

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar MEKTOVI de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para MEKTOVI.

MEKTOVI® (binimetinib) comprimidos, para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2018

INDICACIONES Y USO

MEKTOVI es un inhibidor de las cinasas indicado, en combinación con encorafenib, para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K según lo detectado por una prueba aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA). (1, 2.1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

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

POSOLOGÍAS Y CONCENTRACIONES

- Comprimidos: 15 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Miocardiopatía: evalúe la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (left ventricular ejection fraction, LVEF) antes de iniciar el tratamiento, después de un mes de tratamiento y luego cada 2 a 3 meses en lo sucesivo. La seguridad de MEKTOVI no se ha establecido en pacientes con una LVEF por debajo del 50 %. (5.1)
- Tromboembolia venosa: se pueden producir trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. (5.2)

- Toxicidades oculares: se han producido retinopatía serosa, oclusión de la vena retiniana (retinal vein occlusion, RVO) y uveítis. Realice una evaluación oftalmológica a intervalos regulares y en el caso de cualquier trastorno visual. (5.3)
- Enfermedad pulmonar intersticial (Interstitial Lung Disease, ILD): evalúe los síntomas o hallazgos pulmonares sin causa aparente nuevos o progresivos para detectar una posible ILD. (5.4)
- Hepatotoxicidad: controle las pruebas de la función hepática antes del tratamiento y durante este, y según esté indicado clínicamente. (5.5)
- Rabdomiólisis: controle la creatina fosfoquinasa y la creatinina de manera periódica y según esté indicado clínicamente. (5.6)
- Hemorragia: se pueden producir eventos hemorrágicos importantes. (5.7)
- Toxicidad embriofetal: puede producir daño fetal. Informe a las mujeres con potencial reproductivo del posible riesgo para el feto y que deben usar un método anticonceptivo eficaz. (5.8, 8.1, 8.3)

REACCIONES ADVERSAS

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

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Array BioPharma al 1-844-792-7729 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: recomiende no amamantar. (8.2)

Consulte la página 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA.

Revisado: 01/2019

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de pacientes
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Modificaciones de la dosis para reacciones adversas
- 2.4 Modificaciones de la dosis para insuficiencia hepática moderada o grave

3 POSOLOGÍAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Miocardiopatía
- 5.2 Tromboembolia venosa
- 5.3 Toxicidades oculares
- 5.4 Enfermedad pulmonar intersticial
- 5.5 Hepatotoxicidad
- 5.6 Rabdomiólisis
- 5.7 Hemorragia
- 5.8 Toxicidad embriofetal
- 5.9 Riesgos asociados al tratamiento de combinación

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, afectación de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no aparecen en la lista.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

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

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Confirme la presencia de una mutación BRAF V600E o V600K en las muestras de tumor antes del inicio de MEKTOVI [Estudios clínicos (14)]. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de mutaciones BRAF V600E y V600K en el melanoma se encuentra disponible en:

<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Dosis recomendada

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

MEKTOVI puede administrarse con o sin alimentos [consulte Farmacología clínica (12.3)]. No tome una dosis omitida de MEKTOVI en el plazo de las 6 horas de la siguiente dosis de MEKTOVI.

No tome una dosis adicional si tiene vómitos después de la administración de MEKTOVI, sino que debe continuar con la siguiente dosis programada.

2.3 Modificaciones de la dosis para reacciones adversas

Si encorafenib se interrumpe de manera permanente, interrumpa MEKTOVI.

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

Tabla 1: Reducciones de la dosis recomendadas para MEKTOVI para reacciones adversas

Acción	Dosis recomendada
Primera reducción de la dosis	30 mg por vía oral dos veces al día
Modificación posterior	Interrumpa la administración de manera permanente ante la incapacidad de tolerar la dosis de 30 mg de MEKTOVI por vía oral dos veces al día

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

Tabla 2: Modificaciones de la dosis recomendadas para MEKTOVI para reacciones adversas

Gravedad de la reacción adversa ^a	Modificación de la dosis para MEKTOVI
<i>Miocardopatía [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]</i>	
• Disminución asintomática absoluta en LVEF de más del 10 % con respecto al inicio que también se encuentra por debajo del límite inferior del intervalo normal (lower limit of normal, LLN)	Suspenda MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas; evalúe la LVEF cada 2 semanas. Reanude MEKTOVI a una dosis reducida si lo siguiente está presente: <ul style="list-style-type: none">• la LVEF se encuentra en el límite inferior del intervalo normal o por encima de este y• la disminución absoluta con respecto al inicio es del 10 % o menos y• el paciente es asintomático. Si la LVEF no se recupera en un plazo de 4 semanas, interrumpa MEKTOVI de manera permanente.
• Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática o disminución absoluta en LVEF de más del 20 % con respecto al inicio que también se encuentra por debajo del LLN	Interrumpa MEKTOVI de manera permanente.

Gravedad de la reacción adversa^a	Modificación de la dosis para MEKTOVI
<i>Tromboembolia venosa [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]</i>	
• Trombosis venosa profunda (deep venous thrombosis, DVT) o embolia pulmonar (pulmonary embolism, PE) sin complicaciones	Suspenda MEKTOVI. • Si mejora a grado 0-1, reanude la administración a una dosis reducida. • Si no hay mejoría, interrumpa MEKTOVI de manera permanente.
• PE potencialmente mortal	Interrumpa MEKTOVI de manera permanente.
<i>Retinopatía serosa [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]</i>	
• Retinopatía serosa/desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina sintomáticos	Suspenda MEKTOVI durante un máximo de 10 días. • Si mejora y pasa a ser asintomático, reanude a la misma dosis. • Si no mejora, reanude a un nivel de dosis más bajo o interrumpa de manera permanente MEKTOVI.
<i>Oclusión de la vena retiniana (RVO) [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]</i>	
• Cualquier grado	Interrumpa MEKTOVI de manera permanente.
<i>Uveítis [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]</i>	
• Grado 1-3	Si el evento de grado 1 o 2 no responde a una terapia ocular específica, o en el caso de uveítis de grado 3, suspenda MEKTOVI durante un máximo de 6 semanas. • Si mejoró, reanude la administración a la misma dosis o a una dosis reducida. • Si no mejoró, interrumpa MEKTOVI de manera permanente.
• Grado 4	Interrumpa MEKTOVI de manera permanente.
<i>Enfermedad pulmonar intersticial [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]</i>	
• Grado 2	Suspenda MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas. • Si mejoró a grado 0-1, reanude la administración a una dosis reducida. • Si no se resolvió en un plazo de 4 semanas, interrumpa MEKTOVI de manera permanente.
• Grado 3 o grado 4	Interrumpa MEKTOVI de manera permanente.
<i>Hepatotoxicidad [consulte Advertencias y precauciones (5.5)]</i>	
• Aumento de AST o ALT de grado 2	Mantenga la dosis de MEKTOVI. • Si no hay mejoría en un plazo de 2 semanas, suspenda MEKTOVI hasta una mejoría a grado 0-1 o hasta los niveles previos al tratamiento/iniciales, y luego reanude la administración a la misma dosis.
• Aumento de AST o ALT de grado 3 o 4	Consulte <i>Otras reacciones adversas</i> .
<i>Rabdomiólisis o elevaciones de creatina fosfoquinasa (Creatine Phosphokinase, CPK) [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]</i>	
• Elevación de CPK asintomática de grado 4 o • Elevación de CPK de cualquier grado con síntomas o con insuficiencia renal	Suspenda la dosis de MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas. • Si mejoró a grado 0-1, reanude la administración a una dosis reducida. • Si no se resolvió en un plazo de 4 semanas, interrumpa MEKTOVI de manera permanente.
<i>Eventos dermatológicos</i>	
• Grado 2	Si no hubo mejoría en un plazo de 2 semanas, suspenda MEKTOVI hasta alcanzar un grado 0-1. Reanude la administración a la misma dosis si se trata de la primera incidencia o reduzca la dosis en caso de recurrencia.
• Grado 3	Suspenda MEKTOVI hasta alcanzar el grado 0-1. Reanude la administración a la misma dosis si se trata de la primera incidencia o reduzca la dosis en caso de recurrencia.
• Grado 4	Interrumpa MEKTOVI de manera permanente.
<i>Otras reacciones adversas (incluso: Hemorragia [consulte Advertencias y precauciones (5.7)])^b</i>	
• Recurrente de grado 2, o • Primera incidencia de cualquier evento de grado 3	Suspenda MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a grado 0-1 o a los niveles previos al tratamiento/iniciales, reanude la administración a una dosis reducida. • Si no hay mejoría, interrumpa MEKTOVI de manera permanente.

Gravedad de la reacción adversa ^a	Modificación de la dosis para MEKTOVI
• Primera incidencia de cualquier evento de grado 4	Interrumpa MEKTOVI de manera permanente, o suspenda MEKTOVI durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a grado 0-1 o a los niveles previos al tratamiento/iniciales, entonces reanude la administración a una dosis reducida. • Si no hay mejoría, interrumpa MEKTOVI de manera permanente.
• Recurrente de grado 3	Considere la posibilidad de interrumpir MEKTOVI de manera permanente.
• Recurrente de grado 4	Interrumpa MEKTOVI de manera permanente.

^a Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versión 4.03.

^b La modificación de la dosis de MEKTOVI cuando se administra con encorafenib no se recomienda para las siguientes reacciones adversas: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, PPES), neoplasias malignas no cutáneas positivas para mutación RAS y prolongación del intervalo QTc.

Consulte la información de prescripción de encorafenib para conocer las modificaciones de la dosis para las reacciones adversas asociadas a encorafenib.

2.4 Modificaciones de la dosis para insuficiencia hepática moderada o grave

En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total mayor que 1.5 y menor o igual a 3 veces el límite superior de lo normal [upper limit of normal, ULN] y cualquier nivel de AST) o grave (niveles de bilirrubina total mayores que 3 veces el ULN y cualquier nivel de AST), la dosis recomendada es de 30 mg por vía oral administrados dos veces al día [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6), Farmacología clínica (12.3)*].

3 POSOLOGÍAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: comprimidos recubiertos de 15 mg, de color amarillo/amarillo oscuro, ovalados biconvexos no ranurados, impresos en bajorrelieve con una letra “A” estilizada en un lado y el número “15” en el otro lado.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Miocardiopatía

Una miocardiopatía, que se manifiesta como disfunción ventricular izquierda asociada a disminuciones sintomáticas o asintomáticas en la fracción de expulsión, se ha informado en pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib. En COLUMBUS, se produjo evidencia de miocardiopatía (disminución en la LVEF por debajo del LLN institucional con una disminución absoluta en LVEF ≥ 10 % por debajo del inicio, según lo detectado mediante ecocardiografía o MUGA) en el 7 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI más encorafenib.

La disfunción ventricular izquierda de grado 3 se produjo en el 1.6 % de los pacientes. La mediana de tiempo hasta la primera incidencia de disfunción ventricular izquierda (cualquier grado) en los pacientes que reciben MEKTOVI en combinación con encorafenib fue de 3.6 meses (rango 0 a 21 meses). La miocardiopatía se resolvió en el 87 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI más encorafenib.

Evalúe la fracción de expulsión mediante ecocardiograma o MUGA antes de iniciar el tratamiento, un mes después de iniciar el tratamiento y luego cada 2 a 3 meses durante el tratamiento. La seguridad de MEKTOVI en combinación con encorafenib no se ha establecido en pacientes con una fracción de expulsión inicial que se encuentra por debajo del 50 % o por debajo del límite inferior del intervalo normal (LLN) institucional. Se debe controlar atentamente a los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares cuando reciben tratamiento con MEKTOVI.

Suspenda, reduzca la dosis o interrúmpala de manera permanente sobre la base de la gravedad de la reacción adversa [*consulte Dosis y administración (2.3), Reacciones adversas (6.1)*].

5.2 Tromboembolia venosa

En COLUMBUS, se produjo tromboembolia venosa (venous thromboembolism, VTE) en el 6 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib, lo que incluyó un 3.1 % de los pacientes que desarrollaron embolia pulmonar. Suspenda, reduzca la dosis o interrúmpala de manera permanente sobre la base de la gravedad de la reacción adversa [*consulte Dosis y administración (2.3), Reacciones adversas (6.1)*].

5.3 Toxicidades oculares

Retinopatía serosa

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

Evalúe la presencia de síntomas visuales en cada visita. Realice un examen oftalmológico a intervalos regulares, para detectar trastornos visuales nuevos o con empeoramiento, y para realizar un seguimiento a los hallazgos oftalmológicos nuevos o persistentes. Suspenda, reduzca la dosis o interrúmpala de manera permanente sobre la base de la gravedad de la reacción adversa [*consulte Dosis y administración (2.3), Reacciones adversas (6.1)*].

Oclusión de la vena retiniana

La RVO es una reacción adversa relacionada con la clase de fármaco conocida de los inhibidores de MEK y se puede producir en pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib. En pacientes con melanoma positivo para mutación BRAF que recibieron MEKTOVI con encorafenib (n = 690), 1 paciente presentó RVO (0.1 %).

La seguridad de MEKTOVI no se ha establecido en pacientes con antecedentes de RVO o factores de riesgo actuales para RVO, que incluyen glaucoma no controlado o antecedentes de síndromes de hiperviscosidad o hipercoagulabilidad.

Realice una evaluación oftalmológica para determinar la presencia de pérdida de la vista aguda u otro trastorno visual informado por el paciente en un plazo de 24 horas. Interrumpa de manera permanente la administración de MEKTOVI en pacientes con RVO documentada [*consulte Dosis y administración (2.3), Reacciones adversas (6.1)*].

Uveítis

Se ha informado uveítis, lo que incluye 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 %.

Evalúe la presencia de síntomas visuales en cada visita. Realice una evaluación oftalmológica a intervalos regulares, para detectar trastornos visuales nuevos o con empeoramiento, y para realizar un seguimiento a los hallazgos oftalmológicos nuevos o persistentes. Suspenda, reduzca la dosis o interrúmpala de manera permanente sobre la base de la gravedad de la reacción adversa [*consulte Dosis y administración (2.3), Reacciones adversas (6.1)*].

5.4 Enfermedad pulmonar intersticial

En pacientes con melanoma positivo para mutación BRAF que recibieron MEKTOVI con encorafenib (n = 690), 2 pacientes (0.3 %) desarrollaron enfermedad pulmonar intersticial (ILD), que incluyó neumonía.

Evalúe los síntomas o hallazgos pulmonares sin causa aparente nuevos o progresivos para detectar una posible ILD. Suspenda, reduzca la dosis o interrúmpala de manera permanente sobre la base de la gravedad de la reacción adversa [*consulte Dosis y administración (2.3), Reacciones adversas (6.1)*].

5.5 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 los análisis 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 la bilirrubina sérica de grado 3 o 4.

Controle los análisis de laboratorio hepáticos antes del inicio de MEKTOVI, mensualmente durante el tratamiento y según se indique desde el punto de vista clínico. Suspenda, reduzca la dosis o interrúmpala de manera permanente sobre la base de la gravedad de la reacción adversa [*consulte Dosis y administración (2.3), Reacciones adversas (6.1)*].

5.6 Rbdomiólisis

Se puede producir rbdomiólisis cuando MEKTOVI se administra en combinación con encorafenib. En COLUMBUS, se produjo elevación de los valores de laboratorio de CPK en suero en el 58 % de los pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib. En pacientes con melanoma positivo para mutación BRAF que recibieron MEKTOVI con encorafenib (n = 690), se informó rbdomiólisis en 1 paciente (0.1 %).

Controle los niveles de CPK y creatinina antes de iniciar MEKTOVI, periódicamente durante el tratamiento y según se indique clínicamente. Suspenda, reduzca la dosis o interrúmpala de manera permanente sobre la base de la gravedad de la reacción adversa [*consulte Dosis y administración (2.3), Reacciones adversas (6.1)*].

5.7 Hemorragia

Se puede producir hemorragia cuando MEKTOVI se administra en combinación con encorafenib. En COLUMBUS, se produjo hemorragia en el 19 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib. Se produjo hemorragia de grado 3 o más en el 3.2 % de los pacientes. Los eventos hemorrágicos más frecuentes fueron gastrointestinales, e incluyeron hemorragia rectal (4.2 %), hematoquecia (3.1 %) y hemorragia hemorroidal (1 %). Se produjo hemorragia intracraneal mortal en el entorno de metástasis cerebrales nuevas o progresivas en el 1.6 % de los pacientes.

Suspenda, reduzca la dosis o interrúmpala de manera permanente sobre la base de la gravedad de la reacción adversa [*consulte Dosis y administración (2.3), Reacciones adversas (6.1)*].

5.8 Toxicidad embrifetal

Sobre la base de hallazgos de estudios en animales y su mecanismo de acción, MEKTOVI puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Binimetinib fue embriotóxico y abortivo cuando se administró a conejas durante el período de organogénesis a dosis mayores o iguales a aquellas que derivaron en exposiciones de alrededor de 5 veces la exposición humana a la dosis clínica recomendada de 45 mg dos veces al día.

Informe a las mujeres sobre el posible riesgo para un feto. Recomiende a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MEKTOVI y por al menos 30 días después de la dosis final [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

5.9 Riesgos asociados al tratamiento de combinación

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

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Miocardiopatía [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Tromboembolia venosa [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Toxicidades oculares [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Enfermedad pulmonar intersticial [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Hepatotoxicidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Rbdomiólisis [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Hemorragia [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variadas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

Los datos descritos en Advertencias y precauciones [*consulte Advertencias y precauciones (5)*] reflejan la exposición de 192 pacientes con melanoma irsecable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600 a MEKTOVI (45 mg dos veces al día) en combinación con encorafenib (450 mg una vez al día) en un ensayo aleatorizado, abierto, controlado con tratamiento activo (COLUMBUS) o, en eventos raros, la exposición de 690 pacientes con melanoma positivo para la mutación BRAF V600 a MEKTOVI (45 mg dos veces al día) en combinación con encorafenib a dosis de entre 300 mg y 600 mg una vez al día en múltiples ensayos clínicos.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición de 192 pacientes con melanoma irresecable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600 a MEKTOVI (45 mg dos veces al día) en combinación con encorafenib (450 mg una vez al día) en COLUMBUS. En el ensayo COLUMBUS [*consulte Estudios clínicos (14)*], se excluyó a los pacientes con antecedentes de síndrome de Gilbert, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo anormal, prolongación del intervalo QTc (>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 11.8 meses para los pacientes tratados con MEKTOVI en combinación con encorafenib y 6.2 meses para los pacientes tratados con vemurafenib.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 25 %) en pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib fueron fatiga, náuseas, diarrea, vómitos y dolor abdominal. Las reacciones adversas que derivaron en interrupciones de la dosis de MEKTOVI se produjeron en el 33 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib; las más frecuentes fueron disfunción ventricular izquierda (6 %) y retinopatía serosa (5 %). Las reacciones adversas que derivaron en reducciones de la dosis de MEKTOVI se produjeron en el 19 % de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib; las más frecuentes fueron disfunción ventricular izquierda (3 %), retinopatía serosa (3 %) y colitis (2 %). Un cinco por ciento (5 %) de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib presentaron una reacción adversa que derivó en la discontinuación permanente de MEKTOVI. Las reacciones adversas más frecuentes que derivaron en la discontinuación permanente de MEKTOVI fueron hemorragia en el 2 % y dolor de cabeza en el 1 % de los pacientes.

En la Tabla 3 y la Tabla 4, se presentan las reacciones adversas al fármaco y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, identificadas en COLUMBUS. El ensayo COLUMBUS no se diseñó para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en los índices de reacciones adversas para MEKTOVI en combinación con encorafenib, en comparación con vemurafenib, para ninguna reacción adversa específica incluida en la Tabla 3.

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

Reacción adversa	MEKTOVI con encorafenib N = 192		Vemurafenib N = 186	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 ^b (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 ^b (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Fatiga ^c	43	3	46	6
Pirexia ^c	18	4	30	0
Edema periférico ^c	13	1	15	1
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	41	2	34	2
Diarrea	36	3	34	2
Vómitos ^c	30	2	16	1
Dolor abdominal ^c	28	4	16	1
Estreñimiento	22	0	6	1
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo				
Erupción ^c	22	1	53	13
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos ^c	15	3	4	0
Trastornos visuales				
Deterioro visual ^c	20	0	4	0
Retinopatía serosa/RPED ^c	20	3	2	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia ^c	19	3	9	2
Hipertensión ^c	11	6	11	3

^a Grados conforme a los CTCAE del Instituto Nacional del Cáncer v4.03.

^b Las reacciones adversas de grado 4 se limitaron 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 un compuesto de términos preferidos relacionados múltiples.

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

Trastornos gastrointestinales: *colitis*

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

Trastornos del sistema inmunitario: *hipersensibilidad al fármaco*

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio que se produjeron en $\geq 10\%$ (todos los grados) de los pacientes que recibieron MEKTOVI en combinación con encorafenib en COLUMBUS^a

Anormalidad de laboratorio	MEKTOVI con encorafenib N = 192		Vemurafenib N = 186	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hematología				
Anemia	36	3.6	34	2.2
Leucopenia	13	0	10	0.5
Linfopenia	13	2.1	30	7
Neutropenia	13	3.1	4.8	0.5
Bioquímica				
Aumento del nivel de creatinina	93	3.6	92	1.1
Aumento del nivel de creatina fosfoquinasa	58	5	3.8	0
Aumento del nivel de gamma glutamil transferasa	45	11	34	4.8
Aumento del nivel de ALT	29	6	27	2.2
Aumento del nivel de AST	27	2.6	24	1.6
Aumento del nivel de fosfatasa alcalina	21	0.5	35	2.2
Hiponatremia	18	3.6	15	0.5

^a Grados conforme a los CTCAE del Instituto Nacional del Cáncer v4.03.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente importantes con MEKTOVI.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Sobre la base de hallazgos de estudios de reproducción en animales y su mecanismo de acción, MEKTOVI puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*consulte Farmacología clínica (12.1)*]. No existen datos clínicos disponibles sobre el uso de MEKTOVI durante el embarazo. En estudios de reproducción en animales, la administración oral de binimetinib durante el período de organogénesis fue embriotóxica y abortiva en conejas a dosis mayores o iguales a aquellas que derivaron en exposiciones de alrededor de 5 veces la exposición humana a la dosis clínica de 45 mg dos veces al día (*consulte Datos*). Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para un feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo hereditario estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos de animales

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de binimetinib a ratas durante el período de organogénesis derivó en toxicidad materna, disminución de los pesos fetales y aumento de las variaciones en la osificación a dosis ≥ 30 mg/kg/día (aproximadamente 37 veces la exposición humana sobre la base del área bajo la curva [area under the curve, AUC] a la dosis clínica recomendada de 45 mg dos veces al día). En conejas preñadas, la administración de binimetinib durante el período de organogénesis derivó en toxicidad materna, disminución de los pesos corporales fetales, un aumento en las malformaciones y un aumento en la pérdida posterior a la implantación, lo que incluye la pérdida total del embarazo a dosis ≥ 10 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la exposición humana sobre la base del AUC a la dosis clínica recomendada de 45 mg dos veces al día). Hubo un aumento significativo en las comunicaciones interventriculares fetales y las alteraciones en la arteria pulmonar con la dosis de 20 mg/kg/día de binimetinib (menos de 8 veces la exposición humana a la dosis clínica recomendada de 45 mg dos veces al día).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de binimetinib o su metabolito activo en la leche humana, ni acerca de los efectos de binimetinib en el lactante o en la producción de la leche. A causa del potencial de reacciones adversas serias debido a MEKTOVI en los lactantes, recomiende a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con MEKTOVI y por 3 días después de la dosis final.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Prueba para la detección del embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar MEKTOVI [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Anticoncepción

MEKTOVI puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Mujeres

Recomiende a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MEKTOVI y por al menos 30 días después de la dosis final.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la efectividad de MEKTOVI no se han establecido en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 690 pacientes con melanoma positivo para la mutación BRAF que recibieron MEKTOVI (45 mg dos veces al día) en combinación con encorafenib a dosis de entre 300 mg y 600 mg una vez al día en múltiples ensayos clínicos, un 20 % tenía entre 65 y 74 años de edad y un 8 % tenía 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad de MEKTOVI más encorafenib en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8.6 Insuficiencia hepática

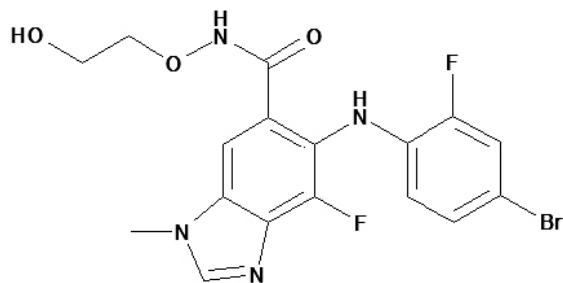
Las concentraciones de binimetinib pueden aumentar en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. No se recomienda el ajuste de la dosis de MEKTOVI en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 y ≤ 1.5 veces el ULN y cualquier nivel de AST o bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN). Reduzca la dosis de MEKTOVI para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1.5 y ≤ 3 veces el ULN y cualquier nivel de AST) o grave (niveles de bilirrubina total >3 veces el ULN y cualquier nivel de AST) [*consulte Dosis y administración (2.4), Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

Dado que binimetinib presenta una unión a proteínas plasmáticas del 97 %, es probable que la hemodiálisis sea ineficaz en el tratamiento de la sobredosis con MEKTOVI.

11 DESCRIPCIÓN

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



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

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

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Binimetinib es un inhibidor reversible de la actividad de la cinasa regulada por señales extracelulares activada por mitógenos 1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1, MEK1) y MEK2. Las proteínas MEK constituyen reguladores secuencia arriba de la vía de la cinasa relacionada con señales extracelulares (extracellular signal-related kinase, ERK). In vitro, binimetinib inhibió la fosforilación de la cinasa relacionada con señales extracelulares (ERK) en análisis de células libres, como también la viabilidad y la fosforilación dependiente de MEK de estirpes celulares del melanoma humano con mutación BRAF. Binimetinib también inhibió la fosforilación de ERK in vivo y el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto murino con mutación BRAF.

Binimetinib y encorafenib se dirigen a dos cinasas diferentes en la vía RAS/RAF/MEK/ERK. En comparación con cada fármaco solo, la administración concomitante de encorafenib y binimetinib derivó en mayor actividad antiproliferativa in vitro en estirpes celulares positivas para la mutación BRAF y en mayor actividad antitumoral con respecto a la inhibición del crecimiento del tumor en estudios de xenoinjerto en melanoma humano con mutación BRAF V600 realizados en ratones. Además, la combinación de binimetinib y encorafenib retrasó la emergencia de resistencia en xenoinjertos de melanoma humano con mutación BRAF V600E en ratones en comparación con cualquiera de los fármacos solos.

12.2 Farmacodinámicas

Electrofisiología cardíaca

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

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de binimetinib se estudió en sujetos sanos y en pacientes con tumores sólidos. Después de la administración de dosis dos veces al día, la acumulación es de 1.5 veces y el coeficiente de variación (CV%) del área bajo la curva de concentración en función del tiempo (AUC) es <40 % en equilibrio estacionario. La exposición sistémica de binimetinib es aproximadamente proporcional a la dosis.

Absorción

Después de la administración oral, al menos el 50 % de la dosis de binimetinib se absorbió con una mediana de tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}) de 1.6 horas.

Efecto de los alimentos

La administración de una dosis única de 45 mg de MEKTOVI con una comida con alto contenido de grasas y alto contenido de calorías (que consistió en aproximadamente 150 calorías de proteínas, 350 calorías de carbohidratos y 500 calorías de grasas) en sujetos sanos no tuvo efecto alguno en la exposición a binimetinib.

Distribución

Binimetinib presenta una unión a proteínas plasmáticas humanas del 97 % y el cociente de sangre a plasma es de 0.72. La media geométrica (CV%) del volumen de distribución aparente de binimetinib es de 92 l (45 %).

Eliminación

La media (CV%) de la semivida terminal ($t_{1/2}$) 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 glucuronidación y UGT1A1 contribuye hasta el 61 % del metabolismo de binimetinib. Otras vías del metabolismo de binimetinib incluyen N-desalquilación, hidrólisis de amidas y pérdida de etanodiol de la cadena lateral. El metabolito activo M3 producido por CYP1A2 y CYP2C19 representa el 8.6 % de la exposición a binimetinib. Tras una dosis oral única de 45 mg de binimetinib radiomarcado, aproximadamente el 60 % del AUC de la radiactividad circulante en plasma se atribuyó a binimetinib.

Excreción

Luego de una dosis oral única de 45 mg de binimetinib radiomarcado en sujetos sanos, un 62 % (32 % inalterada) de la dosis administrada se recuperó en las heces, en tanto que un 31 % (6.5 % inalterada) se recuperó en la orina.

Poblaciones específicas

Ni la edad (20 a 94 años), ni el sexo ni el peso corporal tienen un efecto clínicamente importante en la exposición sistémica de binimetinib. Se desconoce el efecto de la raza o el origen étnico en la farmacocinética de binimetinib.

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

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

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos

Efectos de inductores o inhibidores de UGT1A1 en binimetinib: el genotipo de UGT1A1 y el tabaquismo (inductor de UGT1A1) no tienen un efecto clínicamente importante en la exposición a binimetinib. Las simulaciones predicen C_{max} similares para la dosis de 45 mg de binimetinib en presencia o ausencia de una dosis de 400 mg de atazanavir (inhibidor de UGT1A1).

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

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

Efecto de agentes reductores de ácido en binimetinib: el alcance de la exposición a binimetinib (AUC) no se vio alterado ante la presencia de un agente reductor de ácido gástrico (rabeprazol).

Estudios in vitro

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

Efecto de los transportadores en binimetinib: binimetinib es un sustrato de la glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP). Binimetinib no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos (organic anion transporting polypeptide, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1) ni del transportador de cationes orgánicos 1 (organic cation transporter 1, OCT1).

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, afectación de la fertilidad

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

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

MEKTOVI en combinación con encorafenib se evaluó en un ensayo aleatorizado, controlado con tratamiento activo, abierto, multicéntrico (COLUMBUS; NCT01909453). Los pacientes elegibles debían presentar melanona irreseccable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600E o V600K, según lo detectado con el análisis THxID™BRAF de bioMérieux. Se permitió que los pacientes hayan recibido inmunoterapia en el entorno adyuvante y una línea previa de inmunoterapia para la enfermedad metastásica o irreseccable localmente avanzada. Se prohibió el uso previo de inhibidores de BRAF o inhibidores de MEK. La aleatorización se estratificó en función del estadio del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b frente a IVM1c), el estado general según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 frente a 1) y la administración de inmunoterapia previa para enfermedad irreseccable o metastásica (sí frente a no).

A los pacientes se los aleatorizó (1:1:1) para recibir 45 mg de MEKTOVI dos veces al día en combinación con 450 mg de encorafenib una vez al día (MEKTOVI en combinación con encorafenib), 300 mg de encorafenib una vez al día o 960 mg de vemurafenib dos veces al día. El tratamiento continuó hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. A continuación, solo se describen los resultados de la administración de dosis aprobada (45 mg de MEKTOVI en combinación con 450 mg de encorafenib).

La medida de resultado de eficacia principal fue la supervivencia sin progresión (progression-free survival, PFS), según lo evaluado mediante una revisión central independiente a ciego, para comparar MEKTOVI en combinación con encorafenib con vemurafenib. Las medidas adicionales de eficacia incluyeron supervivencia general (overall survival, OS), así como tasa de respuesta objetiva (objective response rate, ORR) y duración de la respuesta (duration of response, DoR), que fueron evaluadas mediante revisión central.

Se aleatorizó a un total de 577 pacientes: 192 al grupo de MEKTOVI en combinación con encorafenib, 194 al grupo de encorafenib y 191 al grupo de vemurafenib. De los 383 pacientes aleatorizados a los grupos de MEKTOVI en combinación con encorafenib o de vemurafenib, la mediana de edad fue de 56 años (20 a 89 años), un 59 % eran hombres, un 91 % eran blancos y un 72 % presentaban un estado general según el ECOG inicial de 0. Un noventa y cinco por ciento (95 %) presentaban enfermedad metastásica, un 65 % presentaban estadio IVM1c y un 4 % había recibido previamente anticuerpos dirigidos a CTLA-4, PD-1 o PD-L1. Un veintiocho por ciento (28 %) presentaban niveles iniciales elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero, un 45 % tenía ≥ 3 órganos con afectación tumoral en el inicio y un 3 % tenía metástasis cerebrales. Sobre la base del análisis centralizado, el 100 % de los tumores de los pacientes arrojaron un resultado positivo en el análisis para mutaciones BRAF: BRAF V600E (88 %), BRAF V600K (11 %) o ambas (<1 %).

MEKTOVI en combinación con encorafenib demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS en comparación con vemurafenib. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 5 y la Figura 1.

Tabla 5: Resultados de eficacia para COLUMBUS

	MEKTOVI con encorafenib N = 192	Vemurafenib N = 191
Supervivencia sin progresión		
Cantidad de eventos (%)	98 (51)	106 (55)
Enfermedad progresiva	88 (46)	104 (54)
Muerte	10 (5)	2 (1)
Mediana de la PFS, meses (IC del 95 %)	14.9 (11, 18.5)	7.3 (5.6, 8.2)
HR (IC del 95 %) ^a	0.54 (0.41, 0.71)	
Valor de <i>P</i> ^b	< 0.0001	

Supervivencia general^c		
Cantidad de eventos (%)	105 (55)	127 (67)
Mediana de la OS, meses (IC del 95 %)	33.6 (22.4, 39.2)	16.9 (14.0, 24.5)
HR (IC del 95 %) ^a	0.61 (0.47, 0.79)	
Tasa de respuesta general		
ORR (IC del 95 %)	63 % (56 %, 70 %)	40 % (33 %, 48 %)
CR	8 %	6 %
PR	55 %	35 %
Duración		
Mediana de DoR, meses (IC del 95 %)	16.6 (12.2, 20.4)	12.3 (6.9, 16.9)

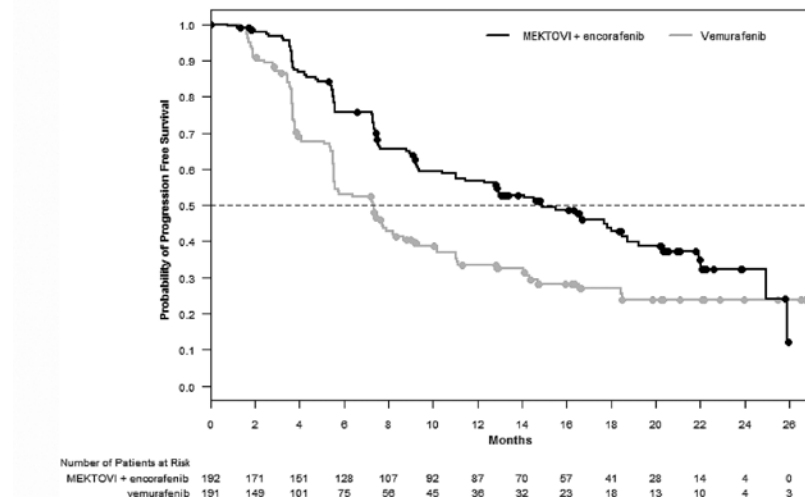
IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa (Complete response); DoR = duración de la respuesta; HR = cociente de riesgos (Hazard ratio); NE = no estimable; ORR = tasa de respuesta general (Overall response rate); OS = supervivencia general (Overall survival); PFS = supervivencia sin progresión; PR = respuesta parcial (Partial response).

a Estimado con un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado mediante los siguientes factores de estratificación: estadio del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b frente a IVM1c) y el estado general según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) (0 frente a 1).

b Prueba del orden logarítmico ajustada conforme a los mismos factores de estratificación.

c Basada en una fecha de corte 17.6 meses después de la fecha de análisis de PFS.

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



16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

MEKTOVI (binimetinib) se suministra como comprimidos recubiertos de 15 mg, de color amarillo/amarillo oscuro, ovalados biconvexos no ranurados, impresos en bajorrelieve con una letra “A” estilizada en un lado y el número “15” en el otro lado; está disponible en frascos de 180 comprimidos (NDC 70255-010-02).

Almacénelo entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones de entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada por la Farmacopea de Estados Unidos {United States Pharmacopeia, USP}].

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información para el paciente).

Informe a los pacientes lo siguiente:

Miocardopatía

Recomiende a los pacientes que informen cualquier síntoma de insuficiencia cardíaca a su proveedor de atención médica [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Trombosis venosa

Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan síntomas de trombosis venosa o embolia pulmonar. Recomendamos a los pacientes que soliciten atención médica para el inicio repentino de dificultad para respirar, dolor en las piernas o hinchazón [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Toxicidades oculares

Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan algún cambio en la vista [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Enfermedad pulmonar intersticial

Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan algún síntoma respiratorio nuevo o con empeoramiento, lo que incluye tos o disnea [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Hepatotoxicidad

Recomiende a los pacientes que se realicen los análisis hepáticos en suero en serie (ALT, AST, bilirrubina) durante el tratamiento con MEKTOVI. Indique a los pacientes que informen síntomas de disfunción hepática, lo que incluye ictericia, orina oscura, náuseas, vómitos, pérdida del apetito, fatiga, moretones o sangrado [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Rabdomiólisis

Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica lo antes posible si presentan eventos inusuales o de inicio reciente de debilidad, mialgia u orina oscura [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

Hemorragia

Recomiende a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si presentan síntomas que sugieran hemorragia, como sangrado inusual [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Toxicidad embriofetal: informe a las mujeres con potencial reproductivo del posible riesgo para el feto. Recomendé a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MEKTOVI y por 30 días después de la dosis final. Recomendé a las mujeres que se comuniquen con su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o si sospechan de un embarazo durante el tratamiento con MEKTOVI [*consulte Advertencias y precauciones (5.8), Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Lactancia: recomiende a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con MEKTOVI y por 3 días después de la dosis final [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Distribuido por:

Array BioPharma Inc.

3200 Walnut Street

Boulder, CO 80301

© 2018 Array BioPharma Inc. Todos los derechos reservados.

MEKTOVI® es una marca comercial registrada de Array BioPharma Inc. en los Estados Unidos y diversos países adicionales.

Patentado. Consulte www.arraybiopharma.com/patents