



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-20963499-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2024-20963499-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MEKTOVI / BINIMETINIB; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / 15 mg; aprobada por Certificado N° 58939.

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada

MEKTOVI / BINIMETINIB; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / 15 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2024-36514518-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-36514599-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58939 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. – Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-20963499-APN-DGA#ANMAT

lp

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta Maria  
Date: 2024.04.26 19:08:25 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.26 19:08:26 -03:00

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

### **MEKTOVI BINIMETINIB Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Británica

#### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de MEKTOVI contiene:

Binimetinib	15 mg
Lactosa monohidrato	133,5 mg
Celulosa microcristalina (E460)	84,3 mg
Croscarmelosa sódica	4,8 mg
Estearato de magnesio	1,8 mg
Sílice coloidal anhidra	0,6 mg
Alcohol polivinílico	3,1 mg
Macrogol 3350	1,6 mg
Dióxido de Titanio	1,3 mg
Talco	1,1 mg
Óxido de hierro amarillo (CI N°77492)	0,6 mg
Óxido de hierro negro (CI N°77499)	0,004 mg

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EE03

#### **INDICACIONES**

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

MEKTOVI está indicado, en combinación con encorafenib, para el tratamiento de pacientes con melanoma inoperable o metastásico con una mutación de BRAF V600E o V600K.

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

MEKTOVI está indicado, en combinación con encorafenib, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC) metastásico con una mutación de BRAF V600E.

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

##### **Mecanismo de Acción**

Binimetinib es un inhibidor reversible de la actividad de las cinasas 1 y 2 reguladas por señal extracelular activadas por mitógenos (MEK1 y MEK2). Las proteínas MEK son reguladoras ascendentes de la vía de cinasa relacionada con señales extracelulares (ERK, por sus siglas en inglés). *In vitro*, binimetinib inhibió la fosforilación de la cinasa relacionada con señales extracelulares (ERK) en ensayos libres de células, así como la viabilidad y la fosforilación dependiente de MEK de las líneas celulares de melanoma humano con mutación de BRAF. Binimetinib también inhibió la fosforilación de ERK *in vivo* y el crecimiento tumoral en modelos de xenotrasplante murino con mutación de BRAF.

Binimetinib y encorafenib tienen como objetivo dos cinasas diferentes en la vía RAS/RAF/MEK/ERK. En comparación con cualquiera de los medicamentos solos, la coadministración de encorafenib y

LLD\_binimetinib (Mektovi)\_USPIv2\_16Oct2023\_v1

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

### **Propiedades farmacodinámicas**

#### Electrofisiología Cardíaca

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

### **Propiedades farmacocinéticas**

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

#### Absorción

Después de la administración oral, al menos el 50% de la dosis de binimetinib se absorbió con una mediana de tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de 1,6 horas.

#### *Efecto de los Alimentos*

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

#### Distribución

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

#### Eliminación

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

#### Metabolismo

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

## Excreción

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

## Poblaciones Específicas

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

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

*Deterioro Renal:* En sujetos con deterioro renal severo (TFGe  $\leq 29$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), no se observaron cambios de importancia clínica en la exposición a binimetinib en comparación con los sujetos con función renal normal.

## Estudios de Interacción Medicamentosa

### *Estudios Clínicos*

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

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

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

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

### *Estudios In Vitro*

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

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

## **Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad**

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

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

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

### **Melanoma Inoperable o Metastásico Positivo para Mutación de BRAF V600E o V600K**

Se evaluó MEKTOVI en combinación con encorafenib en un ensayo aleatorizado, controlado por principio activo, abierto y multicéntrico (COLUMBUS; NCT01909453). Los pacientes elegibles debían tener melanoma inoperable o metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E o V600K, según lo detectado mediante el ensayo THxID™ BRAF de bioMerieux. Se permitió que los pacientes hubieran recibido inmunoterapia en el entorno adyuvante y una línea de inmunoterapia previa para la enfermedad localmente avanzada o metastásica inoperable. Se prohibió el uso previo de inhibidores de BRAF o de MEK. La aleatorización se estratificó según el estadio del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, frente a IVM1c), el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 frente a 1), y la inmunoterapia previa para enfermedad inoperable o metastásica (sí frente a no).

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

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

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

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

**Tabla 1: Resultados de Eficacia para COLUMBUS**

	<b>MEKTOVI con Encorafenib N = 192</b>	<b>Vemurafenib N = 191</b>
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Cantidad de eventos (%)	98 (51)	106 (55)
Enfermedad progresiva	88 (46)	104 (54)
Muerte	10 (5)	2 (1)
Mediana de PFS, meses (IC del 95%)	14,9 (11; 18,5)	7,3 (5,6; 8,2)
HR (IC del 95%) <sup>a</sup>	0,54 (0,41; 0,71)	
Valor <i>p</i> <sup>b</sup>	<0,0001	
<b>Supervivencia General<sup>c</sup></b>		
Cantidad de eventos (%)	105 (55)	127 (67)
Mediana de OS, meses (IC del 95%)	33,6 (22,4; 39,2)	16,9 (14,0; 24,5)
HR (IC del 95%) <sup>a</sup>	0,61 (0,47; 0,79)	
<b>Tasa de Respuesta Global</b>		
ORR (IC del 95%)	63% (56%; 70%)	40% (33%; 48%)
CR	8%	6%
PR	55%	35%
<b>Duración de la Respuesta</b>		
Mediana de la DoR, meses (IC del 95%)	16,6 (12,2; 20,4)	12,3 (6,9; 16,9)

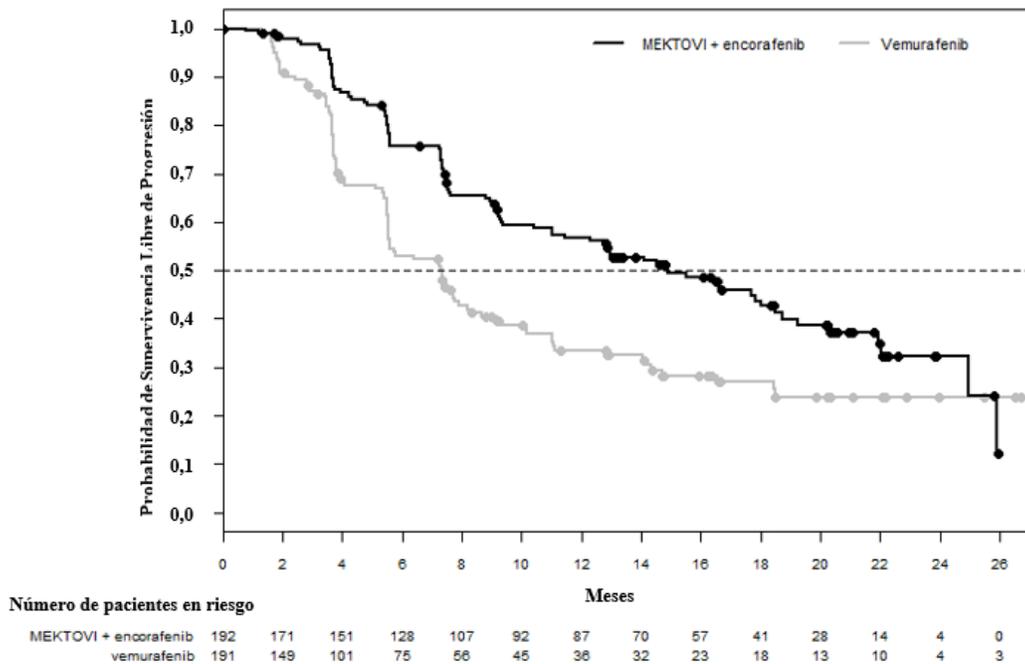
IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; DoR = duración de la respuesta; HR = índice de riesgo; NE = no estimable; ORR = tasa de respuesta global; OS = supervivencia global; PFS = supervivencia libre de progresión; PR = respuesta parcial.

a Estimado con el modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado por los siguientes factores de estratificación: Estadio del Comité Conjunto Estadounidense sobre Cáncer (AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, frente a IVM1c) y estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 frente a 1).

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

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

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



### Cáncer Pulmonar amicrocítico Metastásico con Mutación de BRAF V600E Positiva

Se evaluó MEKTOVI en combinación con encorafenib en un estudio abierto, multicéntrico, de un solo grupo en pacientes con cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC) metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E (PHAROS; NCT03915951). Los pacientes elegibles tenían un diagnóstico de NSCLC metastásico confirmado histológicamente con mutación de BRAF V600E sin tratamiento previo o que habían sido tratados previamente con 1 línea de tratamiento sistémico previo en el entorno metastásico (quimioterapia de platino y/o tratamientos anti-PD-1/PD-L1), de 18 años y mayores, escala de estado funcional (PS) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1, y enfermedad medible según lo definido por los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST, por sus siglas en inglés) v1.1. No se permitió el uso previo de inhibidores de BRAF o de MEK.

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

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

retrospectivamente mediante el ensayo FoundationOne Liquid CDx. De los 81 pacientes, 48 se confirmaron como positivos para BRAF V600E, mientras que 33 pacientes fueron negativos para la mutación de BRAF V600E mediante el ensayo FoundationOne Liquid CDx. Las 17 muestras restantes tuvieron resultados no evaluables con el ensayo FoundationOne Liquid CDx.

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

Los resultados de eficacia de los pacientes con NSCLC metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E se resumen en la Tabla 2.

**Tabla 2: Resultados de Eficacia de PHAROS**

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

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

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

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Selección de Pacientes

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

Confirme la presencia de una mutación de BRAF V600E o V600K en muestras tumorales antes de iniciar el tratamiento con MEKTOVI (ver Estudios Clínicos).

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

Confirme la presencia de una mutación de BRAF V600E en muestras tumorales o plasmáticas antes de iniciar el tratamiento con MEKTOVI (ver Estudios Clínicos). Si no se detecta una mutación en una muestra de plasma, analice el tejido tumoral.

### Dosis Recomendada y Administración

La dosis recomendada de MEKTOVI es de 45 mg por vía oral dos veces al día, con aproximadamente 12 horas de diferencia, en combinación con encorafenib hasta la progresión de la enfermedad o una

toxicidad inaceptable. Consulte el prospecto de encorafenib para obtener información sobre la dosificación recomendada de encorafenib.

MEKTOVI se puede consumir acompañado o no de alimentos (*ver Propiedades Farmacológicas*). No tome una dosis omitida de MEKTOVI si faltan 6 horas o menos para la siguiente dosis de MEKTOVI.

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

### Modificaciones de la Dosis por Reacciones Adversas

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

Las reducciones de dosis por reacciones adversas asociadas con MEKTOVI se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3: Reducciones de la Dosis Recomendada de MEKTOVI por Reacciones Adversas**

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

Las modificaciones de posología de MEKTOVI debido a reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 4.

**Tabla 4: Modificaciones de la Posología Recomendadas de MEKTOVI por Reacciones Adversas**

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

**Tabla 4: Modificaciones de la Posología Recomendadas de MEKTOVI por Reacciones Adversas**

Severidad de la Reacción Adversa <sup>a</sup>	Modificación de la Dosis de MEKTOVI
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si no mejora, interrumpa el tratamiento con MEKTOVI de manera permanente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>EP potencialmente mortal</li> </ul>	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<i>Retinopatía Serosa (ver Advertencias y Precauciones)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Retinopatía serosa sintomática/Desprendimiento epitelial del pigmento retiniano</li> </ul>	Suspenda el tratamiento con MEKTOVI durante un máximo de 10 días. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejora y se vuelve asintomático, reanude con la misma dosis.</li> <li>Si no mejora, reanude a un nivel de dosis más bajo o interrumpa de manera permanente el tratamiento con MEKTOVI.</li> </ul>
<i>Oclusión de la Vena Retiniana (OVR) (ver Advertencias y Precauciones)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cualquier grado</li> </ul>	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<i>Uveítis (ver Advertencias y Precauciones)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 1 a 3</li> </ul>	Si es de Grado 1 o 2 y no responde al tratamiento ocular específico, o es uveítis de Grado 3, suspenda el tratamiento con MEKTOVI por hasta 6 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejora, reanude con la misma dosis o con una dosis reducida.</li> <li>Si no mejora, interrumpa el tratamiento con MEKTOVI de manera permanente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 4</li> </ul>	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<i>Enfermedad pulmonar intersticial (ver Advertencias y Precauciones)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 2</li> </ul>	Suspenda el tratamiento con MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si se mejora a Grado 0 - 1, se debe reanudar la administración con una dosis reducida.</li> <li>Si no se resuelve en el plazo de 4 semanas, interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 3 o Grado 4</li> </ul>	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<i>Hepatotoxicidad (ver Advertencias y Precauciones)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de AST o ALT de Grado 2</li> </ul>	Mantenga la dosis de MEKTOVI. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si no hay mejora en el plazo de 2 semanas, suspenda el tratamiento con MEKTOVI hasta que mejore a Grado 0 - 1 o a los niveles iniciales/previos al tratamiento y luego reanude con la misma dosis.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de AST o ALT de Grado 3 o 4</li> </ul>	Ver <i>Otras Reacciones Adversas</i>
<i>Rabdomiólisis o elevaciones de Creatina Fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés) (ver Advertencias y Precauciones)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento asintomático de la CPK de Grado 4 o</li> </ul>	Suspenda la dosis de MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejora a Grado 0 - 1, reanude con una dosis reducida.</li> </ul>

**Tabla 4: Modificaciones de la Posología Recomendadas de MEKTOVI por Reacciones Adversas**

Severidad de la Reacción Adversa <sup>a</sup>	Modificación de la Dosis de MEKTOVI
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cualquier aumento de Grado de la CPK con síntomas o con deterioro renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Si no se resuelve en el plazo de 4 semanas, interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.</li> </ul>
<i>Dermatológico [distinto del síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP)] (ver Reacciones Adversas)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 2</li> </ul>	Si no hay una mejora en el plazo de 2 semanas, suspenda el tratamiento con MEKTOVI hasta que sea de Grado 0 - 1. Reanude con la misma dosis si ocurre por primera vez o reduzca la dosis si es recurrente.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 3</li> </ul>	Suspenda el tratamiento con MEKTOVI hasta que sea de Grado 0 - 1. Reanude con la misma dosis si ocurre por primera vez o reduzca la dosis si es recurrente.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 4</li> </ul>	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<i>Otras Reacciones Adversas (incluida la Hemorragia) (ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas)<sup>b</sup></i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 2 recurrente o</li> <li>Primera ocurrencia de cualquiera de Grado 3</li> </ul>	Suspenda el tratamiento con MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejora a Grado 0 - 1 o a niveles iniciales/previos al tratamiento, reanude con una dosis reducida.</li> <li>Si no mejora, interrumpa el tratamiento con MEKTOVI de manera permanente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Primera ocurrencia de cualquiera de Grado 4</li> </ul>	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI, o suspenda el tratamiento con MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejora a Grado 0 - 1 o a los niveles iniciales/previos al tratamiento, entonces reanude con una dosis reducida.</li> <li>Si no mejora, interrumpa el tratamiento con MEKTOVI de manera permanente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 3 recurrente</li> </ul>	Considere interrumpir permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 4 recurrente</li> </ul>	Interrumpa permanentemente el tratamiento con MEKTOVI.

a. Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional contra el Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 4.03.

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

Consulte el prospecto de encorafenib para conocer las modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas asociadas al encorafenib.

#### **Modificaciones de la Dosis por Deterioro Hepático Moderado o Severo**

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total superior a 1,5 e inferior o igual a 3 × LSN y cualquier AST) o severa (niveles de bilirrubina total superiores a 3 × LSN y cualquier AST), la dosis recomendada es de 30 mg por vía oral dos veces al día (*ver Administración en Poblaciones Específicas, Propiedades Farmacológicas*).

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Nuevas neoplasias primarias

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

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

Se debe monitorear a los pacientes para detectar nuevas neoplasias antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y después de su interrupción (ver Posología y modo de Administración).

### Cardiomiopatía

Se ha informado miocardiopatía, que se manifiesta como disfunción del ventrículo izquierdo asociada a disminuciones sintomáticas o asintomáticas de la fracción de eyección, en pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib. En COLUMBUS, se produjo evidencia de cardiomiopatía (disminución de la LVEF por debajo del LLN institucional con una disminución absoluta de la LVEF  $\geq 10\%$  por debajo del valor inicial, según lo detectado por ecocardiografía o MUGA) en el 7% de los pacientes que recibieron MEKTOVI más encorafenib. Se produjo disfunción del ventrículo izquierdo de Grado 3 en el 1,6% de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera ocurrencia de disfunción del ventrículo izquierdo (cualquier grado) en los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib fue de 3,6 meses (rango de 0 a 21 meses). La miocardiopatía se resolvió en el 87% de los pacientes que recibieron MEKTOVI más encorafenib.

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

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

Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa (ver Posología y modo de Administración y *Reacciones Adversas*).

### Tromboembolismo Venoso

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

Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa (ver Posología y modo de Administración y *Reacciones Adversas*).

### **Toxicidades Oculares**

#### Retinopatía Serosa

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

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

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

#### Oclusión de la Vena Retiniana

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

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

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

#### Uveítis

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

Evalúe los síntomas visuales en cada visita. Realice una evaluación oftalmológica en intervalos regulares para detectar alteraciones visuales nuevas o el empeoramiento de estas, y para seguir hallazgos oftalmológicos nuevos o persistentes. Suspenda la administración, reduzca la dosis o

interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa (ver Posología y modo de Administración y Reacciones Adversas).

### **Enfermedad Pulmonar Intersticial**

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

Evalúe síntomas pulmonares nuevos o progresivos sin explicación o hallazgos de posible EPI. Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa (ver Posología y modo de Administración y *Reacciones Adversas*).

### **Hepatotoxicidad**

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

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

### **Rabdomiólisis**

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

Monitoree los niveles de CPK y creatinina antes de iniciar el tratamiento con MEKTOVI, de forma periódica durante el tratamiento y según la indicación clínica. Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa (ver Posología y modo de Administración y *Reacciones Adversas*).

### **Hemorragia**

Se puede producir hemorragia cuando se administra MEKTOVI en combinación con encorafenib. En COLUMBUS, la hemorragia ocurrió en el 19% de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib. Se produjeron hemorragias de Grado 3 o superior en el 3,2% de los pacientes. Los eventos hemorrágicos más frecuentes fueron gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal (4,2%), hematoquecia (3,1%) y hemorragia hemorroidal (1%). Se produjo hemorragia intracraneal mortal en el contexto de metástasis cerebral nueva o progresiva en el 1,6% de los pacientes.

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

Suspenda la administración, reduzca la dosis o interrumpa el tratamiento de manera permanente según la severidad de la reacción adversa (ver Posología y modo de Administración y *Reacciones Adversas*).

### **Toxicidad Embriofetal**

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

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

### **Riesgos Asociados con el Tratamiento Combinado**

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

## **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

No se observaron interacciones medicamentosas clínicamente importantes con MEKTOVI.

## **ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Embarazo**

#### Resumen de Riesgos

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

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

#### Datos

##### *Datos sobre Animales*

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de binimetinib a ratas durante el periodo de organogénesis produjo toxicidad materna, disminución del peso fetal y aumento de las

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

### **Lactancia**

#### Resumen de Riesgos

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

### **Mujeres y Hombres con Capacidad Reproductiva**

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

#### Prueba de Embarazo

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

#### Anticoncepción

##### *Mujeres*

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

### **Uso Pediátrico**

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

### **Uso en Pacientes de Edad Avanzada**

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

De los 98 pacientes con NSCLC metastásico positivo para la mutación de BRAF V600E que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib, 62 pacientes (63,2%) tenían 65 años y mayores y 20 pacientes (20,4%) tenían 75 años y mayores (*ver Farmacología Clínica*).

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

### **Deterioro Hepático**

Las concentraciones de binimetinib pueden aumentar en pacientes con deterioro hepático moderado o severo. No se recomienda el ajuste de la dosis de MEKTOVI en pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total  $>1$  y  $\leq 1,5$  veces el LSN y cualquier AST o bilirrubina total  $\leq$  LSN y

AST>LSN). Reduzca la dosis de MEKTOVI en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 y ≤3 veces el LSN y cualquier AST) o severa (niveles de bilirrubina total >3 veces el LSN y cualquier AST) (ver *Posología y modo de administración* y *Farmacología Clínica*).

### REACCIONES ADVERSAS

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

- Nuevas Neoplasias Primarias (ver Advertencias y Precauciones)
- Cardiomiopatía (ver Advertencias y Precauciones)
- Tromboembolismo Venoso (ver Advertencias y Precauciones)
- Toxicidades Oculares (ver Advertencias y Precauciones)
- Enfermedad Pulmonar Intersticial (ver Advertencias y Precauciones)
- Hepatotoxicidad (ver Advertencias y Precauciones)
- Rabdomiólisis (ver Advertencias y Precauciones)
- Hemorragia (ver Advertencias y Precauciones)
- Toxicidad Embriofetal (ver Advertencias y Precauciones)
- Riesgos Asociados con el Tratamiento Combinado (ver Advertencias y Precauciones)

### Experiencia de Ensayos Clínicos

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

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

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

#### Melanoma inoperable o metastásico positivo para mutación de BRAF V600E o V600K

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición de 192 pacientes con melanoma inoperable o metastásico positivo para la mutación de BRAF V600 a MEKTOVI (45 mg dos veces al día) en combinación con encorafenib (450 mg una vez al día) en COLUMBUS.

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

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

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

La Tabla 5 y la Tabla 6 presentan reacciones adversas al medicamento y las alteraciones en los resultados de laboratorio, respectivamente, identificadas en COLUMBUS. El ensayo COLUMBUS no se diseñó para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para MEKTOVI en combinación con encorafenib, en comparación con vemurafenib, para cualquier reacción adversa específica enumerada en la Tabla 5.

**Tabla 5: Reacciones Adversas que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes que Recibieron MEKTOVI en Combinación con Encorafenib en COLUMBUS<sup>a</sup>**

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

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

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

b. Reacciones adversas de Grado 4 limitadas a diarrea (n = 1) y hemorragia (n = 3) en el grupo de MEKTOVI con encorafenib y estreñimiento (n = 1) en el grupo de vemurafenib.

c. Representa una combinación de varios términos preferentes relacionados. RPED= siglas en inglés para Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina.

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

Trastornos gastrointestinales: *Colitis*

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

Trastornos del sistema inmunológico: *Hipersensibilidad al medicamento*

**Tabla 6: Alteraciones en los Resultados de Laboratorio que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  (todos los grados) de los Pacientes que Recibieron MEKTOVI en Combinación con Encorafenib en COLUMBUS<sup>a</sup>**

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

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

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

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

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

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

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

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

La Tabla 7 y la Tabla 8 presentan reacciones adversas al medicamento y las alteraciones en los resultados de laboratorio, respectivamente, identificados en PHAROS.

**Tabla 7: Reacciones Adversas que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los Pacientes que Recibieron MEKTOVI en Combinación con Encorafenib en PHAROS<sup>a</sup>**

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

Prurito <sup>i</sup>	16	0
Piel Seca	13	0
Alopecia	12	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</b>		
Disnea <sup>k</sup>	27	8
Tos <sup>l</sup>	26	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>		
Mareos <sup>m</sup>	17	1
Dolor de Cabeza	11	0
<b>Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición</b>		
Apetito Reducido	14	1
<b>Trastornos Vasculares</b>		
Hemorragia <sup>b,n</sup>	12	4,1
Hipertensión	10	5
<b>Trastornos Cardíacos</b>		
Disfunción/Miocardiopatía del Ventrículo Izquierdo <sup>o</sup>	11	1
<b>Pruebas Complementarias</b>		
Aumento de peso	11	1
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>		
Insomnio	10	0

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

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

- c. Fatiga incluye fatiga, astenia.
- d. Edema incluye edema periférico, edema generalizado, inflamación, edema localizado, edema facial.
- e. Diarrea incluye diarrea y colitis.
- f. Dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal, malestar epigástrico.
- g. Deterioro visual incluye visión borrosa, deterioro visual, flotadores vítreos, fotofobia, agudeza visual reducida, fotopsia.
- h. Dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, mialgia, dolor de pecho musculoesquelético, dolor de pecho no cardíaco, dolor de cuello.
- i. Erupción incluye erupción, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, dermatitis acneiforme, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eccema, exfoliación de la piel.
- j. Prurito incluye prurito, prurito genital.
- k. Disnea incluye disnea, disnea de esfuerzo.
- l. Tos incluye tos y tos productiva.
- m. Mareos incluye mareos y trastorno del equilibrio.
- n. Hemorragia incluye hemorragia anal, hemotórax, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, hematuria, hemoptisis, hemorragia intracraneal, hifema, hemorragia del intestino delgado, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia vaginal.
- o. Disfunción ventricular izquierda/miocardiopatía incluye disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva.

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

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

Trastornos gastrointestinales: *Pancreatitis*

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

Trastornos del sistema inmunológico: *Hipersensibilidad al medicamento*

**Tabla 8: Alteraciones en los Resultados de Laboratorio que Ocurrieron en ≥10% (Todos los Grados) de los Pacientes que Recibieron MEKTOVI con Encorafenib en PHAROS<sup>a</sup>**

Alteración en los Resultados de Laboratorio <sup>b</sup>	MEKTOVI con Encorafenib	
	Todos los Grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
<b>Hematología</b>		
Anemia	47	11
Linfopenia	24	6
Trombocitopenia	20	1,1
Leucopenia	12	0

**Tabla 8: Alteraciones en los Resultados de Laboratorio que Ocurrieron en  $\geq 10\%$  (Todos los Grados) de los Pacientes que Recibieron MEKTOVI con Encorafenib en PHAROS<sup>a</sup>**

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

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

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

### 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.

### **SOBREDOSIS**

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

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

### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### **MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

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

### **PRESENTACIONES**

Cada envase contiene 84 comprimidos recubiertos, en 7 blísters de 12 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.939

Elaborado en: Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon, BT63 5UA, Reino Unido.

Acondicionamiento primario y secundario en: Pierre Fabre Médicament Production Site PROGIPHARM - Rue du Lycée, 45500 GIEN, Francia.

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.

Directora Técnica: Maria Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al 0800 266 7902

Fecha de última revisión: 16/Oct/2023

LLD\_binimetinib (Mektovi)\_USPIv2\_16Oct2023\_v1



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-20963499- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.11 07:06:30 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.11 07:06:31 -03:00

## **PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **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".**

#### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de MEKTOVI contiene:

Binimetinib	15 mg
Lactosa monohidrato	133,5 mg
Celulosa microcristalina (E460)	84,3 mg
Croscarmelosa sódica	4,8 mg
Estearato de magnesio	1,8 mg
Sílice coloidal anhidra	0,6 mg
Alcohol polivinílico	3,1 mg
Macrogol 3350	1,6 mg
Dióxido de Titanio	1,3 mg
Talco	1,1 mg
Óxido de hierro amarillo (CI N°77492)	0,6 mg
Óxido de hierro negro (CI N°77499)	0,004 mg

#### **1. ¿QUÉ ES MEKTOVI Y PARA QUÉ SE UTILIZA?**

MEKTOVI es un medicamento de venta con prescripción administrado para lo siguiente:

- en combinación con un medicamento llamado encorafenib para tratar a personas con un tipo de cáncer de piel llamado melanoma:
  - o que se ha esparcido a otras partes del cuerpo, o no se puede extirpar mediante cirugía, y
  - o que tiene un cierto tipo de gen "BRAF" anormal.
- en combinación con un medicamento llamado encorafenib para tratar a adultos con un tipo de cáncer pulmonar llamado cáncer pulmonar amicrocítico (NSCLC, por sus siglas en inglés):
  - o que se ha esparcido a otras partes del cuerpo, y
  - o que tiene un cierto tipo de gen "BRAF" anormal.

Su médico le realizará una prueba para asegurarse de que MEKTOVI es adecuado para usted.

Se desconoce si MEKTOVI es seguro y efectivo en niños.

#### **2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE COMENZAR A UTILIZAR MEKTOVI?**

LL-PLD\_binimetinib (Mektovi)\_USPIv2\_16Oct2023\_v1

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**

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

- tiene problemas cardíacos
- ha tenido coágulos sanguíneos
- tiene problemas oculares
- tiene problemas pulmonares o respiratorios
- tiene problemas hepáticos o renales
- tiene problemas musculares
- tiene problemas de sangrado
- tiene presión arterial alta (hipertensión).
- está embarazada o planea quedar embarazada. MEKTOVI puede dañar al feto.

### **MEKTOVI, cuando se administra en combinación con encorafenib, puede causar efectos secundarios serios, incluidos:**

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

Hable con su médico sobre los riesgos de contraer estos cánceres.

Hágase revisar la piel e informe de inmediato a su médico sobre cualquier cambio, incluidos:

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

Su médico le debe revisar la piel antes del tratamiento con MEKTOVI, cuando se administra en combinación con encorafenib, cada 2 meses durante el tratamiento y por hasta 6 meses después de detener el tratamiento para detectar cualquier cáncer de piel nuevo.

Su médico también debe controlar si hay cánceres que puedan no ocurrir en la piel. Informe a su médico sobre cualquier síntoma nuevo que desarrolle durante el tratamiento con MEKTOVI cuando se administra en combinación con encorafenib.

Consulte **¿Qué efectos no deseados puede producir MEKTOVI?** para obtener más información sobre los efectos secundarios.

### **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.

### **Embarazo y lactancia**

LL-PLD\_binimetinib (Mektovi)\_USPIv2\_16Oct2023\_v1

### **Embarazo**

Las mujeres con capacidad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con MEKTOVI y durante al menos 30 días después de la última dosis.

Consulte con su médico sobre los métodos anticonceptivos que puedan ser adecuados para usted durante este tiempo.

Su médico le realizará una prueba de embarazo antes de que usted reciba MEKTOVI. Informe de inmediato a su médico si queda embarazada o cree que podría estar embarazada durante el tratamiento con MEKTOVI.

### **Lactancia**

Se desconoce si MEKTOVI se traspasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con MEKTOVI ni por 3 días después de la última dosis. Consulte a su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé durante este tiempo.

## **3. ¿CÓMO TOMAR MEKTOVI?**

### **¿Cuánto debe tomar?**

Tome MEKTOVI exactamente como se lo indique su médico. No cambie su dosis ni detenga el tratamiento con MEKTOVI a menos que su proveedor de atención médica se lo indique. Tome MEKTOVI en combinación con encorafenib por vía oral 2 veces al día, con aproximadamente 12 horas de diferencia.

### **¿Cómo tomar Mektovi?**

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

### **Si tiene vómitos**

No tome una dosis adicional si vomita después de tomar la dosis programada. Consuma su siguiente dosis en su horario regular.

### **Si olvidó tomar Mektovi**

Si olvida tomarse una dosis de MEKTOVI, tómese la tan pronto como lo recuerde. Si faltan 6 horas o menos para su próxima dosis programada, tome la siguiente dosis en su horario habitual. No compense la dosis omitida.

### **Si interrumpe el tratamiento con Encorafenib**

Si interrumpe el tratamiento con encorafenib, hable con su médico sobre si puede ser necesario interrumpir el tratamiento con MEKTOVI.

#### 4. ¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDE PRODUCIR MEKTOVI?

##### **MEKTOVI puede provocar efectos secundarios serios, incluidos:**

- **Problemas cardíacos, incluida una insuficiencia cardíaca.** MEKTOVI, cuando se administra con encorafenib, puede causar problemas cardíacos. El médico deberá revisar su función cardíaca antes y durante el tratamiento con MEKTOVI. Llame a su médico si sufre algunos de los siguientes signos y síntomas de problemas cardíacos:
  - sensación de que el corazón late fuerte o se acelera
  - falta de aliento
  - hinchazón de los tobillos y de los pies
  - sensación de mareo
- **Coágulos de sangre.** MEKTOVI, cuando se toma con encorafenib, puede causar coágulos sanguíneos en los brazos o las piernas, lo que puede dirigirse a los pulmones y provocar la muerte. Consiga ayuda médica inmediatamente si tiene los siguientes síntomas:
  - dolor en el pecho
  - falta de aliento repentina o dificultad para respirar
  - dolor en las piernas con o sin inflamación
  - inflamación en los brazos y las piernas
  - un brazo o una pierna pálidos y fríos
- **Problemas oculares.** MEKTOVI, cuando se administra con encorafenib, puede causar problemas oculares. El proveedor de atención médica debe realizarle un examen ocular con regularidad durante el tratamiento con MEKTOVI. Informe a su médico de inmediato si desarrolla cualquier síntoma de problemas oculares, ya sea nuevo o agravado, incluidos:
  - visión borrosa, pérdida de la visión u otros cambios en la visión
  - visión de puntos de color
  - visión de halos (contorno borroso alrededor de los objetos)
  - dolor ocular, inflamación o enrojecimiento
- **Problemas pulmonares o respiratorios.** MEKTOVI, cuando se administra con encorafenib, puede causar problemas pulmonares o respiratorios. Indique a su médico si presenta síntomas de problemas pulmonares o respiratorios, nuevos o agravados, incluidos:
  - falta de aliento
  - tos
- **Problemas hepáticos.** MEKTOVI, cuando se administra con encorafenib, puede causar problemas hepáticos. Su proveedor de atención médica deberá realizar análisis de sangre para controlar la función hepática antes y durante el tratamiento con MEKTOVI. Dígame a su médico si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de problemas hepáticos:

○ coloración amarillenta en la piel o los ojos	○ cansancio
○ orina de color marrón (color té) u oscura	○ hematomas
○ náuseas o vómitos	○ sangrado
○ pérdida del apetito	
- **Problemas musculares (rabdomiólisis).** MEKTOVI, cuando se administra con encorafenib, puede causar problemas musculares severos. El tratamiento con MEKTOVI puede aumentar el

LL-PLD\_binimetinib (Mektovi)\_USPIv2\_16Oct2023\_v1

nivel de una enzima en la sangre llamada creatina fosfoquinasa (CPK) y puede ser un signo de daño muscular. Su médico debe realizarle un análisis de sangre para verificar sus niveles de CPK antes y durante el tratamiento. Comuníquese con su médico de inmediato si desarrolla cualquiera de estos síntomas:

- debilidad
- dolores musculares
- orina de color rojizo u oscuro
- **Problemas de sangrado.** MEKTOVI, cuando se administra con encorafenib, puede causar problemas de sangrado serios, incluido en el cerebro o el estómago, que pueden provocar la muerte. Informe a su médico y consiga ayuda médica de inmediato si presenta cualquier signo de sangrado, incluidos:
  - dolores de cabeza, mareos o sensación de debilidad
  - tos con sangre o coágulos de sangre
  - vómitos con sangre o vómitos que parecen “posos de café”
  - heces rojas o negras similares al alquitrán

Su médico puede cambiar su dosis, detenerla temporalmente o interrumpir permanentemente el tratamiento con MEKTOVI si presenta ciertos efectos secundarios.

**Los efectos secundarios más comunes de MEKTOVI cuando se toma en combinación con encorafenib incluyen:**

- fatiga
- náuseas
- diarrea
- vómitos
- dolor en la zona del estómago (abdominal)

**Los efectos secundarios más comunes de MEKTOVI cuando se toma en combinación con encorafenib para el NSCLC incluyen:**

- fatiga
- náuseas
- diarrea
- dolor muscular o articular
- vómitos
- dolor abdominal
- visión borrosa, pérdida de la visión u otros cambios en la visión
- estreñimiento
- falta de aliento
- erupción
- tos

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de MEKTOVI.

#### *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

LL-PLD\_binimetinib (Mektovi)\_USPIv2\_16Oct2023\_v1

Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

## 5. ¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS 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. ¿CÓMO 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. ¿DÓNDE PUEDO OBTENER MAS INFORMACIÓN SOBRE MEKTOVI?

Su médico le puede dar más información acerca de MEKTOVI. Para mayor información respecto al producto, comunicarse al 0800 266 7902

## 8. ¿CÓMO SE PRESENTA MEKTOVI?

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 esta 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 recetado.**

LL-PLD\_binimetinib (Mektovi)\_USPIv2\_16Oct2023\_v1

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.939

Elaborado en: Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon, BT63 5UA, Reino Unido.

Acondicionamiento primario y secundario en: Pierre Fabre Médicament Production Site  
PROGIPHARM - Rue du Lycée, 45500 GIEN, Francia.

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, CABA, Argentina.

Directora Técnica: Maria Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: 16/Oct/2023



LEZCANO Maria Cecilia  
CUIL 27281667071



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2024-20963499- -APN-DGA#ANMAT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.11 07:06:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.04.11 07:06:52 -03:00