



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

Disposición

Número: DI-2019-2858-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 28 de Marzo de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000426-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000426-18-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ROVAFARM ARGENTINA S.A. en representación de PIERRE FABRE MEDICAMENT, solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 04/02/2019 16:44:33 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente

nro. EXP-2018-67199983.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MEKTOVI y nombre/s genérico/s BINIMETINIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., representante del laboratorio PIERRE FABRE MEDICAMENT.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 21/12/2018 10:49:21, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 21/12/2018 10:49:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 21/12/2018 10:49:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 21/12/2018 10:49:21.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma PIERRE FABRE MEDICAMENT representada por ROVAFARM ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades:

Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000426-18-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.03.28 09:41:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.28 09:41:50 -03'00'

PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MEKTOVI® BINIMETINIB COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

Cada comprimido recubierto contiene:	
Binimetinib	15,0 mg
Excipientes del núcleo:	
Lactosa monohidratada	133,5 mg
Celulosa microcristalina (E460i)	84,3 mg
Croscarmelosa sódica (E468)	4,8 mg
Estearato de magnesio (E470b)	1,8 mg
Sílice coloidal anhidra	0,6 mg
Excipientes de cubierta	
alcohol polivinílico (E1203),	3,1 mg
macrogol 3350 (E1521),	1,6 mg
dióxido de titanio (E171)	1,3 mg
talco (E533b),	1,1 mg
óxido de hierro amarillo (E172),	0,6 mg
óxido de hierro negro (E172).	0,004 mg

1. ¿QUÉ ES MEKTOVI® Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Mektovi® es un medicamento contra el cáncer que contiene binimetinib como principio activo. Se utiliza en adultos, combinado con otro medicamento que contiene encorafenib, para tratar un tipo de cáncer de piel llamado melanoma cuando:

- presenta una alteración (mutación) específica en un gen responsable de producir una proteína denominada BRAF, y
- se ha extendido a otras partes del cuerpo o no se puede eliminar mediante cirugía.

Mutaciones en el gen BRAF pueden producir proteínas que causan el crecimiento del melanoma. Mektovi actúa sobre otra proteína denominada "MEK" que estimula el crecimiento de las células cancerosas. Cuando Mektovi se utiliza en combinación con encorafenib (que actúa sobre la proteína "BRAF" alterada), la combinación enlentece o incluso detiene el crecimiento del cáncer.

2. ¿QUE NECESITA SABER ANTES DE COMENZAR A UTILIZAR BRAFTOVI®?

Antes de comenzar el tratamiento, su médico verificará la mutación de BRAF. Puesto que Mektovi® se utiliza en combinación con encorafenib, lea detenidamente el prospecto de encorafenib, además de este prospecto.

No tome Mektovi®

- si es alérgico a binimetinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Mektovi®, e indíquelo todos sus problemas de salud, en especial si tiene:

- problemas de corazón
- problemas de sangrado o si está tomando algún medicamento que pueda provocar sangrados
- problemas en los ojos, incluido glaucoma o el aumento de la presión intraocular
- problemas musculares
- presión sanguínea alta
- coágulos sanguíneos
- problemas pulmonares o respiratorios
- problemas de hígado

Informe a su médico si ha sufrido alguna vez obstrucción de la vena que drena el ojo (oclusión de la vena retiniana), ya que Mektovi® no se recomienda en estos casos.

Informe a su médico si ha tenido algún otro cáncer distinto del melanoma, ya que binimetinib, cuando se toma con encorafenib, puede empeorar otros tipos de cánceres.

Póngase en contacto inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero si sufre alguno de los siguientes trastornos mientras está tomando este medicamento:

- **Problemas de corazón:** Mektovi® puede hacer que su corazón no funcione tan bien, o hacer que empeoren problemas de corazón ya existentes. El médico comprobará que su corazón funciona correctamente, antes, durante y después del tratamiento con este medicamento. Consulte inmediatamente a su médico si tiene algún síntoma de problema cardiaco como mareos, cansancio, aturdimiento, falta de aire, si su corazón late con fuerza, se le acelera, late de forma irregular o si tiene hinchazón en las piernas.
- **Problemas de sangrado:** Mektovi® puede causar problemas graves de sangrado. Consulte inmediatamente a su médico si tiene cualquier signo de sangrado como tos con sangre, coágulos de sangre, vómitos que contienen sangre o que parecen "café molido", heces rojas o negras, que parecen alquitrán, sangre en la orina, dolor de estómago (abdominal), sangrado vaginal inusual. También informe a su médico si tiene dolor de cabeza, mareos o debilidad.
- **Problemas en los ojos:** Mektovi® puede causar problemas oculares graves. Consulte inmediatamente a su médico si tiene visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la visión (por ejemplo, ver puntos coloreados), halos (ver borrosos los contornos de los objetos). El médico le examinará los ojos para detectar cualquier problema de visión mientras está tomando Mektovi®.
- **Problemas musculares:** Mektovi® puede provocar la destrucción de las fibras musculares (rabdomiolisis). El médico le solicitará que se haga análisis de sangre para detectar y/o controlar problemas musculares antes y durante el tratamiento. Como precaución, beba muchos líquidos durante el tratamiento. Consulte inmediatamente con su médico si tiene dolor muscular, calambres, rigidez, espasmos, orina oscura.
- **Presión arterial alta:** Mektovi® puede aumentar la presión arterial. Su médico o enfermero le controlará la presión arterial antes y durante el tratamiento con Mektovi®. Consulte inmediatamente a su médico si presenta fuertes dolores de cabeza, se siente mareado, aturdido o, en caso de que acostumbre a tomarse la tensión en casa con un dispositivo de presión arterial, ésta sea mucho más alta de lo que suele ser normalmente.
- **Coágulos sanguíneos:** Mektovi® puede provocar la formación de coágulos de sangre en las piernas o los brazos, si un coágulo viaja a los pulmones podría causar la muerte. Consulte

inmediatamente a su médico si tiene dolor en el pecho, falta el aire brusco, dificultad para respirar, dolor en las piernas con o sin hinchazón, hinchazón en los brazos y las piernas, o un brazo o pierna fría y pálida. Si lo considera necesario, su médico puede interrumpir el tratamiento o suspenderlo definitivamente.

- Problemas pulmonares o respiratorios: este medicamento puede causar problemas pulmonares o respiratorios, como inflamación de los pulmones (neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial); los signos y síntomas pueden ser tos, falta de aliento o cansancio. Si lo considera necesario, su médico puede interrumpir el tratamiento o suspenderlo definitivamente.
- Cambios en la piel: Mektovi®, cuando se toma con encorafenib, puede causar otros tipos de cáncer de piel, como el carcinoma de células escamosas de la piel. El médico le examinará la piel antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas mientras dure el tratamiento y hasta 6 meses después de que haya dejado de tomar estos medicamentos, para comprobar si se desarrolla algún nuevo cáncer de piel. Consulte inmediatamente a su médico si observa cualquier cambio en la piel durante el tratamiento y después del mismo, por ejemplo: nuevas verrugas, úlceras en la piel o bultos rojizos que sangran o no se curan, o cambios de tamaño o color de algún lunar.
Además, su médico necesitará examinarle la cabeza, el cuello, la boca y los ganglios linfáticos, para detectar un carcinoma de células escamosas de la piel, y debe realizarse un TAC regularmente. Esto es por precaución, en caso de que se desarrolle un carcinoma de células escamosas en su cuerpo. Se recomiendan también exploraciones genitales (en las mujeres) y anales antes del inicio del tratamiento y al finalizar el mismo.
- Problemas de hígado: Mektovi® puede causar anomalías en los análisis de sangre, relacionadas con el funcionamiento de su hígado (niveles elevados de enzimas hepáticas). El médico le pedirá que se haga análisis de sangre para controlar su hígado antes y durante el tratamiento.

Niños y adolescentes

Mektovi® no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años. Este medicamento no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Mektovi®

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden influir en la forma que actúa Mektovi® o aumentar el riesgo de efectos adversos. En especial, consulte a su médico si está tomando algún medicamento de esta lista o cualquier otro:

- medicamentos para tratar las infecciones por bacterias como rifampicina, ciprofloxacino.
- medicamentos típicamente usados para tratar la epilepsia como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina.
- medicamentos para tratar el VIH como indinavir, atazanvir
- un medicamento para tratar el carcinoma denominado sorafenib.
- un tratamiento herbal para tratar la depresión: hierba de San Juan.
- medicamentos usados para tratar la depresión como la duloxetina.
- medicamentos típicamente usados para el tratamiento del colesterol alto como la pravastatina.
- un medicamento usado para tratar problemas respiratorios, la teofilina.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda utilizar Mektovi® durante el embarazo. Puede causar daños permanentes al feto o defectos congénitos.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tienen intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si es usted mujer con posibilidad de quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando Mektovi®, y debe continuar utilizándolo durante al menos 1 mes después

de tomar la última dosis. Consulte inmediatamente a su médico si se queda embarazada mientras está tomando Mektovi®.

Lactancia

No se recomienda utilizar Mektovi® durante la lactancia. Se desconoce si Mektovi® pasa a la leche materna. Si está dando el pecho o tienen intención de dar el pecho, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Mektovi® puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Evite conducir o utilizar máquinas si tiene problemas de visión o cualquier otro efecto adverso que pueda afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas, mientras esté tomando Mektovi®. Consulte con su médico si no está seguro de poder conducir.

Mektovi® contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento

3. ¿CÓMO TOMAR MEKTOVI®?

¿Cuánto debe tomar?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de Mektovi® es de 45 mg (3 comprimidos de 15 mg) dos veces al día, con una separación de 12 horas entre las tomas (lo que corresponde a una dosis diaria de 90 mg). También recibirá tratamiento con otro medicamento, encorafenib.

Si sufre efectos adversos graves (como problemas de corazón, ojos o piel) su médico podría bajarle la dosis o suspender el tratamiento de manera temporal o definitiva.

¿Cómo tomar Mektovi®?

Trague los comprimidos enteros con agua. Mektovi® se puede tomar con alimentos o entre comidas.

Si tiene vómitos

En caso de que vomite en cualquier momento después de tomar Mektovi®, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis cuando lo tenía programado.

Si olvidó tomar Mektovi®

Si ha olvidado tomar una dosis de Mektovi®, tómela tan pronto como se dé cuenta. Sin embargo, si han pasado más de 6 horas desde el momento en que tenía que haber tomado la dosis olvidada, sáltesela y tome la siguiente dosis cuando lo tenía programado. Después, siga tomando los comprimidos de forma habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Mektovi®

Es importante que tome Mektovi® durante el tiempo que su médico le ha prescrito. No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo indique.

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

4. ¿QUE EFECTOS NO DESEADOS PUEDE PRODUCIR MEKTOVI® ?

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

Efectos adversos graves

Mektovi® puede causar efectos adversos graves.

Consulte a su médico inmediatamente si tiene cualquiera de los siguientes efectos adversos por primera vez o si empeoran los ya existentes:

Problemas de corazón: Mektovi® puede afectar a la forma de funcionar de su corazón (disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo); los signos y síntomas pueden ser:

- sentirse mareado, cansado o aturdido
- falta de aliento
- sentir que el corazón late con fuerza, deprisa o de manera irregular
- piernas hinchadas

Aumento de la presión arterial: Mektovi® puede aumentar la presión arterial. Consulte inmediatamente a su médico si tiene dolor de cabeza intenso, se siente mareado o en caso de que acostumbre a tomarse la tensión en casa, con un dispositivo de presión arterial, ésta sea mucho más alta de lo que suele ser normalmente.

Coágulos sanguíneos: Mektovi® puede provocar la formación de coágulos sanguíneos (tromboembolismo venoso, incluido el embolismo pulmonar); los signos y síntomas pueden ser:

- dolor en el pecho
- falta de aliento repentina o dificultad para respirar
- dolor en las piernas, con o sin hinchazón
- brazos y piernas hinchados
- un brazo o una pierna frío y pálido

Problemas en los ojos: Mektovi® puede causar pérdida de líquido del ojo debajo de la retina, que puede ocasionar el desprendimiento de algunas capas (desprendimiento pigmentario retiniano), lo cual podría conllevar:

- visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios (como ver puntos coloreados)
- halos (ver borrosos los contornos de los objetos)
- dolor, hinchazón o enrojecimiento del ojo

Problemas musculares: Mektovi® puede provocar la destrucción de las fibras musculares (rabdomiolisis), que a su vez puede causar daño renal y llegar a ser mortal; los signos y síntomas pueden ser:

- dolor, calambres, rigidez o espasmos musculares
- orina de color oscuro

Problemas de sangrado: Mektovi® puede causar graves problemas de sangrado. Consulte inmediatamente a su médico si observa sangrado o algún signo inusual de sangrado, como:

- dolores de cabeza, mareos o debilidad
- tos con sangre o coágulos
- vómitos que contienen sangre o con aspecto de "granos de café"
- heces rojas o negras con aspecto de alquitrán
- sangre en la orina
- dolor de estómago (abdominal)
- sangrado vaginal inusual

Otros cánceres de piel: Cuando Mektovi® se toma con encorafenib, el paciente puede sufrir distintos tipos de cáncer de piel, como el carcinoma de células escamosas de la piel. Por lo general, estos

cánceres de piel afectan a una pequeña área y se pueden eliminar con cirugía, y el tratamiento con Mektovi® (y encorafenib) puede seguir sin interrupción.

Efectos adversos cuando Mektovi® se toma junto con encorafenib:

Además de los graves efectos adversos mencionados más arriba, las personas que toman Mektovi® junto con encorafenib pueden sufrir también los siguientes efectos adversos.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- problemas en los nervios, que causan dolor, pérdida de sensibilidad u hormigueo en manos y pies
- dolor de cabeza
- mareos
- sangrado en distintas partes del cuerpo
- problemas de visión (déficit visual)
- dolor de estómago
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- estreñimiento
- picores
- piel seca
- pérdida o debilitamiento del cabello (alopecia)
- erupción cutánea de varios tipos
- engrosamiento de las capas externas de la piel
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- dolor, debilidad o espasmos musculares
- dolor de espalda
- dolor en las extremidades
- fiebre
- hinchazón de las manos o los pies (edema periférico), hinchazón localizada
- cansancio
- resultados anómalos en los análisis de sangre de la función hepática
- resultados anómalos en los análisis de sangre relacionados con la creatinina sérica, indicando daño en el corazón, y el músculo esquelético

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- algunos tipos de tumores de piel, como el papiloma cutáneo y el carcinoma basocelular
- reacción alérgica que puede incluir hinchazón de la cara y dificultad para respirar
- cambios en el sentido del gusto
- inflamación del ojo (uveítis)
- inflamación del colon (colitis)
- enrojecimiento, agrietamiento o rotura de la piel
- inflamación de la capa grasa de debajo de la piel, con síntomas como nódulos blandos bajo la piel
- erupción cutánea con una zona con manchas planas o con protuberancias como en el acné (dermatitis acneiforme)
- enrojecimiento, descamación de la piel o ampollas en las manos y los pies (eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano-pie)
- fallo renal
- resultados anómalos en las pruebas de función renal (aumento de la creatinina)
- resultados anómalos en los análisis de sangre de la función hepática (fosfatasa alcalina)
- resultados anómalos en los análisis de sangre de la función del páncreas (amilasa, lipasa)
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- debilidad y parálisis de los músculos faciales
- inflamación del páncreas (pancreatitis) que causa un dolor abdominal intenso

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, hable con su médico o con su farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Esto también se aplica a cualquier efecto adverso que no haya sido mencionado en este prospecto. Usted también puede declarar efectos adversos directamente a través del sistema nacional de Farmacovigilancia ANMAT, Al informar los efectos adversos, usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

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

5. ¿QUE DEBO HACER ANTE UNA SOBEDOSIS O SI TOMÉ MAS CANTIDAD DE LA NECESARIA?

Si toma más Mektovi del que debe

Si toma más comprimidos de los que debe, póngase inmediatamente en contacto con su médico, farmacéutico o enfermero. Si es posible, muéstreles este prospecto y el envase del medicamento.

Ante una sobredosis accidental vaya centro de salud más cercano y consulte a un médico o llame por teléfono a un centro de intoxicaciones:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115.

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330-160

6. ¿COMO DEBE SER CONSERVADO MEKTOVI® ?

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

7. ¿DONDE PUEDO OBTENER MAS INFORMACIÓN SOBRE MEKTOVI®?

Su médico le puede dar más información acerca de MEKTOVI®. También puede solicitar información a Laboratorios Rovafarm Argentina S.A. al teléfono (011) 4318-9600 o por email en la página web: www.pierre-fabre.com.ar

8. ¿COMO SE PRESENTA BRAFTOVI® ?

El principio activo es binimetinib.

Mektovi® 15 mg: cada comprimido recubierto contiene 15 mg de binimetinib

Aspecto del producto y contenido del envase

Mektovi comprimidos recubiertos con película son comprimidos recubiertos con película ovalados, de amarillos a amarillos oscuros, biconvexos sin ranura, con una "A" grabada en una de las caras y "15" en la otra.

Mektovi se dispensa en cajas de 84 comprimidos (7 blísters de 12 comprimidos cada uno).

Recuerde, mantenga ésta y todas las otras medicinas fuera del alcance de los niños, no comparta nunca sus medicinas con otros y, use este medicamento sólo para la condición por la que fue recetada.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Titular de autorización de comercialización

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

Elaboración y acondicionamiento primario en: ALMAC Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon BT63 5UA, Reino Unido.

Acondicionado secundario en : ALMAC Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon BT63 5UA, Reino Unido y/o Pierre Fabre Medicament Production, Aquitaine Pharm International 1, Avenue du Bearn, 64320 Idron, Francia.

Representado en Argentina por

Rovafarm Argentina S.A.

Brig. J. M. De Rosas 28385 – Virrey del Pino, Pcia. de Buenos Aires.

Administración: Bouchard 710– 11° Piso– Tel.: 4318-9600- C1106ABL - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Dr Ruben Benelbas, Farmacéutico-Lic. Industrias Bioquímicas

Fecha de última revisión : 12/2018



ROVAFARM ARGENTINA S.A.
CUIT 30504818825
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO

MEKTOVI® BINIMETINIB

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Reino Unido

Fórmula:

Forma Farmacéutica: Comprimido recubierto

Cada comprimido recubierto contiene:	
Binimetinib	15,0 mg
Excipientes del núcleo:	
Lactosa monohidratada	133,5 mg
Celulosa microcristalina (E460i)	84,3 mg
Croscarmelosa sódica (E468)	4,8 mg
Estearato de magnesio (E470b)	1,8 mg
Sílice coloidal anhidra	0,6 mg
Excipientes de cubierta	
alcohol polivinílico (E1203),	3,1 mg
macrogol 3350 (E1521),	1,6 mg
dióxido de titanio (E171)	1,3 mg
talco (E533b),	1,1 mg
óxido de hierro amarillo (E172),	0,6 mg
óxido de hierro negro (E172).	0,004 mg

Acción terapéutica: antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa;

Código ATC: L01XE41.

Indicaciones: Binimetinib en combinación con encorafenib está indicado en pacientes adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600).

Características farmacológicas/ propiedades

Eficacia clínica y seguridad

Melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600

La eficacia y seguridad de binimetinib en combinación con encorafenib se evaluaron en un estudio de 2 partes de fase III, aleatorizado (1:1:1), con control activo, abierto y multicéntrico, en pacientes con melanoma no resecable o metastásico y con mutación BRAF V600E o K detectada mediante una prueba específica para el gen BRAF (estudio CMEK162B2301). Los pacientes presentaban melanoma primario cutáneo o desconocido, confirmado histológicamente, pero se excluyeron aquellos con melanoma uveal o mucoso. Se permitió a los pacientes recibir tratamiento adyuvante previo y una primera línea de inmunoterapia para el cáncer no resecable localmente avanzado o metastásico. No se permitió el tratamiento previo con inhibidores de BRAF/MEK.

Estudio CMEK162B2301, Parte 1

En la parte 1, los pacientes del estudio se aleatorizaron a recibir binimetinib 45 mg dos veces al día por vía oral más encorafenib 450 mg una vez al día por vía oral (Combo 450, n = 192), encorafenib 300 mg una vez al día por vía oral (en adelante, denominado Enco 300, n = 194) o vemurafenib 960 mg dos veces al día por vía oral (en adelante, denominado Vem, n = 191). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificada según el estadio del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, respecto a IVM1c), el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 respecto a 1) y la inmunoterapia previa para el cáncer no resecable o metastásico ("sí" respecto a "no").

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) para Combo 450 comparado con vemurafenib, evaluada por un comité de revisión independiente que desconocía la asignación al tratamiento. La SLP evaluada por los investigadores fue un análisis auxiliar. Otra variable secundaria fue la SLP para Combo 450 comparada con Enco 300. Otras variables secundarias de eficacia entre Combo 450 y vemurafenib o Enco 300 fueron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG), la duración de la respuesta (DR) y la tasa de control de la enfermedad (TCE), evaluadas por el comité de revisión independiente y por los investigadores.

La mediana de edad de los pacientes fue de 56 años (intervalo de 20 a 89); el 58 % eran varones, el 90 % eran caucásicos y el 72 % presentaban un estado funcional ECOG de 0. La mayoría de los pacientes sufrían enfermedad metastásica (95 %) en estadio IVM1c (64 %); el 27 % de los pacientes presentaban valores iniciales elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero, y el 45% tenían al menos 3 órganos con afectación tumoral en el momento inicial (un 3,5 % tenía metástasis cerebrales).

27 pacientes (5 %) habían recibido inhibidores del punto de control inmunitario (anti-PD1/PDL1 o ipilimumab) (8 pacientes del grupo de Combo 450 (4 %), 7 pacientes del grupo de vemurafenib (4 %) y 12 pacientes del grupo de Enco 300 (6 %) incluyendo 22 pacientes como tratamiento para la enfermedad metastásica (6 pacientes del grupo Combo 450; 5 pacientes del grupo vemurafenib; 11 pacientes del grupo Enco 300) y 5 pacientes como tratamiento adyuvante (2 pacientes del grupo Combo 450, 2 pacientes del grupo vemurafenib; 1 paciente del grupo de Enco 300).

La mediana de la duración de la exposición fue de 11,7 meses en los pacientes tratados con Combo 450, 7,1 meses en los pacientes tratados con Enco 300 y 6,2 meses en los pacientes tratados con vemurafenib. La mediana de la intensidad relativa de la dosis (IRD) para Combo 450 fue del 99,6% para binimetinib y del 100 % para encorafenib; la mediana de la IRD fue del 86,2% para Enco 300 y del 94,5 % para vemurafenib.

La parte 1 del estudio CMEK162B2301 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para los pacientes tratados con Combo 450, comparado con los pacientes tratados con vemurafenib. En la tabla 1 y la figura 1 se resumen la SLP y otros resultados de eficacia según el análisis central de los datos realizado por un comité de radiología independiente que desconocía la asignación al tratamiento.

Los resultados de eficacia basados en la evaluación de los investigadores coincidieron con los del análisis central independiente. El análisis no estratificado de subgrupos demostró la estimación puntual a favor de Combo 450, incluido el valor de LDH inicial, el estado funcional ECOG y el estadio AJCC.

Tabla 1: Estudio CMEK162B2301, Parte 1: Resultados de supervivencia libre de progresión y respuesta global confirmada (análisis central independiente)

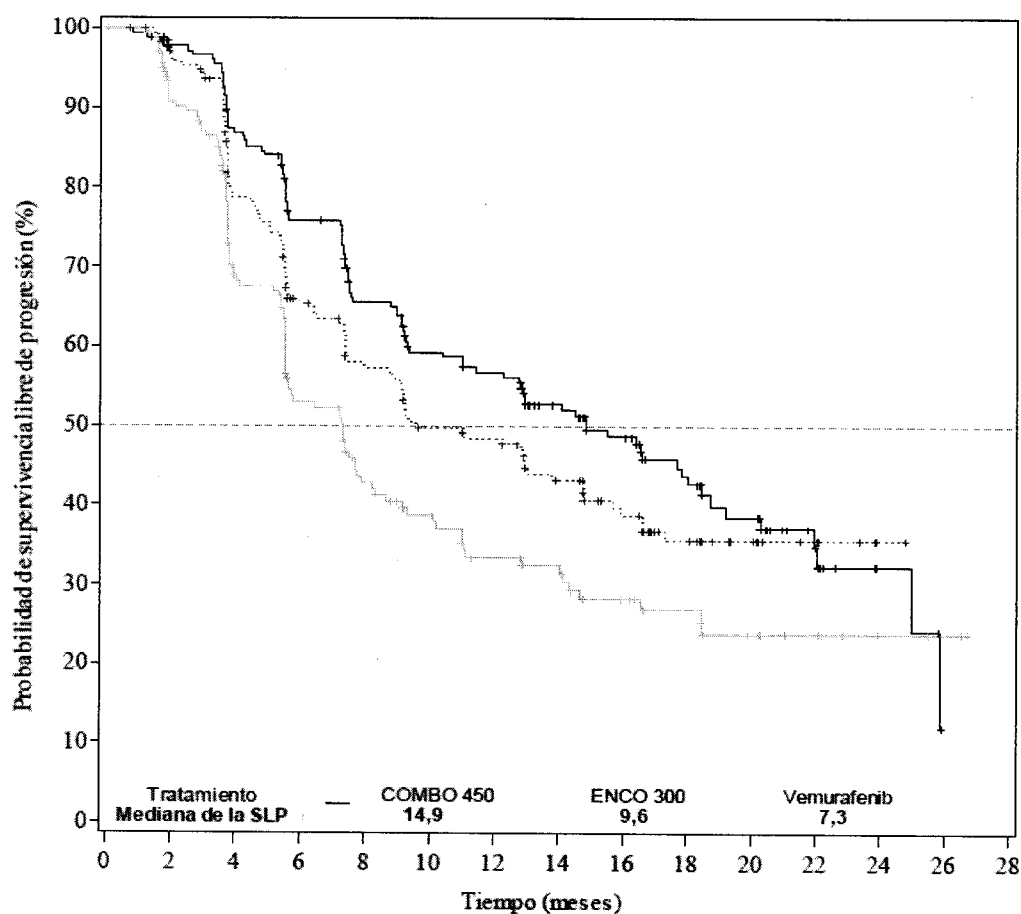
	Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
fecha de corte: 19 de mayo de 2016			
SLP (análisis principal)			
Número de acontecimientos (progresión de la enfermedad (PE)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, meses (IC 95 %)	14,9 (11,0 - 18,5)	9,6 (7,5 - 14,8)	7,3 (5,6 - 8,2)
HR ^a (IC 95 %) (vs Vem) Valor de p (orden logaritmico estratificado) ^b	0,54 (0,41 - 0,71) <0,001		
HR ^a (IC 95 %) (vs Vem) Valor de p nominal		0,68 (0,52 - 0,90) 0,007	
HR ^a (IC 95 %) (vs Enco 300) Valor de p (orden logaritmico estratificado) ^b	0,75 (0,56 - 1,00) 0,051		
Respuestas globales confirmadas			
Tasa de respuesta global, n (%) (IC 95 %)	121 (63,0) (55,8 - 69,9)	98 (50,5) (43,3 - 57,8)	77 (40,3) (33,3 - 47,6)
RC, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
RP, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
EE, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
TCE, n (%) (IC 95 %)	177 (92,2) (87,4 - 95,6)	163 (84,0) (78,1 - 88,9)	156 (81,7) (75,4 - 86,9)
Duración de la respuesta			
Mediana, meses (IC 95 %)	16,6 (12,2 - 20,4)	14,9 (11,1 - NE)	12,3 (6,9 - 16,9)
Análisis actualizado, fecha de corte: 07 de noviembre de 2017			
SLP			
Número de acontecimientos (enfermedad progresiva) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediana, meses (IC 95%)	14,9 (11,0 - 20,2)	9,6 (7,4 - 14,8)	7,3 (5,6 - 7,9)
HR ^a (IC 95%) (vs Vem) Valor de p nominal	0,51 (0,39 - 0,67) <0,001		
HR ^a (IC 95%) (vs Vem) Valor de p nominal		0,68 (0,52 - 0,88) 0,0038	
HR ^a (IC 95%) (vs Enco 300) Valor de p nominal	0,77 (0,59 - 1,00) 0,0498		

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; TCE = tasa de control de la enfermedad (RC + RP + EE + no RC/no PE; no RC/no PE se aplica solo a los pacientes sin una lesión diana que no alcanzan RC o sufren PE); HR = hazard ratio; NE = no estimable; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = respuesta parcial; EE = enfermedad estable. Vem = vemurafenib.

^a El Hazard ratio se basa en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^b Valor de p de orden logaritmico (bilateral).

Figura 1: Estudio CMEK162B2301, Parte1: Grafico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión según el análisis central independiente (fecha de corte: 19 de mayo de 2016)



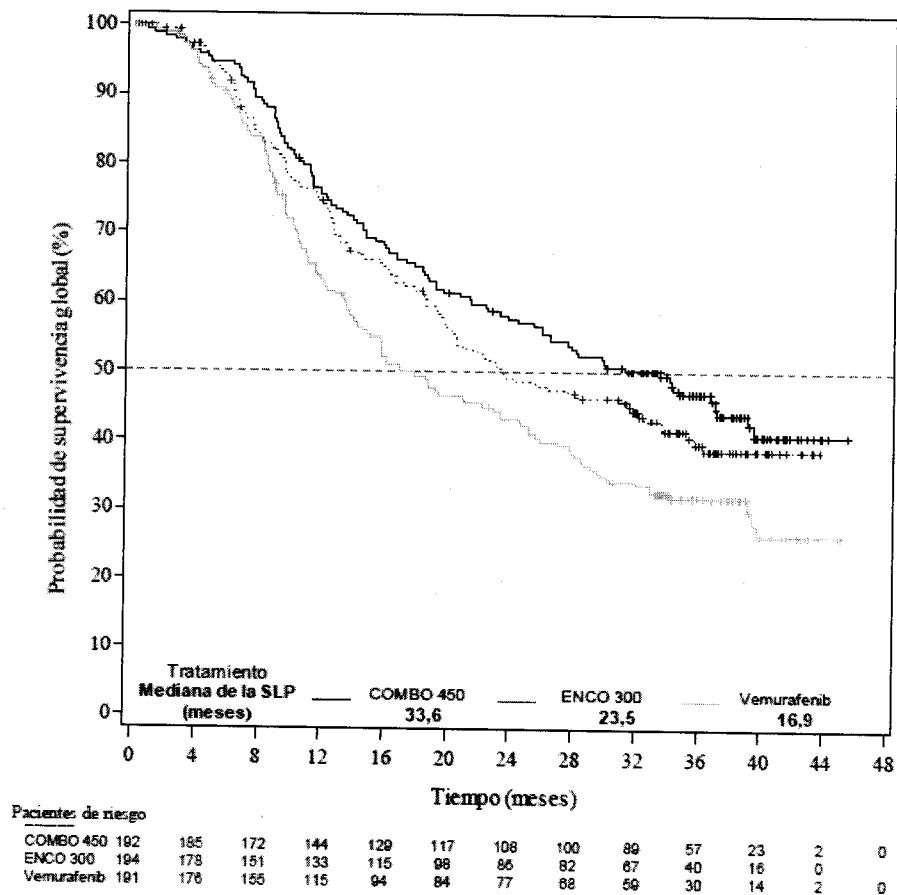
Un análisis interino de la SG de la parte 1 del estudio CMEK162B2301, (fecha de corte 07 de noviembre de 2017) demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG del Combo 450 en comparado con vemurafenib (ver Tabla 2 y Figura 2).

Una proporción similar de pacientes en cada grupo de tratamiento recibieron a posteriori inhibidores del punto de control inmunitario, principalmente pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab (34,4% en el grupo de Combo 450, 36,1% en el grupo de encorafenib y 39,8% en el grupo de vemurafenib).

Tabla 2: Estudio de CMEK162B2301, Parte 1: Resultados provisionales de supervivencia global (fecha de corte: 7 de noviembre de 2017)

	Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
SG			
Número de acontecimientos (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediana, meses (IC 95%)	33,6 (24,4 - 39,2)	23,5 (19,6 - 33,6)	16,9 (14,0 - 24,5)
Supervivencia a los 12 meses (IC 95%)	75,5% (68,8 - 81,0)	74,6% (67,6 - 80,3)	63,1% (55,7 - 69,6)
Supervivencia a los 24 meses (IC 95%)	57,6% (50,3 - 64,3)	49,1% (41,5 - 56,2)	43,2% (35,9 - 50,2)
HR (IC 95%) (vs Vem) Valor de p (orden logaritmico estratificado)	0,61 (0,47 - 0,79) <0,0001		
HR (IC 95%) (vs Enco 300) Valor de p (orden logaritmico estratificado)	0,81 (0,61 - 1,06) 0,061		

Figura 2: Estudio CMEK162B2301, Parte 1: Grafico Kaplan-Meier de la supervivencia global provisional (fecha de corte: 7 de noviembre de 2017)



Calidad de vida (CdV) (fecha de corte: 19 de mayo de 2016)

Para explorar los resultados percibidos por el paciente (RPP) respecto a la calidad de vida relacionada con la salud, el estado funcional, los síntomas del melanoma y las reacciones adversas relacionados con el tratamiento, se utilizaron la Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer - Melanoma (FACT-M), el cuestionario de calidad de vida de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) y el cuestionario de cinco dimensiones y tres niveles del Grupo EuroQoL (EQ-5D-5L). Hubo un retraso significativo hasta el deterioro definitivo del 10 % en FACT-M y EORTC QLQ-C30 en los pacientes que recibieron Combo 450, respecto a los otros tratamientos. La mediana del tiempo hasta el deterioro definitivo del 10 % en la puntuación FACT-M no se alcanzó en el grupo de Combo 450 y fue de 22,1 meses (IC 95 %: 15,2-NE) en el grupo de vemurafenib, con un HR para la diferencia de 0,46 (IC 95 %: 0,29-0,72). Un análisis del tiempo hasta el deterioro definitivo del 10 % en la puntuación EORTC QLQ-C30 aportó resultados similares.

En los pacientes que recibieron Combo 450 no hubo cambios o bien hubo una leve mejora en el cambio medio respecto a la puntuación inicial del índice EQ-5D-5L en todas las visitas, mientras que en los pacientes tratados con vemurafenib o encorafenib se observaron disminuciones en todas las visitas (con diferencias estadísticamente significativas). Una evaluación del cambio de puntuación a lo largo del tiempo indicó la misma tendencia para EORTC QLQ-C30 y en todas las visitas para FACT-M.

Parte 2 del estudio CMEK162B2301:

La parte 2 del estudio CMEK162B2301 fue diseñada para evaluar la contribución de binimetinib a la combinación de encorafenib y binimetinib.

La SLP de encorafenib 300 mg orales diarios en combinación con binimetinib 45 mg orales dos veces al día (Combo 300, n = 258) se comparó con la SLP de Enco 300 (n = 280, incluyendo 194 pacientes de la parte 1 y 86 pacientes de la parte 2). El reclutamiento de la parte 2 se inició tras la aleatorización de todos los pacientes de la parte 1.

Los datos preliminares de la parte 2 a la fecha de corte del 9 de noviembre de 2016, demostraron la contribución de binimetinib con una mejora de la estimación de la mediana de SLP de 12,9 meses (IC 95%: 10,1 - 14,0) para el Combo 300 en comparación con 9,2 meses (IC 95%: 7,4 - 11,0) para Enco 300 (Partes 1 y 2) según el análisis central independiente, y se observaron resultados similares en el análisis por el Investigador. La TRG confirmada por el análisis central independiente fue del 65,9% (IC 95%: 59,8 - 71,7) para el Combo 300, y fue del 50,4% (IC 95%: 44,3 - 56,4) para Enco 300 (Partes 1 y 2). La mediana de DR de las respuestas confirmadas por el análisis central independiente fue de 12,7 meses [IC 95%: 9,3 - 15,1] para el Combo 300 y 12,9 meses [IC 95%: 8,9 - 15,5] para Enco 300. La mediana de duración del tratamiento fue superior para el Combo 300 vs Enco 300, 52,1 semanas vs 31,5 semanas.

Electrofisiología cardíaca

En el análisis de seguridad de los estudios agrupados de encorafenib 450 mg una vez al día en combinación con binimetinib 45 mg dos veces al día (Combo 450), la incidencia de nuevas prolongaciones del intervalo QTc >500 ms fue del 0,7 % (2/268) en el grupo de encorafenib 450 mg más binimetinib, y del 2,5 % (5/203) en el grupo de encorafenib en monoterapia. Se observaron prolongaciones del intervalo QTc >60 ms, comparado con los valores previos al tratamiento, en el 4,9 % (13/268) de los pacientes del grupo de encorafenib más binimetinib, y del 3,4 % (7/204) en el grupo de encorafenib en monoterapia (ver sección *propiedades farmacodinámicas* del prospecto de encorafenib).

Acción farmacológica: Binimetinib es un inhibidor reversible, no competitivo con el ATP, de la actividad quinasa regulada por señales extracelulares, de la proteínquinasa activada por mitógenos 1 (MEK1) y la MEK2. En sistemas extracelulares, binimetinib inhibe la MEK1 y la MEK2, con una concentración inhibidora máxima media (IC50) de 12 a 46 nM. Las proteínas MEK son reguladores retrógrados de la vía de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), que promueve la proliferación celular. En el melanoma y otros cánceres, esta vía está

con frecuencia activada por formas mutadas del BRAF que activan las MEK. Binimetinib inhibe la activación de las MEK por el BRAF e inhibe la actividad quinasa de las MEK. Binimetinib inhibe el crecimiento de las líneas celulares del melanoma con mutación BRAF V600 y muestra efectos antitumorales en modelos animales con mutación BRAF V600.

Combinación con encorafenib: Binimetinib y encorafenib (un inhibidor de BRAF) inhiben la vía de MAPK dando como resultado una mayor actividad antitumoral.

Además, la combinación de encorafenib y binimetinib impide la aparición de resistencia al tratamiento en xenoinjertos de melanoma humano con mutación BRAF V600E *in vivo*.

Farmacocinética: La farmacocinética de binimetinib se estudió en voluntarios sanos y en pacientes con tumores sólidos y melanoma cutáneo avanzado e no reseccable o metastásico. Tras la administración repetida dos veces al día de forma concomitante con encorafenib, se alcanzó la situación de equilibrio de binimetinib a los 15 días sin mayor acumulación. La $C_{máx}$ media (% del CV) fue de 654 ng/ml (34,7 %) y el AUC media fue de 2,35 ug.h/ml (28,0 %) en combinación con encorafenib con una estimación de un modelo farmacocinético poblacional. La farmacocinética de binimetinib ha demostrado ser aproximadamente lineal.

Absorción

Tras la administración oral, binimetinib se absorbe rápidamente, con una mediana de $T_{máx}$ de 1,5 horas. Después de la administración oral de una sola dosis de 45 mg de [14C] binimetinib a voluntarios sanos, se absorbió el 50 % de la misma. La administración de una dosis de 45 mg de binimetinib junto con una comida con alto contenido en grasas y calorías, hizo que la concentración máxima del fármaco ($C_{máx}$) disminuyera en un 17 %, aunque el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) no cambió. En un estudio de interacciones farmacológicas con voluntarios, sanos se determinó que el grado de exposición a binimetinib no se alteraba en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (rabeprazol).

Distribución

Binimetinib se une en un 97,2 % a proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. Binimetinib se distribuye más en plasma que en sangre. En humanos, la relación sangre/plasma es de 0,718. Después de la administración oral de una sola dosis de 45 mg de [14C] binimetinib a voluntarios sanos, el volumen aparente de distribución (V_z/F) de binimetinib es de 374 litros.

Biotransformación

Después de la administración oral de una sola dosis de 45 mg de [14C] binimetinib a voluntarios sanos, las principales vías de biotransformación de binimetinib observadas en humanos son la glucuronidación, N-desalquilación, hidrólisis de amida y eliminación de la cadena lateral de etanodiol. Se calculó que la máxima contribución de la glucuronidación directa al aclaramiento de binimetinib es del 61,2 %. Después de la administración oral de una sola dosis de 45 mg de [14C] binimetinib a voluntarios sanos, aproximadamente el 60 % del AUC de la radiactividad circulante en plasma fue atribuible a binimetinib. *In vitro*, la CYP1A2 y la CYP2C19 catalizan la formación del metabolito activo, que representa menos del 20 % de la exposición a binimetinib clínicamente.

Eliminación

Después de la administración oral de una sola dosis de 45 mg de [14C] binimetinib a voluntarios sanos, un 62,3 % de la radiactividad se eliminó en las heces, mientras que un 31,4 % se eliminó en la orina. En la orina, el 6,5 % de la radiactividad se excretó como binimetinib. El aclaramiento aparente (CL/F) medio (% de CV) de binimetinib fue de 28,2 l/h (17,5 %). La mediana (intervalo) de la semivida de eliminación ($T_{1/2}$) de binimetinib fue de 8,66 h (8,10 a 13,6 h).

Posología/ dosificación- Modo de administración:

El tratamiento con binimetinib en combinación con encorafenib se debe iniciar y supervisar bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada de binimetinib es de 45 mg (tres comprimidos de 15 mg) dos veces al día, lo que corresponde a una dosis total diaria de 90 mg, con una diferencia aproximada de 12 horas entre tomas.

Dosis mínima: 60 mg por día

Dosis máxima: 90 mg por día

Modificación de la dosis

Para controlar las reacciones adversas, puede ser necesario reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento.

Para pacientes que reciben 45 mg de binimetinib dos veces al día, la dosis reducida de binimetinib recomendada es de 30 mg dos veces al día. No se recomiendan reducciones de la dosis por debajo de 30 mg dos veces al día. El tratamiento se debe suspender si el paciente no tolera la dosis de 30 mg dos veces al día por vía oral.

Si las reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis se han controlado eficazmente, se puede considerar la posibilidad de volverla a subir la dosis a 45 mg dos veces al día. No se recomienda subir de nuevo la dosis a 45 mg dos veces al día cuando lo que obligó a reducirla fue una disfunción del ventrículo izquierdo (DVI) o cualquier toxicidad de Grado 4.

En las tablas 3 y 4, a continuación, se indican las modificaciones de dosis recomendadas en caso de reacciones adversas.

Si se produce toxicidad relacionada con el tratamiento cuando se utiliza binimetinib en combinación con encorafenib, ambos tratamientos deben reducirse, interrumpirse o suspenderse de manera simultánea. Las excepciones en las que solo es necesario reducir la dosis de encorafenib (reacciones adversas relacionadas principalmente con encorafenib) son: el síndrome de eritrodismestesia palmoplantar (EPP), la uveítis, la iritis e iridociclitis, y intervalo QTc prolongado.

Si se produce alguna de estas toxicidades, para obtener instrucciones sobre la modificación de la dosis del encorafenib.

Si se interrumpe de forma temporal la administración de binimetinib, se debe reducir la dosis de encorafenib a 300 mg una vez al día mientras dure la interrupción de binimetinib (ver las tablas 3 y 4), ya que encorafenib no es bien tolerado a dosis de 450 mg en monoterapia. Si se suspende de forma permanente la administración de binimetinib, se debe suspender el tratamiento con encorafenib.

Si se interrumpe de forma temporal la administración de encorafenib (ver sección *posología* del prospecto de encorafenib), se debe interrumpir también la de binimetinib. Si se suspende de manera permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de binimetinib.

Para obtener más información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de encorafenib.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para binimetinib (utilizando en combinación con encorafenib) para reacciones adversas seleccionadas

Grado de la reacción adversa ^a	Binimetinib
<i>Reacciones cutáneas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 	<p>Se debe continuar con binimetinib.</p> <p>Si la erupción empeora o no mejora en el plazo de 2 semanas de tratamiento, se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y, luego, reanudar a la misma dosis si es el primer acontecimiento o a una dosis reducida si es de Grado 2 recurrente.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib hasta mejoría a Grado 0 o 1 y reanudar a la misma dosis si es el primer acontecimiento o a una dosis reducida si es de Grado 3 recurrente.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 	<p>Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.</p>
Grado de la reacción adversa ^a	Binimetinib
<i>Acontecimientos oculares</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) de Grado 2 o 3 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 2 semanas y repetir el control oftalmológico, incluida la evaluación de la agudeza visual.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar binimetinib a la misma dosis. Si mejora a Grado 2, se debe reanudar binimetinib a una dosis menor. Si no mejora a Grado 2, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> DEPR sintomático (Grado 4) asociado a una reducción de la agudeza visual (Grado 4) 	<p>Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Oclusión venosa retiniana (OVR) 	<p>Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.</p>
<i>Acontecimientos cardíacos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de Grado 2 o descenso absoluto asintomático de la FEVI en más del 10 % respecto al valor basal y que esté por debajo del límite inferior normal (LIN) 	<p>Se debe evaluar la FEVI cada 2 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si es asintomática: <ul style="list-style-type: none"> Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. Se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida si se cumplen todas las condiciones siguientes en el transcurso de 4 semanas: <ul style="list-style-type: none"> FEVI en o por encima del LIN. Descenso absoluto del 10 % o menos respecto al valor basal. Si la FEVI no se recupera en 4 semanas, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la FEVI de Grado 3 o 4 o disfunción del ventrículo izquierdo sintomática 	<p>Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib. Se debe evaluar la FEVI cada 2 semanas hasta la recuperación.</p>
<i>Rabdomiolisis/elevación de la creatinfosfoquinasa (CK, por sus siglas en inglés)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 (CK >5 – 10 veces el límite superior normal (LSN)) asintomática 	Se debe mantener la dosis de binimetinib y procurar una hidratación adecuada del paciente.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 (CK >10 veces el LSN) asintomática 	Se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1. Se debe procurar una hidratación adecuada del paciente.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 o Grado 4 (CK >5 veces el LSN) con síntomas musculares o insuficiencia renal 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si se resuelve en 4 semanas, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida o Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
Grado de la reacción adversa*	Binimetinib
<i>Tromboembolismo venoso (TEV)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Trombosis venosa profunda (TVP) no complicada o embolia pulmonar (EP) ≤ Grado 3 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1, Se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a una dosis menor, o Si no mejora, Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> EP de Grado 4 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<i>Anomalías en las analíticas hepáticas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a ≤5 veces el límite superior normal (LSN)) 	<p>Se debe continuar con binimetinib. Si no se produce mejoría en 2 semanas, se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales y, después, reanudar el tratamiento a la misma dosis.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Primer acontecimiento de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN) 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento binimetinib a dosis reducida, o Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> Primer acontecimiento de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN) 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

<ul style="list-style-type: none"> • Acontecimiento recurrente de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN) 	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> • Acontecimiento recurrente de Grado 4 (AST o ALT >20 veces el LSN) 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<i>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 2 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o • Si no se resuelve en 4 semanas, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 3 o Grado 4 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

¹ Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI- CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03

Tabla 4: Modificaciones de la dosis recomendadas para binimetinib (utilizando en combinación con encorafenib) para otras reacciones adversas

Grado de la reacción adversa	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas recurrentes o intolerables de Grado 2 • Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 3 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> • Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 4 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib. <p>O bien se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas recurrentes de Grado 3 	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas recurrentes de Grado 4 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

Duración del tratamiento

El tratamiento continuará hasta que el paciente deje de obtener beneficios de este o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de binimetinib, no debe tomarla si faltan menos de 6 horas hasta la toma programada de la dosis siguiente.

Vómitos

Si el paciente sufre vómitos tras la administración de binimetinib, no debe tomar una dosis adicional, sino esperar hasta la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No son necesarios ajustes de la dosis para pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). Dado que el encorafenib no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C), no se recomienda la administración de binimetinib en estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de binimetinib en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Forma de administración

Mektovi es para vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. Pueden tomarse con o sin alimentos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones de empleo: Binimetinib se debe administrar en combinación con encorafenib. Para obtener más información sobre las advertencias y precauciones relativas al tratamiento con encorafenib.

Prueba de la mutación del gen BRAF

Antes de iniciar el tratamiento con binimetinib en combinación con encorafenib, se debe confirmar que los pacientes presentan la mutación BRAF V600 mediante una prueba validada. La eficacia y seguridad de binimetinib en combinación con encorafenib solo se ha establecido en pacientes con tumores que expresan las mutaciones BRAF V600E y V600K. Binimetinib en combinación con encorafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma maligno sin mutaciones del gen BRAF.

Binimetinib combinado con encorafenib en pacientes cuya enfermedad ha progresado a un inhibidor de BRAF

Hay datos limitados relativos al uso de la combinación de binimetinib y encorafenib en pacientes cuyo melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 ha progresado a un inhibidor de BRAF previo. Estos datos muestran que la eficacia de la combinación sería menor en estos pacientes.

Binimetinib combinado con encorafenib en pacientes con metástasis cerebrales

Hay datos sobre eficacia limitados relativos a la combinación de binimetinib y encorafenib en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600 que presentan metástasis cerebrales.

Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)

La administración de binimetinib puede producir DVI, definida como una disminución sintomática o asintomática de la fracción de eyección.

Se recomienda evaluar la FEVI mediante ecocardiograma o ventriculografía con radionúclidos (MUGA) antes de comenzar el tratamiento con binimetinib, 1 mes después del inicio y luego cada 3 meses, aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si se produce reducción de la FEVI, se puede abordar con una reducción de la dosis, la interrupción o suspensión del tratamiento (ver sección *posología*).

No se ha confirmado la seguridad de binimetinib en combinación con encorafenib en pacientes con FEVI basal por debajo del 50 % o bien por debajo del LIN institucional. Por consiguiente, binimetinib se debe utilizar con precaución en estos pacientes; se suspenderá el tratamiento ante una disfunción ventricular izquierda sintomática, una disfunción de la FEVI de Grado 3 o 4 o un descenso absoluto de la FEVI ≥ 10 % respecto al valor inicial, y se evaluará la FEVI cada 2 semanas hasta la recuperación.

Hemorragia

La administración de binimetinib puede provocar hemorragias, incluidos acontecimientos hemorrágicos mayores. El riesgo de hemorragia puede incrementarse con el uso concomitante de tratamientos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Los acontecimientos hemorrágicos de Grado ≥ 3 se deben tratar mediante la reducción de la dosis, la interrupción o suspensión del tratamiento y como esté clínicamente indicado.

Toxicidad ocular

La administración de binimetinib puede provocar toxicidad ocular, como DEPR y OVR. Se ha notificado también uveítis, como iridociclitis e iritis, en pacientes tratados con binimetinib en combinación con encorafenib.

No se recomienda la administración de binimetinib a pacientes con antecedentes de OVR. No se ha estudiado la seguridad de binimetinib en pacientes con factores predisponentes para OVR, como: glaucoma no controlado, hipertensión ocular, diabetes mellitus no controlada o antecedentes de síndromes de hiperviscosidad o hipercoagulabilidad. Por tanto, binimetinib se debe administrar con precaución a estos pacientes.

Los pacientes se deben someter a controles en cada consulta para detectar posibles trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes. Si se identifican síntomas de trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes, como disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión, se recomienda realizar rápidamente una exploración oftalmológica.

Si se produce DEPR sintomático, se puede controlar con una reducción de la dosis, la interrupción o suspensión del tratamiento.

El tratamiento con binimetinib se debe suspender de forma permanente si se produce.

Si, durante el tratamiento, el paciente presenta uveítis, ver sección *posología* del prospecto de encorafenib para obtener indicaciones.

Elevación de la CK y rabdomiolisis

Se han observado elevaciones asintomáticas de la CK en pacientes tratados con binimetinib (ver sección *reacciones adversas*), y se han notificado casos poco frecuentes de rabdomiolisis. Se deben extremar las precauciones en pacientes con trastornos neuromusculares asociados a una elevación de la CK y rabdomiolisis.

Se deben controlar mensualmente los niveles de CK y creatinina durante los primeros 6 meses de tratamiento y como esté clínicamente indicado. Se indicará al paciente que debe mantener una ingesta de líquidos adecuada durante el tratamiento. En función de la gravedad de los síntomas o del grado de elevación de la CK o la creatinina, podría ser necesario reducir la dosis, interrumpir o suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

Hipertensión

El tratamiento con binimetinib puede producir hipertensión o empeorar la ya existente. Se debe medir la presión arterial en la situación basal y a lo largo del tratamiento, y controlar la hipertensión con los tratamientos habituales si es necesario. En caso de hipertensión grave, se

recomienda interrumpir temporalmente la administración de binimetinib hasta que esté controlada.

Tromboembolismo venoso (TEV)

La administración de binimetinib puede producir TEV. Binimetinib se debe utilizar con precaución en pacientes con riesgo o antecedentes de TEV.

Si el paciente sufre TEV o embolia pulmonar, se debe tratar mediante la reducción de la dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento.

Neumonitis/Enfermedad pulmonar intersticial

La administración de binimetinib puede producir neumonitis/EPI. El tratamiento con binimetinib se debe suspender en pacientes con sospecha de neumonitis o EPI, incluidos aquellos que presentan síntomas pulmonares nuevos o progresivos, o signos como tos, disnea, hipoxia, opacidades reticulares o infiltrados pulmonares. El tratamiento con binimetinib se debe suspender de forma permanente en pacientes diagnosticados de neumonitis o EPI.

Nuevas neoplasias malignas primarias

Se han observado nuevas neoplasias malignas primarias, cutáneas y no cutáneas, en pacientes tratados con inhibidores del gen BRAF, las cuales también se pueden producir cuando se administra binimetinib en combinación con encorafenib.

Neoplasias malignas cutáneas

En pacientes tratados con binimetinib en combinación con encorafenib, se han observado neoplasias malignas cutáneas como carcinoma de células escamosas de la piel (CCEP), incluido el queratoacantoma.

Se debe realizar una evaluación dermatológica antes de comenzar el tratamiento con binimetinib y encorafenib, cada 2 meses mientras dure el tratamiento y hasta 6 meses después de la suspensión del mismo. Las lesiones sospechosas deben controlarse mediante resección dermatológica y evaluación anatomopatológica. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si observan cualquier lesión cutánea nueva. El tratamiento con binimetinib y encorafenib debe continuar sin ninguna modificación de la dosis.

Neoplasias malignas no cutáneas

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, encorafenib puede promover el desarrollo de neoplasias malignas relacionadas con la activación de los oncogenes RAS por mutación u otros mecanismos. Los pacientes que reciben binimetinib en combinación con encorafenib se deben someter a una exploración de cabeza y cuello, una tomografía computarizada (TC) de tórax/abdomen, exámenes anales, y pélvicos (en el caso de las mujeres) y hemograma completo, antes del inicio, durante y al final del tratamiento, cuando esté clínicamente indicado. Se debe considerar la suspensión permanente del tratamiento con binimetinib y encorafenib en pacientes que desarrollen neoplasias malignas no cutáneas positivas para mutaciones de RAS. Se debe evaluar con precaución la relación beneficio-riesgo antes de administrar binimetinib en combinación con encorafenib a pacientes con un cáncer previo o simultáneo relacionado con una mutación de RAS.

Anomalías de las analíticas hepáticas

Se pueden observar anomalías analíticas hepáticas, como elevaciones de la AST y la ALT, durante el tratamiento con binimetinib (ver sección *reacciones adversas*). Dichas anomalías analíticas hepáticas se deben vigilar antes de iniciar el tratamiento con binimetinib y encorafenib, al menos una vez al mes durante los primeros 6 meses de tratamiento y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las anomalías de las analíticas hepáticas se deben controlar con una interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento.

Insuficiencia hepática

La principal vía de eliminación de binimetinib es el metabolismo hepático, sobre todo por glucuronidación. Dado que no se recomienda el uso de encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C), no se recomienda la administración de binimetinib en estos pacientes.

Intolerancia a la lactosa

Mektovi contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditarias a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Interacciones con otros medicamentos:

Efectos de otros medicamentos sobre binimetinib

Binimetinib se metaboliza principalmente por acción de la enzima UGT1A1 mediante glucuronidación. Es poco probable que el alcance de las interacciones farmacológicas mediadas por la enzima UGT1A1 sea clínicamente relevante (ver sección *propiedades farmacocinéticas*); sin embargo, ya que esto no se ha evaluado en un estudio clínico específico, los inductores (como rifampicina y fenobarbital) y los inhibidores (como indinavir, atazanavir y sorafenib) de la UGT1A1 se deben administrar con precaución.

Aunque encorafenib es un inhibidor reversible relativamente potente de la UGT1A1, no se han observado diferencias clínicas en la exposición a binimetinib cuando este se administra de forma concomitante con encorafenib.

Efectos de binimetinib sobre otros medicamentos

Binimetinib es un potencial inductor de CYP1A2, y se debe tener precaución cuando se usa con sustratos sensibles (como la duloxetina o la teofilina).

Binimetinib es un inhibidor débil de OAT3, y se debe tener precaución cuando se usa con sustratos sensibles (como la pravastatina o el ciprofloxacino).

Los inductores de las enzimas CYP1A2 (como la carbamazepina y la rifampicina) y los inductores del transporte de gpP (como la hierba de San Juan o la fenitoína) pueden disminuir la exposición a binimetinib, lo que podría provocar una disminución de la eficacia.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con binimetinib y hasta 1 mes después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de binimetinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección *datos preclínicos sobre seguridad*). No se recomienda utilizar binimetinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si la paciente utiliza binimetinib durante el embarazo o se queda embarazada durante el tratamiento, debe ser informada de los daños potenciales para el feto.

Lactancia

Se desconoce si binimetinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Mektovi tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No existen datos relativos a los efectos de binimetinib sobre la fertilidad en seres humanos.

Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y para utilizar máquinas:

La influencia de binimetinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado alteraciones visuales en pacientes tratados con binimetinib durante los estudios clínicos. Se debe informar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sufren alteraciones visuales o cualquier otra reacción adversa que pueda afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones Adversas:

Datos preclínicos sobre seguridad

La administración oral repetida de binimetinib a ratas durante un máximo de 6 meses se relacionó con mineralización de los tejidos blandos, lesiones de la mucosa gástrica y cambios patológicos reversibles de mínimos a leves con exposiciones de 7 a 12,5 veces la exposición terapéutica en seres humanos. En un estudio sobre irritación gástrica en ratas, se observó un aumento de la incidencia de lesiones mucosas superficiales y de úlceras hemorrágicas. En macacos de Java, la administración oral de binimetinib se relacionó con intolerancia gastrointestinal, cambios patológicos clínicamente moderados, hiperplasia de la médula ósea y hallazgos microscópicos de inflamación gastrointestinal, reversibles a las dosis menores, que estaban por debajo de las exposiciones terapéuticas humanas.

No se ha evaluado el potencial carcinogénico de binimetinib. Los estudios estándar de genotoxicidad con binimetinib dieron resultados negativos.

Los posibles efectos embriofetales de binimetinib se evaluaron en ratas y conejos. En ratas, se observó un menor aumento de peso corporal durante la gestación y de peso corporal fetal, y una disminución del número de estrofas fetales osificadas. No se observaron efectos a 14 veces la exposición terapéutica humana.

En conejos, se observó mortalidad, signos físicos maternos de toxicidad, menor peso corporal durante la gestación y abortos. Se redujeron el número de fetos viables y el peso corporal fetal y se incrementaron las pérdidas post-implantación y las reabsorciones. Se observó una mayor incidencia en la camada de comunicación interventricular fetal y alteraciones del tronco pulmonar a dosis más altas. No se observaron efectos a 3 veces la exposición terapéutica humana.

No se han realizado estudios de fertilidad con binimetinib. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas, el examen anatomopatológico de los órganos reproductivos en ratas y monos no puso de manifiesto ninguna alteración que pudiera afectar a la fertilidad.

Binimetinib presenta potencial fototóxico *in vitro*.

Se observó un riesgo mínimo de fotosensibilización *in vivo* a dosis orales que implicaban una exposición 3,8 veces más alta que la alcanzada con las dosis recomendadas en seres humanos. Este dato indica que el riesgo de fototoxicidad con binimetinib es mínimo para los pacientes a dosis terapéuticas.

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) combinado con encorafenib (450 mg una vez al día por vía oral) (en adelante, denominado Combo 450) se evaluó en 274 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600, en dos estudios de fase II (CMEK162X2110 y CLGX818X2109) y un estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 1) (en adelante, "población global con Combo 450"). A la dosis recomendada (n = 274) en pacientes con melanoma no resecable o metastásico, las reacciones adversas más frecuentes (>25 %) en los pacientes tratados con binimetinib junto con encorafenib fueron: fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, desprendimiento de retina, dolor abdominal, artralgia, elevación de la CK en sangre y mialgia.

La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 257 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 300"), en el estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 2). Las reacciones adversas más

frecuentes (>25%) en los pacientes tratados con encorafenib 300 mg administrado junto con binimetinib fueron fatiga, náuseas y diarrea.

A continuación, se presentan las reacciones adversas clasificadas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y de acuerdo con su frecuencia, mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes que reciben binimetinib en combinación con encorafenib a la dosis recomendada (n=274)

Categoría de órgano o sistema	Reacción adversa	Frecuencia (todos los grados)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Carcinoma de células escamosas de la piel ^a	Frecuente
	Carcinoma basocelular [*]	Frecuente
	Papiloma de piel [*]	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^b	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica [*]	Muy frecuente
	Mareos [*]	Muy frecuente
	Cefalea [*]	Muy frecuente
	Disgeusia	Frecuente
	Paresis facial ^c	Poco frecuente
Trastornos oculares	Alteración visual [*]	Muy frecuente
	DEPR [*]	Muy frecuente
	Uveítis [*]	Frecuente
Trastornos cardíacos	Disfunción del ventrículo izquierdo ^d	Frecuente
Trastornos vasculares	Hemorragia ^e	Muy frecuente
	Hipertensión [*]	Muy frecuente
	Tromboembolismo venoso ^f	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal [*]	Muy frecuente
	Diarrea [*]	Muy frecuente
	Vómitos [*]	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Colitis ^g	Frecuente
Pancreatitis [*]	Poco frecuente	

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperqueratosis*	Muy frecuente
	Erupción*	Muy frecuente
	Piel seca*	Muy frecuente
	Prurito*	Muy frecuente
	Alopecia*	Muy frecuente
	Fotosensibilidad*	Frecuente
	Dermatitis acneiforme*	Frecuente
	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar (EPP)	Frecuente
	Eritema*	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Paniculitis*	Frecuente
	Artralgia*	Muy frecuente
	Trastornos musculares/mialgia ^b	Muy frecuente
	Dolor de espalda	Muy frecuente
	Dolor en las extremidades	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios	Rabdomiolisis	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal*	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*	Muy frecuente
	Edema periférico ⁱ	Muy frecuente
	Fatiga*	Muy frecuente
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa (CK) en sangre elevada	Muy frecuente
	Transaminasas elevadas*	Muy frecuente
	γ-glutamil transferasa elevadas*	Muy frecuente
	Creatinina en sangre elevada*	Frecuente
	Fosfatasa alcalina (FA) en sangre elevada	Frecuente
	Amilasa elevada	Frecuente
	Lipasa elevada	Frecuente

* términos compuestos que incluyen más de un término preferente

^a incluye queratoacantoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma labial de células escamosas y carcinoma de células escamosas de la piel

^b incluye angioedema, hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad y urticaria

^c incluye trastorno del nervio facial, parálisis facial y paresis facial

^d incluye disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección anómala

^e incluye hemorragia en distintos órganos, como hemorragia cerebral

^f incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia, tromboflebitis, tromboflebitis superficial y trombosis

^g incluye colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis y proctitis

^h incluye mialgia, debilidad muscular, espasmo muscular, lesión traumática muscular, miopatía y miositis

ⁱ incluye retención de líquidos, edema periférico y edema localizado

Cuando encorafenib se utilizó a una dosis de 300 mg una vez al día en combinación con binimetinib 45 mg dos veces al día (Combo 300) en el estudio CMEK162B2301-Parte 2, la categoría frecuencia fue inferior comparado con la población global con Combo 450 para las siguientes reacciones adversas: anemia, neuropatía periférica, hemorragia, hipertensión, prurito (frecuente); y colitis, amilasa elevada y lipasa elevada (poco frecuente).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias malignas cutáneas

Se notificó CCEP cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección *reacciones adversas* del prospecto de encorafenib).

Acontecimientos oculares

En la población global con Combo 450, se notificó EPP en el 29,6 % (81/274) de los pacientes. DEPR de Grado 1 (asintomático) en el 21,2 % (58/274) de los pacientes; de Grado 2 en el 6,6 % (18/274) de los pacientes y de Grado 3 en el 1,8 % (5/274) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos notificados fueron retinopatía, desprendimiento de retina, líquido subretiniano, edema macular y coriorretinopatía, y obligaron a modificar la dosis o interrumpir la administración en el 4,7 % (13/274) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta aparición del primer acontecimiento de DEPR (de cualquier Grado) fue de 1,54 meses (intervalo de 0,03 a 17,5 meses).

Se notificó alteración visual, que incluye visión borrosa y disminución de la agudeza visual, en el 21,5 % (59/274) de los pacientes. La alteración visual fue generalmente reversible.

También se notificó uveítis cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó DEPR en el 12,5% (32/257) de los pacientes, que fue un acontecimiento de Grado 4 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Disfunción del ventrículo izquierdo

En la población global con Combo 450, se notificó DVI en el 8,4 % (23/274) de los pacientes. Se produjeron acontecimientos de Grado 3 en el 1,1 % (3/274) de los pacientes. La DVI obligó a la suspensión del tratamiento en el 0,4% (1/274) de los pacientes y obligó a modificar la dosis o interrumpir la administración en el 6,6% (18/274) de los pacientes.

La mediana del tiempo hasta la primera aparición de DVI (de cualquier Grado) fue de 4,4 meses (intervalo de 0,03 a 21,3 meses) en pacientes con una FEVI inferior al 50 %. El valor medio de la FEVI disminuyó un 5,9 % en la población global con Combo 450: de una media del 63,9 % en la situación basal, al 58,1 %. La DVI fue por lo general reversible tras modificar la dosis o interrumpir la administración.

Hemorragia

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 17,9 % (49/274) de los pacientes en la población global con Combo 450. La mayoría de los casos fueron de Grado 1 o 2 (14,6 %), y el 3,3 % fueron de Grado 3 o 4. En unos pocos pacientes (0,7 % o 2/274) fue necesario interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. Los acontecimientos hemorrágicos obligaron a suspender el tratamiento en el 1,1% (3/274) de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron hematuria en el 3,3 % (9/274) de los pacientes, hemorragia rectal en el 2,9 % (8/274) de los pacientes y hematoquecia en el 2,9 % (8/274) de los pacientes. Un paciente sufrió una úlcera hemorrágica mortal con fallo multiorgánico. Se produjo hemorragia cerebral en el 1,5 % (4/274) de los pacientes, con resultado de muerte en 3 pacientes. Todos los acontecimientos se produjeron en el contexto de metástasis cerebrales nuevas o que progresaron.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron acontecimientos hemorrágicos en un 6,6% (17/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3-4 en un 1,6% (4/257) de los pacientes.

Hipertensión

Se notificaron elevaciones de la presión arterial o empeoramiento de la hipertensión existente en el 11,7 % (32/274) de los pacientes tratados con Combo 450. Los acontecimientos de hipertensión notificados fueron de Grado 3 en el 5,5 % (15/274) de los pacientes, incluida crisis hipertensiva (0,4% (1/274)). La hipertensión obligó a interrumpir la administración o al ajuste de dosis en el 2,9 % de los pacientes. Las reacciones adversas de hipertensión necesitaron tratamiento adicional en el 8,0% (22/274) de los pacientes.

Tromboembolismo venoso

Sufrieron TEV el 4,7 % (13/274) de los pacientes tratados con Combo 450, incluido un 2,2 % (6/274) de los pacientes que presentaron embolismo pulmonar. La TEV notificada en la población global con Combo 450, fue de Grado 1 o 2 en el 3,6 % (10/274) de los pacientes y de Grado 3 o 4 en el 1,1% (3/274) de los pacientes. La TEV obligó a suspender el tratamiento en el 1,1 % (3/274) de los pacientes, y a administrar tratamiento adicional en el 4,7 % (13/274) de los pacientes.

Pancreatitis

Se notificó pancreatitis cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección *reacciones adversas* del prospecto de encorafenib).

Reacciones dermatológicas

Las reacciones dermatológicas pueden ocurrir cuando se usa binimetinib en combinación con encorafenib.

Erupción

En la población global con Combo 450, se produjo erupción en el 19,7 % (54/274) de los pacientes. La mayoría de los casos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 0,7% (2/274) de los pacientes. La erupción obligó a suspender el tratamiento en el 0,4 % (1/274) de los pacientes y a interrumpir la administración del fármaco o modificar la dosis en el 1,1 % (3/274) de los pacientes.

Dermatitis acneiforme

Presentaron dermatitis acneiforme el 4,4% (12/274) de los pacientes tratados con Combo 450, fue de Grado 1 y 2, y ningún caso obligó a suspender el tratamiento. Se notificó la modificación de la dosis en el 0,7% (2/274) de los pacientes.

Síndrome de eritodisestesia palmoplantar

Puede aparecer EPP cuando se administra binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección *reacciones adversas* del prospecto de encorafenib).

Fotosensibilidad

En la población global con Combo 450, se observó fotosensibilidad en el 4,0% (11/274) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes y ningún acontecimiento obligó a la suspensión del tratamiento. Se notificó la interrupción de la administración o modificación de la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes.

Paresia facial

Se notificó paresia facial cuando se usó binimetinib en combinación con encorafenib.

Elevación de la CK/rabdomiolisis

En la población global con Combo 450, se notificó elevación asintomática de la CK sanguínea en el 27,0 % (74/274) de los pacientes. La incidencia de reacciones adversas de Grado 3 o 4 fue del 5,8% (16/274). La mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento fue de 2,7 meses (intervalo: 0,5 a 17,5 meses).

Se notificó rabdomiolisis en el 0,4 % (1/274) de los pacientes tratados con encorafenib en combinación con binimetinib. En este paciente, la rabdomiolisis se produjo junto con una elevación sintomática de la CK de Grado 4.

Disfunción renal

Se observó elevación de la creatinina sanguínea y fallo renal cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección *reacciones adversas* del prospecto de encorafenib).

Anomalías analíticas hepáticas

Las incidencias de anomalías analíticas hepáticas en la población global con Combo 450 se indica a continuación:

- Elevación de transaminasas: 15,7% (43/274) global; Grado 3 o 4: 5,5% (15/274)
- Elevación de la GGT: 14,6% (40/274) global; Grado 3 o 4: 8,4% (23/274)

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, las incidencias de anomalías de las analíticas hepáticas se presentan a continuación:

- Elevación de transaminasas: 13,2% (34/257) global; Grado 3 o 4: 5,4% (14/257)
- Elevación de la GGT: 14,0% (36/257) global; Grado 3 o 4: 4,7% (12/257)

Trastornos gastrointestinales

En la población global con Combo 450, se observó diarrea en el 38 % (104/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 o 4 en el 3,3 % (9/274) de los pacientes. La diarrea obligó a suspender el tratamiento en el 0,4 % de los pacientes y a interrumpir la administración o modificar la dosis en el 4,4 % de los pacientes. Se produjo estreñimiento en el 24,1 % (66/274) de los pacientes, que fue de Grado 1 o 2. Se notificó dolor abdominal en el 27,4 % (75/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,6% (7/274) de los pacientes.

Sufrieron náuseas el 41,6 % (114/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,6 % (7/274) de los pacientes. Sufrieron vómitos el 28,1 % (77/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2 % (6/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron náuseas en el 27,2% (70/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes. Se produjeron vómitos en el 15,2% (39/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes. Se produjo diarrea en el 28,4% (73/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Los trastornos gastrointestinales se trataron normalmente con el tratamiento habitual.

Anemia

En la población global con Combo 450, se notificó anemia en el 19,7 % (54/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 o 4 en el 4,7 % (13/274) de los pacientes. Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a la anemia, aunque en el 1,5 % (4/274) fue necesario interrumpir la administración o modificar la dosis.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó anemia en el 9,7% (25/257) de los pacientes, que fue de Grado 3-4 en el 2,7% (7/257) de los pacientes.

Dolor de cabeza

En la población global con Combo 450, se produjo dolor de cabeza en el 21,5% (59/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,5% (4/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se notificó dolor de cabeza en un 12,1% (31/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Fatiga

En la población global con Combo 450, se produjo fatiga en el 43,8% (120/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,9% (8/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó fatiga en un 33,5% (86/257) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3-4 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En la población global con Combo 450 (n = 274), 194 pacientes (70,8 %) eran menores de 65 años, 65 pacientes (23,7 %) tenían entre 65 y 74 años y 15 pacientes (5,5 %) tenían más de 75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad y eficacia entre los pacientes

de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes. La proporción de pacientes que experimentaron efectos adversos y efectos adversos graves fue similar en pacientes < 65 años y en aquellos de > 65 años. Los efectos adversos más comunes registrados con mayor incidencia en pacientes ≥ 65 años en comparación con los pacientes menores de 65 años, incluyeron diarrea, prurito, elevación de la GGT y elevación de la fosfatasa alcalina en sangre. En el pequeño grupo de pacientes de ≥ 75 años ($n = 15$), los pacientes fueron más propensos a experimentar efectos adversos graves y efectos adversos que condujeron a la suspensión del tratamiento.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, hable con su médico o con su farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Esto también se aplica a cualquier efecto adverso que no haya sido mencionado en este prospecto. Usted también puede declarar efectos adversos directamente a través del sistema nacional de Farmacovigilancia ANMAT, Al informar los efectos adversos, usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

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

Sobredosificación:

La máxima dosis de binimetinib en monoterapia evaluada en los estudios clínicos fue de 80 mg administrados dos veces al día por vía oral, y se asoció a toxicidad ocular (coriorretinopatía) y cutánea (dermatitis acneiforme).

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de binimetinib. En caso de sobredosis, se deben instaurar medidas de soporte con la adecuada vigilancia del paciente si es necesario.

Puesto que binimetinib se une extensamente a las proteínas plasmáticas, es probable que la hemodiálisis no sea eficaz para el tratamiento de la sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión, concurrir al Hospital más próximo o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Forma de conservación: Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA
RECETA MEDICA.**

Contenido Cada envase contiene 84 comprimidos recubiertos, en 7 blisters de PVC/PVDC/Aluminio de 12 comprimidos por blister

Titular de autorización de comercialización

Pierre Fabre Médicament

45, place Abel Gance

92100 Boulogne-Billancourt

Francia

Elaboración y acondicionamiento primario en: ALMAC Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon BT63 5UA, Reino Unido.

Acondicionado secundario en : ALMAC Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon BT63 5UA, Reino Unido y/o Pierre Fabre Medicament Production, Aquitaine Pharm International 1, Avenue du Bearn, 64320 Idron, Francia.

Fecha de última revisión : 12/2018

Representado en Argentina por

Rovafarm Argentina S.A.

Brig. J. M. De Rosas 28385 – Virrey del Pino, Pcia. de Buenos Aires.

Administración: Bouchard 710– 11° Piso– Tel.: 4318-9600- C1106ABL - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Dr Ruben Benelbas, Farmacéutico-Lic. Industrias Bioquímicas



ROVAFARM ARGENTINA S.A.
CUIT 30504818825
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

Texto impreso en aluminio de los blisters

MEKTOVI® 15 mg
Comprimidos recubiertos
Binimetinib
Pierre Fabre Medicament

Lote **Vencimiento**



ROVAFARM ARGENTINA S.A.
CUIT 30504818825
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO

MEKTOVI®
BINIMETINIB 15 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta Archivada
Unido

Industria Reino

Contenido Neto: 84 comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto contiene

Binimetinib 15 mg

Excipientes: Lactosa monohidratada, Celulosa microcristalina (E460i), Sílice coloidal anhidra (E551), Croscarmelosa sódica (E468), Estearato de magnesio (E470b), Alcohol polivinílico (E1203), Macrogol 3350 (E1521), Dióxido de titanio (E171), Talco (E533b), Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro negro (E172).

Posología: Ver prospecto interno

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Elaboración y acondicionamiento primario en: ALMAC Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon BT63 5UA, Reino Unido.

Acondicionamiento secundario en: ALMAC Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon BT63 5UA, Reino Unido y/o Pierre Fabre Medicament Production, Aquitaine Pharm International 1, Avenue du Bearn, 64320 Idron, Francia.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Titular de autorización de comercialización

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

Representado en Argentina por

Rovafarm Argentina S.A.

Brig. J. M. De Rosas 28385 – Virrey del Pino, Pcia. de Buenos Aires.

Administración: Bouchard 710– 11° Piso– Tel.: 4318-9600- C1106ABL - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Dr Ruben Benelbas, Farmacéutico-Lic. Industrias Bioquímicas

Lote:

Vencimiento:



ROVAFARM ARGENTINA S.A.
CUIT 30504818825
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

1 de abril de 2019

DISPOSICIÓN N° 2858

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58939

**TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000426-18-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BINIMETINIB 15 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

655771



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Aisina
Aisina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

Buenos Aires, 28 DE MARZO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 2858

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58939

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: PIERRE FABRE MEDICAMENT

Representante en el país: ROVAFARM ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6823

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: MEKTOVI

Nombre Genérico (IFA/s): BINIMETINIB

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

BINIMETINIB 15 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 133,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA (E460) 84,3 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 4,8 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,8 mg NÚCLEO 1
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 0,6 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,1 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 3350 1,6 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,3 mg CUBIERTA 1
TALCO 1,1 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,6 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO NEGRO (CI N°77499) 0,004 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Contenido por envase secundario: 7 BLISTER CONTENIENDO 12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

Presentaciones: 84

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 30 °C.
CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Código ATC: L01XE41

Acción terapéutica: antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Binimetinib en combinación con encorafenib está indicado en pacientes adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED	SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE PORTADOWN CRAIGAVON BT63 SUA	CRAIGAVON	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED	SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE PORTADOWN CRAIGAVON BT63 SUA - CRAIGAVON	CRAIGAVON	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED	SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE PORTADOWN CRAIGAVON BT63 SUA - CRAIGAVON	CRAIGAVON	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION AQUITAINE PHARM INTERNATIONAL 1	AVENUE DU BEARN 64320 IDRON	IDRON	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

d) Control de calidad:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROVAFARM ARGENTINA SA	4932	BRIGADIER GENERAL JUAN M DE ROSAS 28385 VIRREY DEL PINO PARTIDO DE LA MATANZA	BARRIO COLONIA SAN LORENZO - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

País de origen: GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000426-18-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA