pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib presentaron elevación de los valores analíticos de creatina cinasa (creatine kinase, CK) sérica. Ningún paciente experimentó rbdomiólisis.

Supervisar los niveles de CPK y creatinina antes de iniciar el tratamiento con MEKTOVI, periódicamente durante el tratamiento y según esté clínicamente indicado. Suspender temporalmente, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente en función de la gravedad de la reacción adversa [ver *Posología y administración (2.3)*, *Reacciones adversas (6.1)*].

5.8 Hemorragia

Puede producirse hemorragia cuando MEKTOVI se administra en combinación con encorafenib. En COLUMBUS, se produjo hemorragia 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 acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal, incluida la hemorragia rectal (4.2 %), la hematoquecia (3.1 %) y la hemorragia hemorroidal (1 %). Se produjo hemorragia intracraneal mortal en el marco de metástasis cerebrales nuevas o progresivas 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 acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron hemorragia anal y hemotórax (2 % cada uno).

Suspender temporalmente, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente en función de la gravedad de la reacción adversa [ver *Posología y administración (2.3)*, *Reacciones adversas (6.1)*].

5.9 Toxicidad embriofetal

En función de los hallazgos en estudios con animales y su mecanismo de acción, MEKTOVI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Binimetinib fue embriotóxico y abortivo cuando se administró a conejos durante el período de organogénesis a dosis superiores o iguales a las que produjeron exposiciones aproximadamente 5 veces la exposición humana a la dosis clínica recomendada de 45 mg dos veces al día.

Indicar a las mujeres embarazadas y aquellas con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Indicar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MEKTOVI y hasta 30 días después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

5.10 Riesgos asociados al tratamiento combinado

MEKTOVI está indicado para su uso en combinación con encorafenib. Consulte la ficha técnica de encorafenib para obtener información adicional sobre los riesgos que se aplica al tratamiento combinado.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otra parte de la ficha técnica:

- Nuevas malignidades primarias [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Miocardiopatía [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Tromboembolismo venoso [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*]

- Toxicidad renal [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Enfermedad pulmonar intersticial [ver *Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Hepatotoxicidad [ver *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Rabdomiólisis [ver *Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Hemorragia [ver *Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Toxicidad embriofetal [ver *Advertencias y precauciones (5.9)*]
- Riesgos asociados al tratamiento combinado [ver *Advertencias y precauciones (5.10)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy 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 es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos descritos en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición de 192 pacientes con melanoma irrecable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600 a MEKTOVI 45 mg dos veces al día en combinación con encorafenib 450 mg una vez al día en un estudio abierto aleatorizado, controlado con principio activo (COLUMBUS) [ver *Estudios clínicos (14.1)*] o para acontecimientos raros, exposición de 690 pacientes con melanoma con mutación positiva BRAF V600 a MEKTOVI 45 mg dos veces al día en combinación con encorafenib una vez al día en múltiples ensayos clínicos (NCT03915951, NCT01909453).

La población de seguridad agrupada descrita en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES también refleja la exposición de 98 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico con mutación positiva 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 *Estudios clínicos (14.2)*].

Melanoma irrecable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición de 192 pacientes con melanoma irrecable o metastásico con mutación positiva 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 *Estudios clínicos (14.1)*] excluyó a pacientes con antecedentes de síndrome de Gilbert, fracción de eyección ventricular izquierda anormal, QTc prolongado (>480 ms), hipertensión no controlada y antecedentes o indicios actuales 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 frecuentes (≥ 25 %) en pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib fueron fatiga, náuseas, diarrea, vómitos y dolor abdominal.

Se produjeron reacciones adversas que provocaron interrupciones de la dosis de MEKTOVI en el 33 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib; los más frecuentes fueron disfunción ventricular izquierda (6 %) y retinopatía serosa (5 %). Se produjeron reacciones adversas que provocaron reducciones de la dosis de MEKTOVI en el 19 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib; los más frecuentes fueron disfunción ventricular izquierda (3 %), retinopatía serosa (3 %) y colitis (2 %). El cinco por ciento (5 %) de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib experimentaron una reacción adversa que provocó la interrupción permanente de MEKTOVI. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción permanente de MEKTOVI fueron hemorragia en el 2 % y cefalea en el 1 % de los pacientes.

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

Tabla 3: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib en COLUMBUS*

Reacción adversa	MEKTOVI con encorafenib N = 192		Vemurafenib N = 186	
	Todos los grados (%)	Los grados 3 y 4 [†] (%)	Todos los grados (%)	Los grados 3 y 4 [†] (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Fatiga [‡]	43	3	46	6
Pirexia [‡]	18	4	30	0
Edema periférico [‡]	13	1	15	1
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	41	2	34	2
Diarrea	36	3	34	2
Vómitos [‡]	30	2	16	1
Dolor abdominal [‡]	28	4	16	1
Estreñimiento	22	0	6	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción cutánea [‡]	22	1	53	13
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos [‡]	15	3	4	0
Trastornos visuales				
Deficiencia visual [‡]	20	0	4	0
Retinopatía serosa/RPED [‡]	20	3	2	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia [‡]	19	3	9	2
Hipertensión [‡]	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 términos preferidos múltiples relacionados.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que se produjeron en < 10 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib fueron las siguientes:

Trastornos gastrointestinales: *colitis*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *paniculitis*

Trastornos del sistema inmunológico: *hipersensibilidad al fármaco*

Tabla 4: Anomalías de laboratorio que se produjeron en ≥ 10 % (todos los grados) de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib en COLUMBUS*

Anomalía de laboratorio	MEKTOVI con encorafenib N = 192		Vemurafenib N = 186	
	Todos los grados (%)	Los grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Los grados 3 y 4 (%)
Hematología				
Anemia	36	3.6	34	2.2
Leucopenia	13	0	10	0.5
Linfocitopenia	13	2.1	30	7
Neutropenia	13	3.1	4.8	0.5
Bioquímica				
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 ALT	29	6	27	2.2
Aumento de 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 de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

La seguridad de MEKTOVI en combinación con encorafenib se evaluó en 98 pacientes con CPCNP metastásico positivo para mutación positiva 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 de un solo grupo (PHAROS).

El ensayo PHAROS [ver *Estudios clínicos (14.2)*] excluyó a pacientes con FEVI anormal, QTc prolongado (>480 ms), hipertensión no controlada y antecedentes o indicios actuales de oclusión de la vena retiniana. La mediana de la duración del tratamiento con MEKTOVI y encorafenib fue de 8.4 y 9.2 meses, respectivamente.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 25 %) en pacientes que recibieron MEKTOVI fueron fatiga, náuseas, diarrea, dolor musculoesquelético, vómitos, dolor abdominal, deficiencia visual, estreñimiento, disnea, erupción cutánea y tos.

Se produjeron reacciones adversas que provocaron interrupciones de la dosis de MEKTOVI en el 62 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI; los más frecuentes (≥ 5 %) fueron diarrea (17 %); náuseas (15 %); fatiga (9 %); aumento de AST (7 %); aumento de ALT, anemia, dolor musculoesquelético, vómitos (6 % cada uno); y lesión renal aguda, hemorragia y disfunción del VI (ventrículo izquierdo)/miocardiopatía (5 % cada uno). Se produjeron reacciones adversas que provocaron reducciones de la dosis de MEKTOVI en el 33 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI; los más frecuentes (≥ 5 %) fueron diarrea (8 %), náuseas (6 %) y aumento de la AST (5 %). Un total del 17 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI experimentaron una reacción adversa que provocó la interrupción permanente de MEKTOVI; los más frecuentes (≥ 2 %) fueron diarrea (3.1 %), dolor musculoesquelético, disfunción del VI/miocardiopatía, fatiga, náuseas, erupción cutánea, deficiencia visual y vómitos (2 % cada uno). Ninguna de las otras reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de MEKTOVI se produjeron en más de 1 paciente.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 38 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib. Las reacciones adversas graves que se produjeron en ≥ 2 % de los pacientes fueron 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 una). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI (45 mg dos veces al día) en combinación con encorafenib, incluida la hemorragia intracraneal y el infarto de miocardio (1 % cada uno).

La Tabla 5 y la Tabla 6 presentan reacciones adversas al fármaco y anomalías de laboratorio, respectivamente, identificadas en PHAROS.

Tabla 5: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib en PHAROS*

Reacción adversa	MEKTOVI con encorafenib N = 98	
	Todos los grados (%)	Los grados 3 y 4 [†] (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga [‡]	61	8
Edema [§]	23	1
Pirexia	22	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	58	3.1
Diarrea [¶]	52	7
Vómitos	37	1
Dolor abdominal [#]	32	1
Estreñimiento	27	0
Trastornos oculares		
Deficiencia visual [Ⓟ]	29	2
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético [Ⓠ]	48	4.1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea [Ⓡ]	27	3.1
Prurito [Ⓢ]	16	0
Piel seca	13	0
Alopecia	12	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea [Ⓣ]	27	8
Tos [Ⓤ]	26	0
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos [Ⓥ]	17	1
Dolor de cabeza	11	0
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	14	1
Trastornos vasculares		
Hemorragia ^{†‡}	12	4.1
Hipertensión	10	5
Trastornos cardíacos		
Disfunción/miocardiopatía ventricular izquierda [Ⓦ]	11	1
Investigaciones		
Aumento de peso	11	1

Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10	0

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

† Se produjo una reacción adversa de hemorragia de grado 5.

‡ La fatiga incluye fatiga, astenia.

§ El edema incluye edema periférico, edema generalizado, hinchazón, edema localizado, edema facial.

¶ La diarrea incluye diarrea, colitis.

El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, molestias abdominales, molestias epigástricas.

▷ La deficiencia visual incluye visión borrosa, deficiencia visual, moscas volantes, fotofobia, agudeza visual reducida, fotopsia.

↳ El dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, mialgia, dolor torácico musculoesquelético, dolor torácico no cardíaco, dolor cervical.

à La erupción cutánea incluye erupción cutánea, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, dermatitis acneiforme, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eccema, exfoliación de la piel.

è El prurito incluye prurito, prurito genital.

ø La disnea incluye disnea, disnea de esfuerzo.

∅ La tos incluye tos, tos productiva.

ý Los mareos incluyen mareos, trastorno del equilibrio.

£ La hemorragia incluye hemorragia anal, hemotórax, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, hematuria, hemoptisis, hemorragia intracraneal, hipema, hemorragia del intestino delgado, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia vaginal.

¥ La disfunción/miocardiopatía del ventrículo izquierdo incluye disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que se produjeron en <10 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib fueron las siguientes:

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 fármaco*

Tabla 6: Anomalías de laboratorio que se produjeron en ≥10 % (todos los grados) de los pacientes que recibieron MEKTOVI con encorafenib en PHAROS*

Anomalía de laboratorio [†]	MEKTOVI con encorafenib	
	Todos los grados (%)	Los grados 3 y 4 (%)
Hematología		
Anemia	47	11
Linfocitopenia	24	6
Trombocitopenia	20	1.1
Leucopenia	12	0
Neutropenia	12	1.1
Bioquímica		
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 ALT	34	9
Hipoalbuminemia	32	0
Aumento de AST	31	10
Aumento de la fosfatasa alcalina	31	3.2
Hiperpotasemia	31	2.1
Hiponatremia	26	11
Aumento de la amilasa sérica	22	1.1
Hipocalcemia	12	2.1

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

† Según el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos una prueba de laboratorio durante el tratamiento.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente importantes con MEKTOVI.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

En función de los hallazgos en estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción [ver *Farmacología clínica (12.1)*], MEKTOVI puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de MEKTOVI durante el embarazo. En estudios de reproducción animal, la administración oral de binimetinib durante el período de organogénesis fue embriotóxica y abortiva en conejos en dosis mayores o iguales a las que resultaron en exposiciones aproximadamente 5 veces la exposición humana a la dosis clínica de 45 mg dos veces al día (ver *Datos*). Indicar a las mujeres embarazadas y aquellas con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo general calculado de defectos congénitos importantes es del 2 % al 4 %, y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 15 % al 20 %.

Datos

Datos en animales

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de binimetinib a ratas durante el período de organogénesis dio lugar a toxicidad materna, disminución del peso fetal y aumento de las variaciones en la osificación en dosis ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 37 veces la exposición en humanos según el área bajo la curva [area under the curve, AUC] a la dosis clínica recomendada de 45 mg una vez al día). En conejas embarazadas, la administración de binimetinib durante el período de organogénesis provocó toxicidad materna, disminución del peso corporal fetal, aumento de malformaciones y aumento de la pérdida postimplantación, incluida la pérdida total de la gestación en dosis ≥ 10 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la exposición humana según el AUC a la dosis clínica recomendada de 45 mg dos veces al día). Hubo un aumento significativo en los defectos del tabique ventricular fetal y alteraciones del tronco pulmonar con 20 mg/kg/día de binimetinib (menos de 8 veces la exposición humana a la dosis clínica recomendada de 45 mg dos veces al día).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de binimetinib o sus metabolitos activos en la leche humana o los efectos de binimetinib en el lactante, ni los efectos en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas

graves en bebés lactantes, se debe indicar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con MEKTOVI y hasta 3 días después de la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

En función de datos de animales, MEKTOVI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Prueba para la detección del embarazo

Verificar el estado de embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con MEKTOVI [ver *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Anticoncepción

Mujeres

Indicar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MEKTOVI y hasta 30 días después de la última dosis.

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

De los 690 pacientes con melanoma con mutación positiva BRAF que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib en múltiples ensayos clínicos, el 20 % tenían entre 65 y 74 años y el 8 % 75 años o más [ver *Farmacología clínica (12.3)*].

De los 98 pacientes con CPCNP metastásico con mutación positiva BRAF V600E que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib, 62 (63.2 %) tenían 65 años y más y 20 (20.4 %) tenían 75 años y más [ver *Estudios clínicos (14.2)*].

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

8.6 Insuficiencia hepática

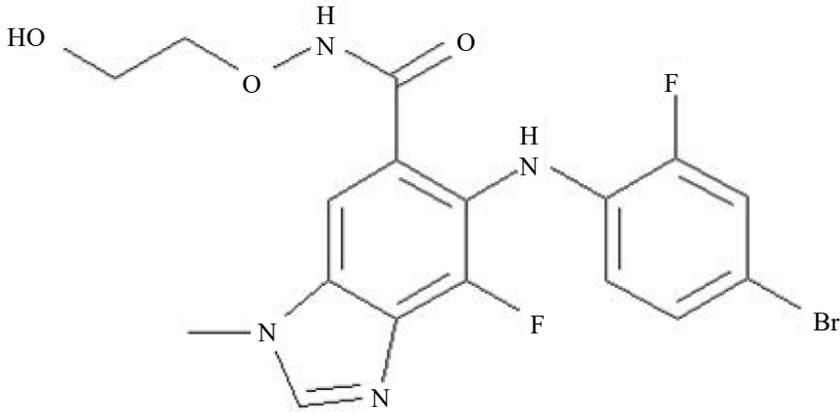
Las concentraciones de binimetinib pueden aumentar en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. No se recomienda ajustar la dosis de MEKTOVI en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 y $\leq 1.5 \times$ LSN y cualquier AST o bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN). Reducir la dosis de MEKTOVI en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1.5 y $\leq 3 \times$ LSN y cualquier AST) o grave (niveles de bilirrubina total $>3 \times$ LSN y cualquier AST) [ver *Posología y administración (2.4)*, *Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

Dado que binimetinib está unido en un 97 % a proteínas plasmáticas, es probable que la hemodiálisis no sea eficaz en el tratamiento de la sobredosis de MEKTOVI.

11 DESCRIPCIÓN

Binimetinib es un inhibidor de cinasas. El nombre químico es 5-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-4-fluoro-N-(2-hidroxi)etoxi)-1-metil-1H-benzimidazol-6-carboxamida. La fórmula molecular es $C_{17}H_{15}BrF_2N_4O_3$ y el peso molecular es 441.2 Da. La estructura química del binimetinib se muestra a continuación:



Binimetinib es un polvo de color blanco a ligeramente amarillo. En medios acuosos, binimetinib es ligeramente soluble en pH 1, muy ligeramente soluble en pH 2 y prácticamente insoluble en pH 4.5 y superior.

Los comprimidos de MEKTOVI (binimetinib) para administración oral contienen 15 mg de binimetinib con los siguientes ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio (fuente vegetal) y dióxido de silicio coloidal. El recubrimiento contiene alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco, óxido férrico amarillo y óxido férrico.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Binimetinib es un inhibidor reversible de la actividad de la quinasa 1 (MEK1) y MEK2 regulada por señales extracelulares activadas por mitógenos. Las proteínas MEK son reguladores ascendentes de la vía de la quinasa relacionada con señales extracelulares (extracellular signal-related kinase, ERK). In vitro, binimetinib inhibió la fosforilación de la cinasa relacionada con la señal extracelular (ERK) en análisis sin células, así como la viabilidad y la fosforilación dependiente de MEK de líneas celulares de melanoma humanas con mutación de BRAF. Binimetinib también inhibió la fosforilación de ERK in vivo y el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto murino con mutación BRAF.

Binimetinib y encorafenib actúan sobre dos cinasas diferentes en la vía de RAS/RAF/MEK/ERK. En comparación con cualquiera de los fármacos solos, la administración conjunta de encorafenib y binimetinib dio lugar a una mayor actividad antiproliferativa in vitro en líneas celulares con mutación positiva BRAF y una mayor actividad antitumoral con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral en estudios de xenoinjertos de melanoma humano con mutación BRAF V600E en ratones. Además, la combinación de encorafenib y binimetinib retrasó la aparición de resistencia en los xenoinjertos de melanoma humano con mutación BRAF V600E en ratones en comparación con cualquiera de los fármacos en monoterapia. En un modelo de xenoinjerto derivado de pacientes con CPCNM con mutación BRAF V600E en ratones, la administración conjunta de encorafenib y binimetinib dio lugar a una mayor actividad antitumoral en comparación con binimetinib en monoterapia, con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral. También se observó un aumento del retraso del crecimiento tumoral después de la interrupción de la administración con la administración conjunta en comparación con cualquiera de los fármacos en monoterapia.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Tras la administración de MEKTOVI 45 mg dos veces al día, no se observó prolongación del intervalo QT clínicamente significativa.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de binimetinib se estudió en sujetos sanos y pacientes con tumores sólidos. Después de la administración dos veces al día, la acumulación es de 1.5 veces y el coeficiente de variación (CV %) del área bajo la

curva (AUC) de concentración-tiempo es <40 % en estado estacionario. La exposición sistémica de 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 una mediana del tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) 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 calorías (que conste de aproximadamente 150 calorías de proteínas, 350 calorías de carbohidratos y 500 calorías de grasas) en sujetos sanos no tuvo ningún efecto sobre la exposición a binimetinib.

Distribución

Binimetinib se une en un 97 % a las proteínas plasmáticas humanas y el cociente sangre/plasma es de 0.72. La media geométrica (CV %) del volumen de distribución aparente de binimetinib es de 92 l (45 %).

Eliminación

La semivida terminal media (CV %) ($t_{1/2}$) de binimetinib es de 3.5 horas (28,5 %) y el aclaramiento aparente (CL/F) es de 20.2 l/h (24 %).

Metabolismo

La vía metabólica principal es la glucuronidación, con una contribución de UGT1A1 de hasta el 61 % del metabolismo de binimetinib. Otras vías del metabolismo de binimetinib incluyen N-desalquilación, hidrólisis de amida y pérdida de etanodiol de la cadena lateral. El metabolito activo M3 producido por CYP1A2 y CYP2C19 representa el 8.6 % de la exposición a binimetinib. Después de una única dosis oral de 45 mg de binimetinib radiomarcado, aproximadamente el 60 % del AUC de radioactividad circulante en plasma fue atribuible a binimetinib.

Excreción

Después de una única dosis oral de 45 mg de binimetinib radiomarcado en sujetos sanos, el 62 % (32 % sin cambios) de la dosis administrada se recuperó en las heces, mientras que el 31 % (6.5 % sin cambios) se recuperó en la orina.

Poblaciones específicas

La edad (de 20 a 94 años), el sexo o el peso corporal no tienen un efecto clínicamente importante sobre la exposición sistémica a binimetinib. Se desconoce el efecto de la raza o el origen étnico sobre la farmacocinética de binimetinib.

Insuficiencia hepática: no se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición a binimetinib (AUC y $C_{m\acute{a}x}$) en sujetos con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 y $\leq 1.5 \times$ LSN y cualquier AST o bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN) en comparación con los sujetos con función hepática normal (bilirrubina total \leq LSN y AST \leq LSN). Se observó un aumento de 2 veces en el AUC en sujetos con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1.5 y $\leq 3 \times$ LSN y cualquier AST) o grave (niveles de bilirrubina total $>3 \times$ LSN y cualquier AST) [ver *Posología y administración (2.4)*].

Insuficiencia renal: en sujetos con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≤ 29 ml/min/1.73 m²), no se observaron cambios clínicamente importantes en la exposición a binimetinib en comparación con los sujetos con función renal normal.

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos

Efecto de los inductores o inhibidores de UGT1A1 sobre binimetinib: el genotipo de UGT1A1 y el tabaquismo (inductor de UGT1A1) no tienen un efecto clínicamente importante sobre la exposición a binimetinib. Las simulaciones predicen $C_{m\acute{a}x}$ similar de binimetinib 45 mg en presencia o ausencia de atazanavir 400 mg (inhibidor de UGT1A1).

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

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

Efecto de los fármacos reductores de ácido sobre el binimetinib: el alcance de la exposición a binimetinib (AUC) no se vio alterado en presencia de un fármaco reductor del ácido gástrico (rabeprazol).

Estudios in vitro

Efecto de binimetinib sobre los sustratos del CYP: binimetinib no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A dependiente del tiempo.

Efecto de los transportadores sobre binimetinib: binimetinib es un sustrato de la glicoproteína P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP). Binimetinib no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1) ni del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la fertilidad

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

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Melanoma irresecable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K

MEKTOVI en combinación con encorafenib se evaluó en un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto y multicéntrico (COLUMBUS; NCT01909453). Los pacientes aptos debían tener melanoma irresecable o metastásico con la mutación positiva BRAF V600E o V600K, según se detectó mediante el análisis bioMerieux THxID™BRAF. Se permitió a los pacientes haber recibido inmunoterapia en el contexto adyuvante y una línea previa de inmunoterapia para la enfermedad irresecable localmente avanzada o metastásica. Se prohibió el uso previo de inhibidores de BRAF o de MEK. La aleatorización se estratificó según el estadio (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, frente a IVM1c) del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC), el estado funcional (0 frente a 1) del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental (Grupo Cooperativo de Oncología Oriental, ECOG) y la inmunoterapia previa para la enfermedad irresecable 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 toxicidad inaceptable. A continuación, solo se describen los resultados de la administración aprobada (MEKTOVI 45 mg en combinación con encorafenib 450 mg).

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), según la evaluación de una revisión central independiente y ciega, para comparar MEKTOVI en combinación con encorafenib con vemurafenib. Entre las medidas de eficacia adicionales, se incluyó la supervivencia general (SG), así como la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR) que se evaluaron mediante revisión central.

Se aleatorizó a un total de 577 pacientes, 192 al grupo de MEKTOVI en combinación con el grupo de encorafenib, 194 al grupo de encorafenib y 191 al grupo de vemurafenib. De los 383 pacientes aleatorizados al grupo MEKTOVI en combinación con encorafenib o vemurafenib, la mediana de edad fue de 56 años (de 20 a 89 años), el 59 % eran varones, el 91 % eran blancos y el 72 % presentaban un estado funcional inicial ECOG de 0. El noventa y cinco por

ciento (95 %) presentaba enfermedad metastásica, el 65 % presentaba enfermedad metastásica en estadio IVM1c y el 4 % había recibido previamente anticuerpos dirigidos contra CTLA-4, PD-1 o PD-L1. El veintiocho por ciento (28 %) presentaba elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) sérica inicial elevada, el 45 % presentaba >3 órganos con afectación tumoral al inicio y el 3 % presentaba metástasis cerebrales. Según las pruebas centralizadas, el 100 % de los tumores de los pacientes dieron positivo para las mutaciones positiva de BRAF; BRAF V600E (88 %), BRAF V600K (11 %) o ambas (<1 %).

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

Tabla 7: Resultados de eficacia de COLUMBUS

	MEKTOVI con encorafenib N = 192	Vemurafenib N = 191
Supervivencia sin progresión		
Cantidad de eventos (%)	98 (51)	106 (55)
Progresión de la enfermedad	88 (46)	104 (54)
Muerte	10 (5)	2 (1)
Mediana de SLP, meses (IC del 95 %)	14.9 (11, 18.5)	7.3 (5.6, 8.2)
CR (IC del 95 %)*	0.54 (0.41, 0.71)	
Valor de P [†]	<0.0001	
Supervivencia general[‡]		
Cantidad de eventos (%)	105 (55)	127 (67)
Mediana de SG, meses (IC del 95 %)	33.6 (22.4, 39.2)	16.9 (14.0, 24.5)
CR (IC del 95 %)*	0.61 (0.47, 0.79)	
Tasa de respuesta general		
TRG (IC del 95 %)	63 % (56 %, 70 %)	40 % (33 %, 48 %)
RC	8 %	6 %
RP	55 %	35 %
Duración de la respuesta		
Mediana de DR, meses (IC del 95 %)	16.6 (12.2, 20.4)	12.3 (6.9, 16.9)

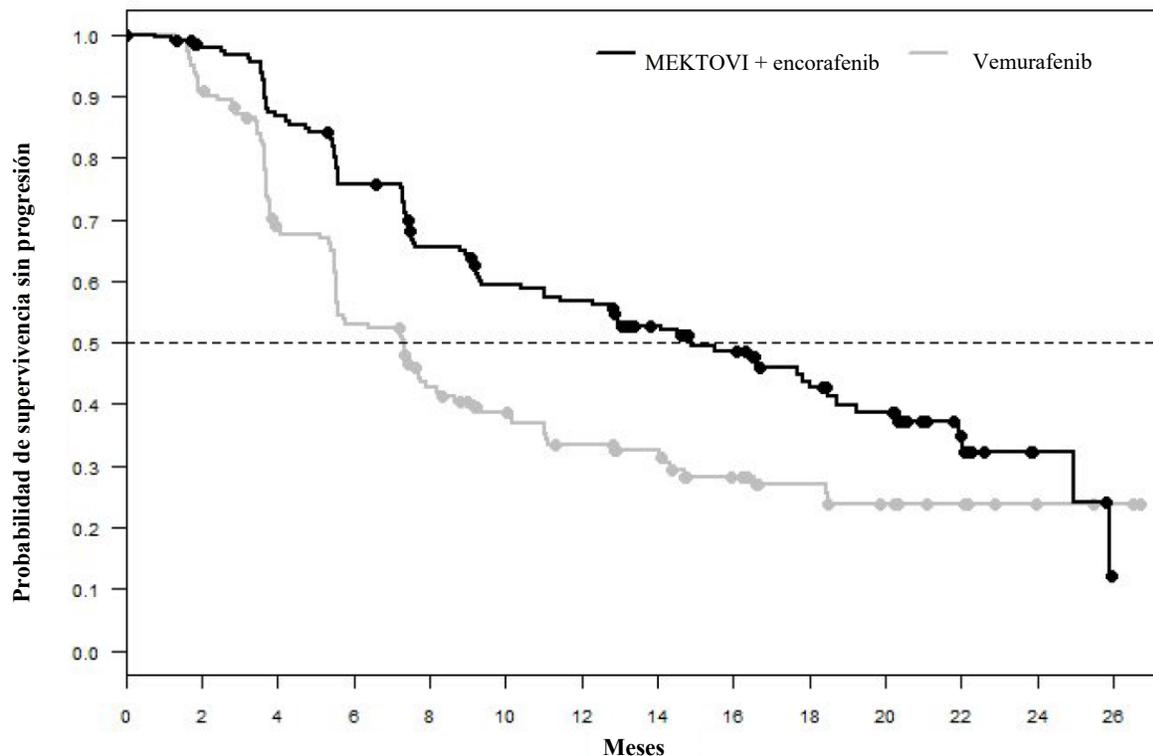
IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DR = duración de la respuesta; CR = cociente de riesgos; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; SG = supervivencia general; SLP = supervivencia libre de progresión; RP= respuesta parcial.

* Estimación con el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por los siguientes factores de estratificación: estadio (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, frente a IVM1c) del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) y estado funcional (0 frente a 1) del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental (ECOG).

† Prueba del orden logarítmico ajustada por los mismos factores de estratificación.

‡ Basado en una fecha de corte de 17.6 meses después de la fecha del análisis de la SLP.

Figura 1: curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia sin progresión en COLUMBUS



Número de pacientes en riesgo

MEKTOVI + encorafenib	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
vemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

14.2 CPCNP metastásico con mutación positiva BRAF V600E

Se evaluó MEKTOVI en combinación con encorafenib en un estudio abierto, multicéntrico y de un solo grupo en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva BRAF V600E (PHAROS; NCT03915951). Los pacientes aptos tenían un diagnóstico de CPCNM metastásico confirmado histológicamente con mutación BRAF V600E positiva que no habían recibido tratamiento o que habían sido tratados previamente con 1 línea previa de terapia sistémica en el entorno metastásico (quimioterapia basada en platino o terapias anti-PD-1/PD-L1), de 18 años o más, estado funcional (EF) del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental (ECOG) de 0 o 1, y enfermedad medible según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1. No estuvo permitido 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. Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) según los criterios RECIST v1.1 y la duración de la respuesta (DR) evaluada por el comité de revisión independiente (CRI).

En la población de eficacia, el estado de mutación BRAF V600E se determinó mediante análisis prospectivos locales con muestras de tejido tumoral (78 %) o sangre (22 %). De los 98 pacientes con la mutación BRAF V600E, 6 pacientes se inscribieron en el ensayo basándose en el análisis de sus muestras de tejido tumoral con la prueba de tejido de FoundationOne CDx. De los 92 pacientes restantes inscritos en función de las pruebas locales, a 68 pacientes se les confirmó de forma retrospectiva que sus muestras de tejido tumoral tenían un estado positivo para BRAF V600E mediante la prueba de tejido de FoundationOne CDx. El resto de los pacientes presentaban estado negativo para BRAF V600E (n = 5) o presentaban resultados no evaluables (n = 19) según la prueba de tejido de FoundationOne CDx. Además, se analizaron retrospectivamente muestras de plasma de 81 de 98 pacientes utilizando el análisis FoundationOne Liquid CDx. De los 81 pacientes, 48 dieron positivo confirmado para BRAF V600E, mientras que 33 pacientes dieron negativo para la mutación BRAF V600E mediante el análisis FoundationOne Liquid CDx. Las 17 muestras restantes tuvieron resultados no evaluables con el ensayo FoundationOne Liquid CDx.

La población de eficacia incluyó 59 pacientes sin tratamiento previo y 39 pacientes tratados previamente. Entre estos 98 pacientes, la mediana de edad fue de 70 años (intervalo: 47 a 86); el 53 % eran mujeres; el 88 % eran blancas, el 7 % asiáticas, el 3 % negras o afroamericanas, y el 1 % eran indias americanas o nativas de Alaska; el 99 % no eran hispanos ni latinos; el 13 % eran fumadores actuales y el 57 % exfumadores; el 73 % tenían EF ECOG de 1; y el 97 % tenían adenocarcinoma. Todos los pacientes tenían enfermedad metastásica y el 8 % metástasis cerebrales al inicio.

Los resultados de eficacia en pacientes con CPCNM metastásico con mutación positiva 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)	Con tratamiento previo (N = 39)
Tasa de respuesta objetiva*		
TRG (IC del 95 %)	75 % (62, 85)	46 % (30, 63)
RC	15 %	10 %
RP	59 %	36 %
Duración de la respuesta*	N = 44	N = 18
Mediana de la DR, meses (IC del 95 %)	NE (23.1, NE)	16.7 (7.4, NE)
% con DR ≥6 meses	75 %	67 %
% con DR ≥12 meses	59 %	33 %

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DR = duración de la respuesta; N = número de pacientes; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; RP = respuesta parcial.

* Evaluado mediante revisión central independiente (RCI).

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

MEKTOVI (binimetinib) se presenta en comprimidos recubiertos con película, ovalados, biconvexos, sin ranura, de color amarillo/amarillo oscuro, de 15 mg, grabados con una “A” estilizada en un lado y “15” en el otro, disponibles en frascos de 180 comprimidos (NDC 70255-010-02).

Conservar entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) [consulte temperatura ambiente controlada de USP].

17 INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Indicar al paciente que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Informar a los pacientes de lo siguiente:

Nuevas malignidades primarias

Indicar a los pacientes que MEKTOVI administrado con encorafenib puede dar lugar al desarrollo de nuevas malignidades primarias cutáneas y no cutáneas. Indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica de inmediato por cualquier lesión nueva, cambios en las lesiones existentes en la piel u otros signos y síntomas de neoplasias malignas [ver *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Miocardopatía

Indicar a los pacientes que notifiquen cualquier síntoma de insuficiencia cardíaca a su proveedor de atención médica [ver *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Tromboembolia venosa

Indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si experimentan síntomas de trombosis venosa o embolia pulmonar. Indicar a los pacientes que soliciten atención médica en caso de aparición repentina de dificultad para respirar, dolor en las piernas o hinchazón [ver *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Toxicidades oculares

Indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica lo antes posible si experimentan algún cambio en su visión [ver *Advertencias y precauciones (5.4)*].

Enfermedad pulmonar intersticial

Indicar a los pacientes que contacten a su proveedor de atención médica si experimentan algún síntoma respiratorio nuevo o empeoramiento, incluido tos o disnea [ver *Advertencias y precauciones (5.5)*].

Hepatotoxicidad

Indicar a los pacientes que se recomienda realizar pruebas seriadas de pruebas hepáticas en suero (ALT, AST, bilirrubina) durante el tratamiento con MEKTOVI. Indicar a los pacientes que notifiquen síntomas de disfunción hepática, incluidos ictericia, orina oscura, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, fatiga, hematomas o hemorragia [ver *Advertencias y precauciones (5.6)*].

Rabdomiólisis

Indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica lo antes posible si experimentan debilidad inusual o de nueva aparición, mialgia u orina oscura [ver *Advertencias y precauciones (5.7)*].

Hemorragia

Indicar a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica cualquier síntoma que sugiera hemorragia, como hemorragias inusuales [ver *Advertencias y precauciones (5.8)*].

Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Toxicidad embriofetal: Indicar a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si se quedan embarazadas, o si se sospecha de un embarazo, durante el tratamiento con MEKTOVI [ver *Advertencias y precauciones (5.9)*, *Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Indicar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MEKTOVI y hasta 30 días después de la última dosis.

Lactancia: indicar a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con MEKTOVI y hasta 3 días después de la última dosis [ver *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Distribuido por:

Array BioPharma Inc., una subsidiaria de propiedad total de Pfizer Inc.
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301

© 2023 Array BioPharma Inc. Todos los derechos reservados.

MEKTOVI® es una marca comercial registrada de Array Biopharma Inc. en los Estados Unidos y algunos otros países.

Patentado. Ver www.arraybiopharma.com/patents

LAB-1426-2.0

Guía del medicamento

GUÍA DEL MEDICAMENTO

MEKTOVI®
(binimetinib)
comprimidos

Información importante: si su proveedor de atención médica le receta MEKTOVI con encorafenib, lea la Guía del medicamento que viene con encorafenib.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre MEKTOVI cuando se toma en combinación con encorafenib?

MEKTOVI cuando se toma en combinación con encorafenib puede causar efectos secundarios graves, incluidos:

- **Riesgo de nuevos cánceres de piel.** MEKTOVI, cuando se usa con encorafenib, puede causar cánceres de piel llamados carcinoma cutáneo de células escamosas o carcinoma de células basales.

Hable con su proveedor de atención médica sobre el riesgo de padecer estos cánceres.

Revise su piel e informe a su proveedor de atención médica de inmediato sobre cualquier cambio en la piel, incluidos:

- nueva verruga;
- llaga en la piel o bulto rojizo que sangra o no cicatriza;
- cambio en el tamaño o color de un lunar.

Su proveedor de atención médica debe revisar su piel antes del tratamiento con MEKTOVI cuando se toma en combinación con encorafenib cada 2 meses durante el tratamiento y hasta 6 meses después de que interrumpa el tratamiento para ver si hay nuevos cánceres de piel.

Su proveedor de atención médica también debe examinar si hay presencia de cánceres que no se producen en la piel. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier síntoma nuevo que aparezca durante el tratamiento con MEKTOVI cuando se tome en combinación con encorafenib. Ver “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de MEKTOVI?**” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es MEKTOVI?

MEKTOVI es un medicamento de venta con receta usado:

- en combinación con un medicamento llamado encorafenib para tratar a personas con un tipo de cáncer de piel llamado melanoma:
 - que se haya extendido a otras partes del cuerpo o que no pueda extirparse mediante cirugía, y
 - que tiene un determinado tipo de gen “BRAF” anómalo.
- en combinación con un medicamento llamado encorafenib para tratar a adultos con un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNM):
 - que se ha extendido a otras partes del cuerpo, y
 - que tiene un determinado tipo de gen “BRAF” anómalo.

Su proveedor de atención médica realizará una prueba para asegurarse de que MEKTOVI es adecuado para usted. Se desconoce si MEKTOVI es seguro y eficaz en niños.

Antes de tomar MEKTOVI, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si usted:

- Tiene problemas cardíacos.
- Ha tenido coágulos de sangre.
- Tiene problemas oculares.
- Tiene problemas pulmonares o respiratorios.
- Tiene problemas hepáticos o renales.
- Tiene problemas musculares.
- Tiene problemas de sangrado.
- Tiene presión arterial alta (hipertensión).
- Está embarazada o planifica quedar embarazada. MEKTOVI puede dañar a su bebé en gestación.
 - Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces (anticoncepción) durante el tratamiento con MEKTOVI y hasta al menos 30 días después de la última dosis de MEKTOVI.
 - Hable con su proveedor de atención médica sobre posibles opciones de anticoncepción que sean adecuadas para usted en este momento.
 - Su proveedor de atención médica realizará una prueba para la detección del embarazo antes de que empiece a tomar MEKTOVI. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que podría quedar embarazada durante el tratamiento con MEKTOVI.
- Está amamantando o planifica amamantar. Se desconoce si MEKTOVI se pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con MEKTOVI y hasta 3 días luego de la última dosis. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé durante este tiempo.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Conozca los medicamentos que usa. Lleve una lista de ellos para mostrarle a su proveedor de atención médica y farmacia cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar MEKTOVI?

- Tome MEKTOVI exactamente como le indique su proveedor de atención médica. No cambie su dosis ni deje de tomar MEKTOVI a menos que su proveedor de atención médica se lo indique.
- Tome MEKTOVI en combinación con encorafenib por vía oral 2 veces al día, con unas 12 horas de diferencia.
- MEKTOVI puede tomarse con o sin alimentos.
- Si omite una dosis de MEKTOVI, tómela en cuanto se acuerde. Si es dentro de las 6 horas de su próxima dosis programada, tome su siguiente dosis a la hora habitual. No compense ninguna dosis omitida.
- No tome una dosis adicional si vomita después de tomar la dosis programada. Tome la siguiente dosis a su hora habitual.
- Si interrumpe el tratamiento con encorafenib, hable con su proveedor de atención médica sobre si es posible que deba interrumpirse su tratamiento con MEKTOVI.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de MEKTOVI?

MEKTOVI podría causar efectos secundarios graves, como los siguientes:

- **Problemas cardíacos, incluida insuficiencia cardíaca.** MEKTOVI, cuando se toma con encorafenib, puede causar problemas cardíacos. Su proveedor de atención médica debe comprobar su función cardíaca antes del

tratamiento con MEKTOVI y durante este. Llame a su proveedor de atención médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de un problema cardíaco:

- sensación de que el corazón late rápido o que tiene palpitaciones;
 - falta de aire;
 - hinchazón de los tobillos y los pies;
 - sensación de vahídos.
- **Coágulos de sangre.** MEKTOVI, cuando se toma con encorafenib, puede causar coágulos de sangre en los brazos o las piernas, que pueden llegar hasta los pulmones y provocar la muerte. Busque ayuda médica inmediatamente si tiene los siguientes síntomas:
 - dolor en el pecho;
 - falta de aire repentina o problemas para respirar;
 - dolor en las piernas con o sin hinchazón;
 - hinchazón de brazos y piernas;
 - palidez y frío en un brazo o una pierna.
- **Problemas oculares.** MEKTOVI, cuando se toma con encorafenib, puede causar problemas oculares. Su proveedor de atención médica debe realizarle un examen ocular regularmente durante el tratamiento con MEKTOVI. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta algún síntoma nuevo o empeoramiento de los problemas oculares, incluidos los siguientes:
 - visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la visión;
 - ver puntos de color;
 - ver halos (círculo de luz difusa alrededor de los objetos);
 - dolor, hinchazón o enrojecimiento ocular.
- **Problemas pulmonares o respiratorios.** MEKTOVI, cuando se toma con encorafenib, puede causar problemas pulmonares o respiratorios. Informe a su proveedor de atención médica si tiene algún síntoma nuevo o empeoramiento de los problemas pulmonares, incluidos:
 - falta de aire;
 - tos.
- **Problemas hepáticos.** MEKTOVI, cuando se toma con encorafenib, puede causar problemas hepáticos. Su proveedor de atención médica debe realizarle análisis de sangre para controlar la función del hígado antes de su tratamiento con MEKTOVI y durante este. Informe a su proveedor de atención médica si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de un problema hepático:
 - coloración amarillenta en la piel o los ojos;
 - orina oscura o marrón (de color té);
 - náuseas o vómitos;
 - pérdida del apetito.
 - cansancio;
 - moretones;
 - sangrado;
- **Problemas musculares (rabdomiólisis).** MEKTOVI, cuando se toma con encorafenib, puede causar problemas musculares que pueden ser graves. El tratamiento con MEKTOVI puede aumentar el nivel de una enzima en la sangre llamada creatina fosfocinasa (CPK) y puede ser un signo de daño muscular. Su proveedor

de atención médica debe hacer análisis de sangre para controlar sus niveles de CPK antes del tratamiento y durante este. Dígame a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de estos síntomas:

- debilidad;
 - dolores o molestias musculares;
 - orina rojiza oscura.
- **Problemas de sangrado.** MEKTOVI, cuando se toma con encorafenib, puede causar problemas de sangrado graves, incluso en el estómago o el cerebro, que pueden provocar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica y busque ayuda médica de inmediato si presenta algún signo de sangrado, incluidos los siguientes:
 - dolores de cabeza, mareos o sensación de debilidad;
 - tos con sangre o coágulos de sangre;
 - vómitos con sangre o vómitos con aspecto similar a los “granos de café”;
 - heces rojas o negras que parecen alquitrán.

Su proveedor de atención médica puede cambiar la dosis, o interrumpir el tratamiento con MEKTOVI de forma temporal o permanente si usted tiene determinados efectos secundarios.

Entre los efectos secundarios más frecuentes de MEKTOVI cuando se toma con encorafenib para el melanoma, se incluyen los siguientes:

- fatiga;
- náuseas;
- diarrea.
- vómitos;
- dolor en el área estomacal (abdominal);

Entre los efectos secundarios más frecuentes de MEKTOVI cuando se toma con encorafenib para el CPCNP, se incluyen los siguientes:

- fatiga;
- náuseas;
- diarrea;
- dolor muscular o articular;
- vómitos;
- dolor en el área estomacal (abdominal).
- visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la visión;
- estreñimiento;
- falta de aire;
- erupción;
- tos.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de MEKTOVI.

Llame a su proveedor de atención médica para obtener asesoramiento proveedor de atención médica sobre los efectos secundarios. Puede notificar efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) llamando al 1-800-FDA-1088.

También puede notificar efectos secundarios a Pfizer Inc. llamando al 1-800-438-1985.

¿Cómo debo almacenar MEKTOVI?

- Almacene MEKTOVI a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C).

Mantenga MEKTOVI y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de MEKTOVI.

A veces, los medicamentos se recetan para otros fines distintos de los indicados en la Guía del medicamento. No utilice MEKTOVI para una afección para la que no se haya recetado. No comparta MEKTOVI con otras personas,

aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede causarles un daño. Puede pedirles a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre MEKTOVI redactada para profesionales de atención médica.

¿Cuáles son los ingredientes de MEKTOVI?

Principio activo: binimetinib

Ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio (fuente vegetal) y dióxido de silicio coloidal.

Recubrimiento del comprimido: alcohol polivinílico, polietilenglicol, dióxido de titanio, talco, óxido férrico amarillo, óxido ferrosférrico. Distribuido por: Array BioPharma Inc., una subsidiaria de propiedad total de Pfizer Inc., Boulder, Colorado 80301.

MEKTOVI® es una marca comercial registrada de Array Biopharma Inc. en los Estados Unidos y algunos otros países.

Para obtener más información, visite www.BRAFTOVIMEKTOVI.com o llame al 1-844-792-7729.

© 2020 Array BioPharma Inc. Todos los derechos reservados.

LAB-1427-2.0

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: 10/2023

Revisado: 10/2023

Array BioPharma Inc.