

Mektovi[®]

Pfizer Brasil Ltda.

Comprimido revestido

15 mg



MEKTOVI®
binimetinibe

I - IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome comercial: Mektovi®

Nome genérico: binimetinibe

APRESENTAÇÃO

Mektovi® 15 mg comprimidos revestidos em embalagem contendo 84 comprimidos (7 blisters de 12 comprimidos cada).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

CUIDADO: AGENTE FOTOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Mektovi® contém o equivalente a 15 mg de binimetinibe.

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício. Revestimento: álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio, talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto.



II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Melanoma com BRAF V600 mutado

O Mektovi® em combinação com o Braftovi® (encorafenibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas).

Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático com BRAF V600E mutado

Mektovi® é indicado, em combinação com encorafenibe, para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático com mutação BRAF V600E.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

Melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600

A segurança e a eficácia do binimetinibe em combinação com o encorafenibe foram avaliadas em um estudo Fase III, multicêntrico, randomizado (1:1:1), ativo-controlado, aberto de duas partes, em pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600E ou K (Estudo CMEK162B2301), detectada usando um teste para mutação BRAF. Os pacientes apresentaram melanoma primário cutâneo ou desconhecido confirmado histologicamente, porém aqueles que apresentavam melanoma uveal ou mucoso foram excluídos. Os pacientes foram autorizados a receber terapia prévia adjuvante e uma linha prévia de imunoterapia para doença irressecável localmente avançada ou metastática. O tratamento prévio com inibidores de BRAF/MEK não foi permitido.

Estudo CMEK162B2301, parte 1

Na parte 1, os pacientes do Estudo foram randomizados para receber binimetinibe 45 mg via oral duas vezes ao dia e encorafenibe 450 mg via oral diariamente (Combo 450, n=192), encorafenibe 300 mg via oral diariamente (Enco 300, n=194), ou vemurafenibe 960 mg via oral duas vezes ao dia (daqui em diante referido como Vem, n=191). O tratamento continuou até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada pela classificação do Comitê Americano de Câncer (AJCC - *American Joint Committee on Cancer*) (IIIB, IIIC, IVM1a ou IVM1b, vs IVM1c) e escala de desempenho ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group* (0 versus 1) e imunoterapia prévia para doença irressecável ou metastática (sim versus não).

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (SLP) do Combo 450 em comparação com o vemurafenibe, conforme avaliado por um comitê de revisão independente cego (BIRC). A SLP avaliada pelos investigadores (avaliação do investigador) foi uma análise de apoio. Um desfecho secundário adicional incluiu a SLP do Combo 450 em comparação com o Enco 300. Outras comparações secundárias de eficácia entre o Combo 450 e o vemurafenibe ou o Enco 300 incluíram sobrevida global (SG), taxa de resposta objetiva (TRO), duração da resposta (DDR) e taxa de controle de doença (TCD) avaliadas pelo BIRC e pela avaliação do investigador.

A idade mediana dos pacientes foi de 56 anos (variação de 20-89), 58% eram do sexo masculino, 90% eram caucasianos e 72% tinham PS-ECOG 0 no basal. A maioria dos pacientes tinha doença metastática (95%) e estágio IVM1c (64%); 27% apresentavam desidrogenase láctica (DHL) elevada, e 45% tinham pelo menos 3 órgãos envolvidos no basal e 3,5% tinham metástases cerebrais. Vinte e sete pacientes (5%) receberam previamente inibidores de ponto de verificação (anti-PD1/PDL1 ou ipilimumabe) (8 pacientes no grupo Combo 450 (4%), 7 no braço do vemurafenibe (4%) e 12 no braço do Enco (braço do Combo 450, 5 pacientes no braço do vemurafenibe, 11 no Enco 300) e 5 pacientes no esquema adjuvante (2 no braço do Combo 450, 2 no vemurafenibe, 1 no Enco 300).

A duração mediana da exposição foi de 11,7 meses em pacientes tratados com Combo 450, 7,1 meses no Enco 300 e 6,2 meses no vemurafenibe. A mediana da intensidade relativa da dose para o Combo 450 foi de 100% para o encorafenibe e 99,6% para o binimetinibe, 86,2% para o Enco 300 e 94,5% para o vemurafenibe.

A parte 1 do Estudo CMEK162B2301 demonstrou melhora estatisticamente significativa na SLP nos pacientes tratados com Combo 450 em comparação com os pacientes tratados com vemurafenibe. A Tabela 1 resume a SLP e outros resultados de eficácia baseados na revisão central dos dados por um comitê cego independente de radiologia.

Os resultados de eficácia baseados na avaliação do investigador foram consistentes com a avaliação central independente (BIRC). Análises não estratificadas de subgrupos demonstraram pontos de estimativa a favor do Combo 450, incluindo DHL basal, escala de desempenho ECOG e estágio de AJCC.

Tabela 1: Estudo CMEK162B2301, parte 1: sobrevida livre de progressão e resultados confirmados de resposta geral pelo BIRC (revisão central independente)

	encorafenibe binimetinibe N=192 (Combo 450)	+ encorafenibe N=194 (Enco 300)	vemurafenibe N=191 (Vem)
Data de corte: 19 de maio de 2016			
SLP (análise primária)			
Número de eventos (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, meses	14,9	9,6	7,3
(IC 95%)	(11,0, 18,5)	(7,5, 14,8)	(5,6, 8,2)
Razão de Risco (Hazard ratio) ^a (IC 95%) (vs Vem)	0,54 (0,41, 0,71)		
valor-p (log-rank estratificado) ^b	<0,0001		
Razão de Risco (Hazard ratio) ^a (IC 95%) (vs Vem)		0,68 (0,52, 0,90)	
valor-p nominal		0,007	
Razão de Risco (Hazard ratio) ^a (IC 95%) (vs Enco 300)	0,75 (0,56, 1,00)		
valor-p (log-rank estratificado) ^b	0,051		
Respostas gerais confirmadas			
Taxa de respostas gerais, n (%)	121 (63,0)	98 (50,5)	77 (40,3)
(IC 95%)	(55,8, 69,9)	(43,3, 57,8)	(33,3, 47,6)
RC, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
RP, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
DE, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
TCD, n (%)	177 (92,2)	163 (84,0)	156 (81,7)
(IC 95%)	(87,4, 95,6)	(78,1, 88,9)	(75,4, 86,9)
Duração da resposta			
Mediana, meses	16,6	14,9	12,3
(IC 95%)	(12,2, 20,4)	(11,1, NE)	(6,9, 16,9)

IC= intervalo de confiança; RC= resposta completa; TCD= taxa de controle de doença (RC+RP+DE+não-RC/não-DP; não-RC/não-DP aplica-se apenas a pacientes sem uma lesão alvo que não atingiu RC ou tem DP); HR= razão de risco; NE= não estimável; SLP: sobrevida livre de progressão; RP= resposta parcial; DE= doença estável. Vem= vemurafenibe.

^a Razão de risco baseado em um modelo de risco proporcional estratificado de Cox

^b Valor-p log-rank (2 lados)

Qualidade de Vida (QdV) (data de corte: 19 de maio de 2016)

Para explorar as medidas de Qualidade de Vida relacionada à saúde, funcionalidade, sintomas do melanoma e reações adversas relacionadas ao tratamento dos resultados relatados pelos pacientes (RRP), foram utilizados a Avaliação Funcional para Terapia de Câncer - Melanoma (FACT-M - *Functional Assessment of Cancer Therapy Melanoma*), o Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30 - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire*) e o exame EuroQoL-5dimensões-5níveis (EQ-5D-5L). Uma deterioração definitiva de 10% no FACT-M e no EORTC QLQ-C30 foi significativamente retardado nos pacientes tratados com Combo 450 em relação a outros tratamentos. A mediana do tempo para a deterioração definitiva de 10% na escala FACT-M não foi alcançada no braço do Combo 450 e foi de 22,1 meses (IC 95%: 15,2, NE) no braço do vemurafenibe com um HR para a diferença de 0,46 (IC 95%: 0,29, 0,72). Uma análise do tempo de deterioração definitiva de 10% na escala EORTC QLQ-C30 forneceu resultados semelhantes.

Os pacientes que receberam o Combo 450 não relataram mudança ou leve melhora na variação média em relação à pontuação inicial da escala EQ-5D-5L em todas as consultas, enquanto os que receberam vemurafenibe ou encorafenibe referiram piora em todas as visitas (com diferenças estatisticamente significativas). Uma avaliação de mudança ao longo do tempo na pontuação rendeu a mesma tendência para o EORTC QLQ-C30 e em todas as visitas para o FACT-M.

Estudo CMEK162B2301, parte 2

A parte 2 do Estudo CMEK162B2301 foi projetada para avaliar a contribuição do binimetinibe para a combinação do encorafenibe e binimetinibe.

A SLP para o encorafenibe 300 mg via oral diariamente utilizada em combinação com o binimetinibe 45 mg via oral duas vezes ao dia (Combo 300, n=258) foi comparada com a SLP para o Enco 300 (n=280, incluindo 194 pacientes da parte 1 e 86 pacientes da parte 2). A inclusão na parte 2 iniciou após todos os pacientes da parte 1 serem randomizados.

Análise de eficácia final do Estudo CMEK162B2301, partes 1 e 2 (data de corte: 31 de março de 2023)

A análise de eficácia final foi consistente com os resultados da análise intermediária e mostrou um benefício na SG para o Combo 450 em relação ao vemurafenibe (HR 0,67 [IC 95%: 0,53; 0,84] com SG mediana de 33,6 meses vs 16,9 meses). Os resultados de SLP e TRO (por BIRC) também confirmaram um benefício numérico a favor do Combo 450, com uma SLP mediana 7,6 meses mais longa no braço do Combo 450 em comparação ao braço do vemurafenibe, ver todos os resultados finais de eficácia detalhados na Tabela 2 e nas Figuras 1 e 2 abaixo.

Além disso, a análise final da Parte 2 mostrou diferença numérica na SG para o Combo 300 (Parte 2) em relação à monoterapia com Enco 300 (Partes 1+2) (HR 0,89 [IC 95%: 0,72; 1,09] com SG mediana de 27,1 meses [IC 95%: 21,6; 33,3] vs 22,7 meses [IC 95%: 19,3; 29,3]). A SLP mediana permaneceu mais longa no braço do Combo 300 (Parte 2) do que no grupo do Enco 300 (Partes 1+2), com estimativas de SLP medianas de 12,9 meses (IC 95%: 10,9; 14,9) e 9,2 meses (IC 95%: 7,4; 11,1), respectivamente. A TRO confirmada (por BIRC) foi de 67,8% (IC 95%: 61,8; 73,5) e 51,4% (IC 95%: 45,4; 57,4) nos braços de Combo 300 (Parte 2) e Enco 300 (Partes 1+2), respectivamente. Resultados semelhantes foram observados na avaliação do investigador.

Tabela 2: Estudo CMEK162B2301: Resultados finais de SLP, SG e TRO confirmada (data de corte: 31 de março de 2023)

	encorafenibe + binimetinibe N=192 (Combo 450)	encorafenibe N=194 (Enco 300)	vemurafenibe N=191 (Vem)
Análise final, data de corte: 31 de março de 2023			
SLP (por BIRC)			
Número de eventos (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)

Mediana ^a , meses (IC 95%)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
HR ^c (IC 95%) (vs Vem) Valor de p do log-rank (unilateral)*	0,51 (0,39, 0,66) < 0,0001	0,68 (0,53, 0,88) 0,0017	
HR ^c (IC 95%) (vs. Enco 300) Valor de p do log-rank (unilateral)*	0,77 (0,60, 0,99) 0,0214		
SG			
Número de eventos (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Mediana ^a , meses (IC 95%)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Probabilidade de sobrevida ^b em 1 ano % (IC 95%)	75,5 (68,8, 81,0)	74,6 (67,6, 80,3)	63,1 (55,7, 69,7)
em 2 anos % (IC 95%)	57,7 (50,3, 64,3)	49,1 (41,5, 56,2)	43,2 (35,9, 50,2)
em 3 anos % (IC 95%)	46,5 (39,3, 53,4)	40,9 (33,6, 48,1)	31,4 (24,8, 38,2)
em 5 anos % (IC 95%)	34,7 (28,0, 41,5)	34,9 (27,9, 42,0)	21,4 (15,7, 27,8)
em 9 anos % (IC 95%)	26,0 (19,8, 32,5)	27,8 (21,1, 34,8)	18,2 (12,8, 24,3)
HR ^c (IC 95%) (vs Vem) Valor de p do log-rank (unilateral)*	0,67 (0,53, 0,84) 0,0003	0,74 (0,58, 0,94) 0,0063	
HR ^c (IC 95%) (vs. Enco 300) Valor de p do log-rank (unilateral)*	0,93 (0,73, 1,19) 0,2821		
Melhor resposta global confirmada (por BIRC)			
TRO confirmada ^d , n (%) (IC 95%)	123 (64,1) (56,8, 70,8)	100 (51,5) (44,3, 58,8)	78 (40,8) (33,8, 48,2)
RC, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
RP, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
DE, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
DCR ^d , n (%) (IC 95%)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	155 (81,2) (74,8, 86,4)
Duração da resposta (por BIRC)			
Mediana ^a , meses (IC 95%)	18,6 (12,7, 27,6)	15,5 (11,1, 29,5)	12,3 (6,9, 14,5)
IC=Intervalo de confiança; RC=resposta completa; RP=resposta parcial; DE=doença estável; DCR=Taxa de controle da doença (RC+RP+DE+Não-RC/Não-PD); HR=razão de risco; TRO=taxa de resposta objetiva (RC+RP); RP e RC são confirmadas por avaliações repetidas realizadas no mínimo 4 semanas após o primeiro cumprimento dos critérios de resposta. ^a Mediana (tempo até o evento) e seus ICs de 95% são gerados pela estimativa de KM com o método de Brookmeyer & Crowley ^b Probabilidade de sobrevida (obtida a partir das estimativas de sobrevida de KM, fórmula de Greenwood usada para ICs)			

^c Tanto o teste de log-rank quanto o modelo de PH de Cox são estratificados pelo estágio de AJCC de IVRS e status de desempenho de ECOG
^d IC estimado de 95% é obtido usando o método exato de Clopper-Pearson
*valor de p nominal

Figura 1 Estudo CMEK162B2301: gráfico de Kaplan-Meier da SLP por BIRC (data de corte: 31 de março de 2023)

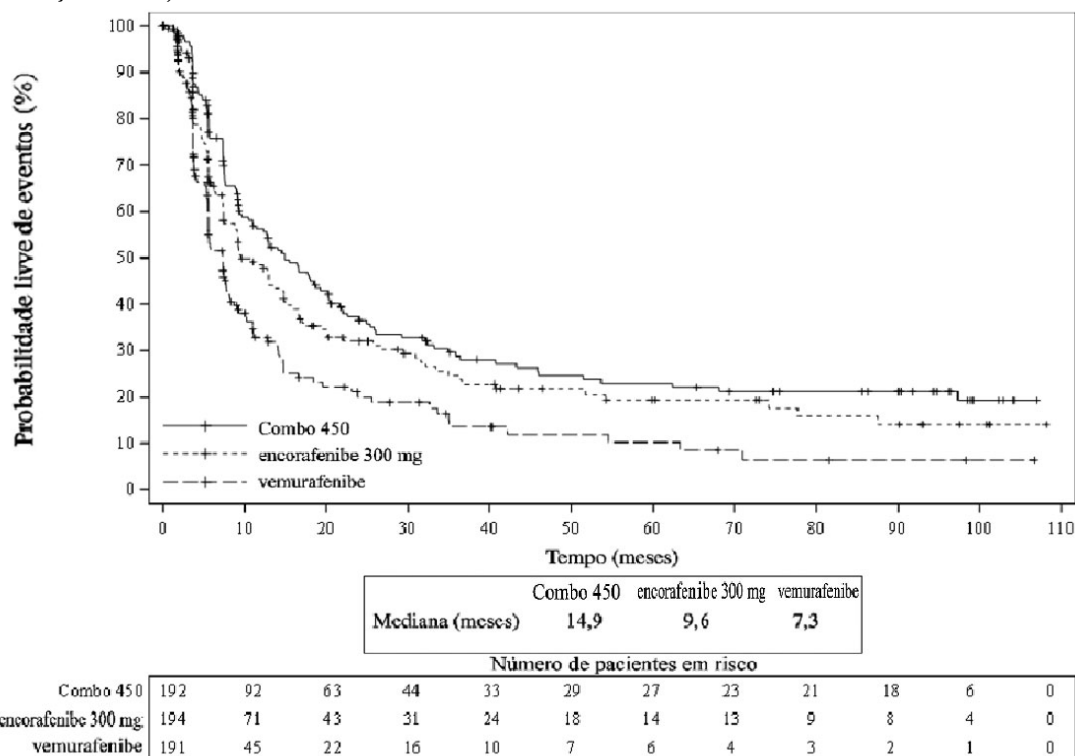
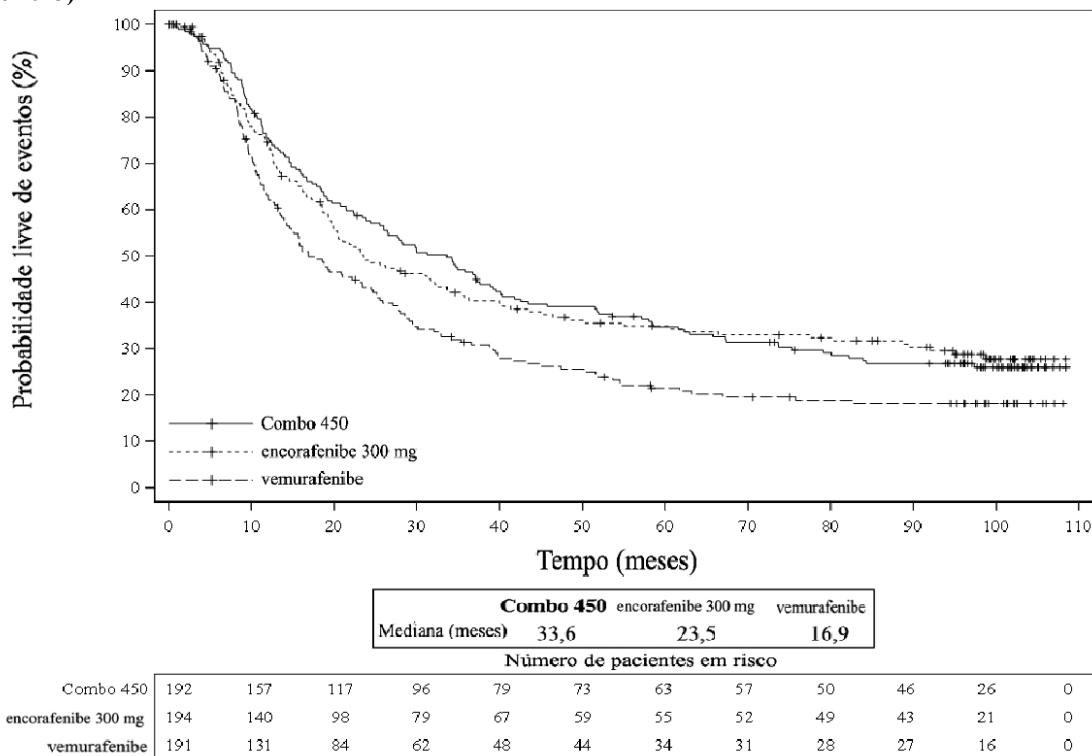


Figura 2 **Estudo CMEK162B2301: gráfico de Kaplan-Meier de SG (data de corte: 31 de março de 2023)**



Eletrofisiologia Cardíaca

Na análise de segurança de estudos agrupados de encorafenibe 450 mg uma vez ao dia em combinação com 45 mg de binimetinibe duas vezes ao dia (Combo 450), a incidência de novo prolongamento de QTc > 500 ms foi de 0,7% (2/268), enquanto no grupo encorafenibe com agente único foi de 2,5% (5/203). O prolongamento de QTc > 60ms comparado aos valores do pré-tratamento foi observado em 4,9% (13/268) dos pacientes no grupo encorafenibe mais binimetinibe e em 3,4% (7/204) no grupo encorafenibe como agente único (vide item 3. Características Farmacológicas da bula do Braftovi®).

Câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) metastático positivo para mutação BRAF V600E (PHAROS)

Mektovi® em combinação com encorafenibe foi avaliado em um estudo aberto, multicêntrico, de braço único em pacientes com CPNPC positivo para mutação BRAF V600E “(PHAROS; NCT #03915951). Os pacientes deveriam ter CPNPC metastático confirmado histologicamente com uma mutação BRAF V600E, idade igual ou superior a 18 anos, status de desempenho ECOG de 0 ou 1 e doença mensurável. Os pacientes devem ter recebido 0 ou 1 linha prévia de terapia sistêmica no cenário metastático. O uso prévio de inibidores de BRAF ou inibidores de MEK não foi permitido. A medida do resultado primário de eficácia foi a taxa de resposta objetiva (TRO) e um resultado secundário chave de eficácia foi a duração da resposta (DDR). Ambos estavam de acordo com RECIST v1.1, conforme avaliado por um Comitê de Revisão Independente (IRC).

Um total de 98 pacientes foi incluído e tratado com Mektovi® em combinação com encorafenibe, 59 pacientes não foram tratados anteriormente. A idade mediana foi de 70 anos (47 a 86 anos), 53% eram mulheres, 88% eram caucasianos, 13% eram fumantes, 57% eram ex-fumantes e 73% tinham um status de desempenho ECOG basal de 1,24. Todos os pacientes tinham doença metastática dos quais 8% tinham metástases cerebrais no início do estudo e 97% tinham adenocarcinoma.

Os resultados de eficácia para pacientes com CPNPC metastático positivo para mutação BRAF V600E estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3: Resultados de Eficácia para PHAROS

Parâmetros de eficácia	Mektovi [®] com encorafenibe	
	Sem Tratamento Prévio (N = 59)	Tratados Anteriormente (N = 39)
Taxa de resposta objetiva (por Revisão Central Independente)		
TRO (IC de 95%)	75% (62, 85)	46% (30, 62)
Resposta completa	15%	10%
Resposta parcial	59%	36%
Duração da resposta	N = 44	N = 18
DDR mediana, meses (IC de 95%)	NE (23,1, NE)	16,7 (7,4, NE)
% com DDR ≥6 meses	75%	67%
% com DDR ≥9 meses	70%	56%
% com DDR ≥12 meses	59%	33%

IC = intervalo de confiança; DDR = duração da resposta; N = número de pacientes; NE = não estimável; TRO = taxa de resposta objetiva

Referências bibliográficas:

1. Drummer R, Ascierto P, Gojas H, et al. Encorafenib plus binimetinib *versus* vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30142-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6).
2. Drummer R, Ascierto P, Gojas H, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib *versus* vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30497-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30497-2).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antineoplásico, inibidor de proteína quinase, código ATC: L01XE41.

Mecanismo de ação

O binimetinibe é um inibidor reversível de atividade de quinase, não competitivo de ATP, da quinase regulada por sinal extracelular ativada por mitógeno 1 (MEK1) e MEK2. No sistema isento de célula, o binimetinibe inibe a MEK1 e MEK2 com a metade da concentração inibitória máxima (IC50) em 12-46 nM. As proteínas MEK são reguladoras acima da via da quinase relacionada ao sinal extracelular (ERK), que promove a proliferação celular. No melanoma e em outros cânceres, esta via é frequentemente ativada por formas mutadas de BRAF que ativam a MEK. O binimetinibe inibe a ativação da MEK pelo BRAF e inibe a atividade da MEK quinase. O binimetinibe inibe o crescimento de linhas celulares de melanoma com mutação BRAF V600 e demonstra efeitos antitumorais em modelos animais do melanoma com mutação BRAF V600.

Em um modelo de xenoinxerto derivado de paciente com CPNPC positivo para mutação BRAF V600E em camundongos, a coadministração de encorafenibe e binimetinibe resultou em maior atividade antitumoral, em comparação ao tratamento com qualquer um dos medicamentos isoladamente, no que diz respeito à inibição do crescimento tumoral, bem como ao retardo do crescimento tumoral após a interrupção da dosagem.

Combinação com encorafenibe

O binimetinibe e o encorafenibe (um inibidor de BRAF, vide item 3. Características Farmacológicas da bula do Braftovi[®]) inibem a via MAPK, resultando em uma atividade antitumoral maior.

Adicionalmente, a combinação entre encorafenibe e binimetinibe preveniu o aparecimento de resistência *in vivo* nos xenoinxertos de melanoma humano com mutação BRAF V600E.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do binimetinibe foi estudada em indivíduos saudáveis e em pacientes com tumores sólidos e melanoma cutâneo avançado e irrecorrível ou metastático. Após repetir a administração duas vezes ao dia concomitante com o encorafenibe, as condições de estado estacionário do binimetinibe foram alcançadas em 15 dias, sem acúmulo importante. A média (CV%) de C_{max ss} foi de 654 ng/mL (34,7%) e a média ASCss foi de



2,35 µg/mL (28,0%) em combinação com o encorafenibe, conforme estimado pela modelagem PK da população. A farmacocinética do binimetinibe demonstrou ser aproximadamente linear na dose.

Absorção

Após a administração oral, o binimetinibe é rapidamente absorvido com uma mediana de T_{max} de 1,5 horas. Após uma dose oral única de 45 mg [14C] de binimetinibe em indivíduos saudáveis, no mínimo 50% da dose foi absorvida. A administração de uma dose única de 45 mg de binimetinibe com refeições altamente calóricas e com alto índice de gordura diminuíram a concentração máxima de binimetinibe (C_{max}) para 17%, enquanto a área sob a curva (ASC) de tempo de concentração permaneceu inalterada. O Estudo de interação com o medicamento em indivíduos saudáveis indica que a exposição de binimetinibe não é alterada na presença de um agente que altera o pH gástrico (rabeprazol).

Distribuição

O binimetinibe se liga a 97,2% das proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. O binimetinibe é mais distribuído no plasma do que no sangue. Em humanos, a relação plasma-sangue é de 0,718. Após uma dose oral única de 45 mg [14C] de binimetinibe em indivíduos saudáveis, o volume aparente de distribuição (V_z/F) do binimetinibe é de 374 L.

Biotransformação

Após uma dose oral única de 45 mg [14C] de binimetinibe em indivíduos saudáveis, as vias de biotransformação primária do binimetinibe observadas em humanos incluem glucuronidação, N-desalquilação, hidrólise amida e perda do etanodiol da cadeia lateral. A contribuição máxima da glucuronidação direta para o clearance de binimetinibe foi estimada em 61,2%. Após uma dose oral única de 45 mg [14C] de binimetinibe em indivíduos saudáveis, aproximadamente 60% da ASC da radioatividade circulante no plasma foi atribuída ao binimetinibe. *In vitro*, a CYP1A2 e CYP2C19 catalisam a formação do metabólito ativo, o qual representa menos de 20% da exposição do binimetinibe clinicamente.

Eliminação

Após uma dose oral única de 45 mg [14C] de binimetinibe em indivíduos saudáveis, uma média de 62,3% da radioatividade foi eliminada nas fezes enquanto 31,4% foi eliminada na urina. Nesta última, 6,5% da radioatividade foi excretada como binimetinibe. A média (CV%) de clearance aparente (CL/F) do binimetinibe foi de 28,2 L/h (17,5%). A mediana (intervalo) da meia-vida terminal do binimetinibe ($T_{1/2}$) foi de 8,66h (8,10 a 13,6h).

Interações medicamentosas

Efeitos dos indutores ou inibidores de UGT1A1 sobre o binimetinibe

O binimetinibe é metabolizado principalmente através da glucuronidação mediada por UGT1A1. Na sub-análise do estudo clínico, no entanto, não foi observada uma relação aparente entre a exposição ao binimetinibe e o estado de mutação do UGT1A1. Além disso, simulações para investigar o efeito de 400 mg de atazanavir (inibidor de UGT1A1) na exposição de 45 mg de binimetinibe previram C_{max} de binimetinibe semelhante na presença ou ausência de atazanavir. Portanto, a extensão das interações medicamentosas mediadas pelo UGT1A1 é mínima e improvável clinicamente relevante; entretanto, como isso não foi avaliado em um estudo clínico formal, os indutores ou inibidores de UGT1A1 devem ser administrados com cautela.

Efeito de enzimas CYP sobre o binimetinibe

In vitro, a CYP1A2 e a CYP2C19 catalisam a formação do metabólito ativo AR00426032 (M3) através da N-desmetilação oxidativa.

Efeito do binimetinibe sobre os substratos da CYP

O binimetinibe é um inibidor reversível fraco de CYP1A2 e CYP2C9.

Efeito dos transportadores sobre o binimetinibe

Experiências *in vitro* indicam que o binimetinibe é um substrato da glicoproteína P (P-gp) e da proteína de resistência do tumor de mama (BCRP). É improvável que a inibição da P-gp ou da BCRP resulte em um aumento clinicamente importante nas concentrações de binimetinibe, uma vez que este exibe permeabilidade passiva moderada a alta.



Efeito do binimetinibe sobre os transportadores

O binimetinibe é um inibidor fraco de OAT3. Não é esperada qualquer interação medicamentosa clinicamente significativa causada pelo binimetinibe sobre outros transportadores.

O binimetinibe é metabolizado pelas UGTs e CYP1A2 e é um substrato da P-gp. Indutores específicos dessas enzimas não foram estudados e podem resultar em perda de eficácia.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia do binimetinibe ainda não foram estabelecidas em crianças e adolescentes. Não há dados disponíveis.

Idade, peso corporal

Baseado em uma análise farmacocinética populacional, a idade ou peso corporal não têm um efeito clinicamente importante na exposição sistêmica do binimetinibe em adultos.

Gênero

Com base em uma análise farmacocinética populacional, a farmacocinética de binimetinibe foi semelhante em homens quando comparado com mulheres.

Raça

Não existem dados suficientes para avaliar potenciais diferenças na exposição do binimetinibe por raça ou etnia.

Insuficiência hepática

Como o binimetinibe é principalmente metabolizado e eliminado por via hepática, os pacientes com insuficiência hepática moderada a grave podem ter uma exposição aumentada. Os resultados de um estudo clínico dedicado com binimetinibe indicam apenas exposições semelhantes em pacientes com insuficiência leve (*Child-Pugh* classe A) e indivíduos com função hepática normal. Observou-se um aumento de duas vezes na exposição total ao binimetinibe (ASC) em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh* classe B) e grave (*Child-Pugh* classe C) (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Este aumento vai para três vezes, tanto na insuficiência hepática moderada como na grave, quando se considera a exposição ao binimetinibe não ligado (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Síndrome de Gilbert

O binimetinibe não foi avaliado em pacientes com doença de Gilbert. A principal via de transformação hepática do binimetinibe é a glucuronidação, a decisão pelo tratamento deve ser tomada pelo médico levando em conta o risco benefício individual.

Insuficiência renal

O binimetinibe sofre mínima eliminação renal. Os resultados de um estudo clínico dedicado mostraram que pacientes com insuficiência renal grave ($eGFR \leq 29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) tiveram um aumento de 29% na exposição (ASC_{inf}), um aumento de 21% na C_{max} e uma diminuição de 22% na CL/F em comparação com a correspondência de indivíduos saudáveis. Estas diferenças estiveram dentro da variabilidade observada para estes parâmetros em ambas as coortes deste estudo (25% - 49%) e da variabilidade anteriormente observada em estudos clínicos de pacientes, sendo que estas diferenças não são clinicamente relevantes.

Os efeitos da insuficiência renal na farmacocinética do binimetinibe em combinação com o encorafenibe não foram avaliados clinicamente.

Dados de segurança pré-clínica

A administração oral repetida de binimetinibe em ratos por até seis meses foi associada à mineralização de tecido mole, lesões da mucosa gástrica e alterações patológicas reversíveis mínimas a leves em 7 a 12,5 vezes as exposições terapêuticas em humanos. Em um estudo de irritação gástrica em ratos, observou-se um aumento na incidência de lesões mucosas superficiais e de úlceras hemorrágicas. Em macacos cynomolgus, a administração oral de binimetinibe foi associada à intolerância gastrointestinal, alterações moderadas da



patologia clínica, hiperplasia da medula óssea e achados microscópicos de inflamação gastrointestinal, reversíveis nas doses mais baixas que estavam abaixo das exposições terapêuticas humanas.

O potencial carcinogênico do binimetinibe não foi avaliado. Os estudos de genotoxicidade padrão com binimetinibe foram negativos.

Os potenciais efeitos embrio-fetais do binimetinibe foram avaliados em ratos e coelhos. Em ratos, observou-se ganho de peso corporal gestacional e peso corporal fetal menores e um número reduzido de esternos fetais ossificados. Nenhum efeito foi observado em 14 vezes a exposição terapêutica humana.

Em coelhos, foram observados mortalidade, sinais físicos maternos de toxicidade, menor peso corporal gestacional e aborto. O número de fetos viáveis e os pesos corporais fetais foram reduzidos e a perda pós-implante e as reabsorções aumentaram. Um aumento na incidência de defeitos do septo ventricular fetal e alterações no tronco pulmonar foram observados nas doses mais altas. Nenhum efeito foi observado em 3 vezes a exposição terapêutica humana.

Os estudos de fertilidade não foram realizados com o binimetinibe. Em estudos de toxicidade de dose repetida, não foi levantada qualquer preocupação em termos de fertilidade do exame patológico dos órgãos reprodutivos em ratos e macacos.

O binimetinibe tem potencial fototóxico *in vitro*.

Um risco mínimo de fotossensibilização foi demonstrado *in vivo* em uma dose oral, proporcionando uma exposição 3,8 vezes superior à obtida com a dose recomendada em humanos. Estes dados indicam que existe um risco mínimo de fototoxicidade com binimetinibe em doses terapêuticas em pacientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados no item I – Composição.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O binimetinibe deve ser administrado em combinação com o encorafenibe. Para informações adicionais sobre as advertências e precauções associadas ao tratamento com encorafenibe, vide item 5. Advertências e Precauções da bula do Braftovi®.

Teste de mutação BRAF

Antes da administração de binimetinibe em combinação com o encorafenibe, os pacientes devem ter a mutação BRAF V600 confirmada por um teste validado. A eficácia e segurança do encorafenibe foram estabelecidas apenas em pacientes com tumores que expressam mutações BRAF V600E e V600K. O binimetinibe em combinação com o encorafenibe não deve ser utilizado em pacientes com melanoma maligno BRAF tipo selvagem.

O binimetinibe em combinação com encorafenibe em pacientes que progrediram com um inibidor BRAF

Os dados de eficácia da combinação de encorafenibe e binimetinibe em pacientes que progrediram após a utilização prévia de inibidor de BRAF para o tratamento de melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF V600 são limitados. Esses dados mostram que a eficácia da combinação é menor nestes pacientes.

O binimetinibe em combinação com encorafenibe em pacientes com metástases cerebrais

Os dados de eficácia da combinação de binimetinibe e encorafenibe em pacientes com um melanoma com mutação BRAF V600 que tenha metastizado para o cérebro são limitados. (vide item 2. Resultados de Eficácia).



Disfunção ventricular esquerda (DVE)

A DVE definida como reduções sintomáticas ou assintomáticas na fração de ejeção pode ocorrer quando o binimetinibe é administrado.

Recomenda-se que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) seja avaliada por ecocardiograma ou ventriculografia de radionuclídeos (MUGA) antes do início do binimetinibe, um mês após o início e depois trimestralmente, aproximadamente, ou com mais frequência, conforme indicação clínica durante o tratamento. A ocorrência de decréscimo na FEVE pode ser gerenciada com a interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

A segurança do binimetinibe em combinação com o encorafenibe não foi estabelecida em pacientes com uma FEVE basal abaixo de 50% ou abaixo dos limites institucionais inferiores do normal. Portanto, nesses pacientes, o binimetinibe deve ser utilizado com cautela e para qualquer disfunção ventricular esquerda sintomática.

FEVE grau 3-4 ou decréscimo absoluto da FEVE basal $\geq 10\%$, o binimetinibe deve ser descontinuado e a FEVE deve ser avaliada a cada 2 semanas até a recuperação.

Hemorragia

Hemorragias, incluindo os principais eventos hemorrágicos, podem ocorrer quando o binimetinibe é administrado (vide item 9. Reações Adversas). O risco de hemorragia pode aumentar com o uso concomitante de anticoagulante e terapia antiplaquetária. A ocorrência de eventos hemorrágicos grau ≥ 3 deve ser controlada com interrupção da dose, redução ou descontinuação do tratamento (vide Tabela 5 no item 8. Posologia e Modo de Usar) e conforme clinicamente indicado.

Toxicidades oculares

As toxicidades oculares, incluindo descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEPR) ou oclusão da veia central da retina (OVR), podem ocorrer quando o binimetinibe é administrado. Uveíte, incluindo iridociclite e irite tem sido reportada em pacientes tratados com binimetinibe em combinação com encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas).

O binimetinibe não é recomendado em pacientes com histórico de OVR. A segurança do binimetinibe não foi estabelecida em pacientes com fatores de risco para OVR, incluindo glaucoma não controlado, hipertensão ocular, diabetes mellitus não controlado ou histórico de síndrome da hiperviscosidade ou hipercoagulabilidade. Portanto, o binimetinibe deve ser usado com cautela nesses pacientes.

Os pacientes devem ser avaliados em cada consulta em busca de sintomas de distúrbios visuais novos ou agravados. Se forem identificados sintomas de perturbações visuais novas ou agravadas, incluindo visão central diminuída, visão turva ou perda de visão, recomenda-se um exame oftalmológico imediato. A ocorrência de DEPR sintomático pode ser controlada com interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (vide Tabela 4 no item 8. Posologia e Modo de Usar).

O binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado na ocorrência de OVR (vide Tabela 4 no item 8. Posologia e Modo de Usar).

Se, durante o tratamento, o paciente desenvolver uveíte, vide item 8. Posologia e Modo de Usar da bula do Braftovi® para orientação.

Elevação de CK e rabdomiólise

Elevações assintomáticas de creatininoquinase (CK) são frequentemente observadas em pacientes tratados com binimetinibe (vide REAÇÕES ADVERSAS), e a rabdomiólise foi reportada incomumente. Deve ser dada atenção especial aos pacientes com condições neuromusculares associadas à elevação da CK e rabdomiólise.

Os níveis de CK e creatinina devem ser monitorados mensalmente durante os seis primeiros meses de tratamento e conforme indicado clinicamente. O paciente deve ser aconselhado a manter uma ingestão adequada de líquidos durante o tratamento. Dependendo da gravidade dos sintomas, grau de elevação da CK ou elevação da creatinina, a redução da dose, sua interrupção ou a descontinuação permanente do binimetinibe pode ser necessária (vide Tabela 4 no item 8. Posologia e Modo de Usar).

Hipertensão



Hipertensão, ou agravamento da hipertensão pré-existente, pode ocorrer com o uso do binimetinibe. A pressão arterial deve ser aferida no início e monitorada durante o tratamento, com controle da hipertensão pela terapia padrão, conforme apropriado. No caso de hipertensão grave, a interrupção temporária do binimetinibe é recomendada até que seja controlada (vide Tabela 5 no item 8. Posologia e Modo de Usar).

Tromboembolismo venoso (TEV)

O TEV pode ocorrer quando o binimetinibe é administrado (vide item 9. Reações Adversas). O binimetinibe deve ser utilizado com precaução em pacientes com risco ou com história de TEV.

Se, durante o tratamento, o paciente desenvolver TEV ou embolia pulmonar, o binimetinibe deve ser administrado com interrupção da dose, redução ou descontinuação do tratamento (vide Tabela 4 no item 8. Posologia e Modo de Usar).

Pneumonia/doença pulmonar intersticial (DPI)

Pneumonia/DPI pode ocorrer com binimetinibe. O tratamento deve ser suspenso em pacientes com suspeita de pneumonia ou DPI, incluindo aqueles com sintomas pulmonares novos ou progressivos, ou achados como tosse, dispnéia, hipóxia, opacidades reticulares ou infiltrados pulmonares (vide Tabela 4 no item 8. Posologia e Modo de Usar). O binimetinibe deve ser descontinuado permanentemente em pacientes diagnosticados com pneumonia ou DPI relacionada ao tratamento.

Novos tumores primários

Novos tumores primários, cutâneos e não cutâneos, foram observados em pacientes tratados com inibidores de BRAF e podem ocorrer quando o binimetinibe é administrado em combinação com o encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas).

Tumores cutâneos

Tumores cutâneos, como o carcinoma cutâneo de células escamosas (cSCC), incluindo queratoacantoma, foram observados em pacientes tratados com binimetinibe quando usando em combinação com o encorafenibe.

Avaliações dermatológicas devem ser realizadas previamente ao início do tratamento com o binimetinibe em combinação com o encorafenibe, bimensalmente durante o tratamento e por até seis meses após a descontinuação da combinação. Lesões cutâneas suspeitas devem ser tratadas com excisão dermatológica e avaliação dermatopatológica. Os pacientes devem ser instruídos a informar imediatamente seus médicos caso novas lesões de pele se desenvolvam. O binimetinibe e o encorafenibe devem ser continuados sem qualquer modificação na dose.

Tumores não cutâneos

Com base em seu mecanismo de ação, o encorafenibe pode promover tumores associados à ativação de RAS por meio de mutações ou outros mecanismos. Os pacientes que recebem binimetinibe em combinação com encorafenibe devem ser submetidos a um exame de cabeça e pescoço, tomografia computadorizada (TC) de tórax/abdome, exames anais e pélvicos (para mulheres) e contagem completa de células sanguíneas previamente ao início, durante e ao final do tratamento, conforme clinicamente apropriado.

Deve-se considerar descontinuar permanentemente o binimetinibe e o encorafenibe em pacientes que desenvolvam tumores não cutâneos positivos para a mutação RAS. Os benefícios e riscos devem ser cuidadosamente considerados antes da administração de binimetinibe e encorafenibe para pacientes com um câncer prévio ou concomitante associado à mutação RAS.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

A ocorrência de SLT, que pode ser fatal, tem sido associada à utilização de binimetinibe em associação com encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas). Os fatores de risco para SLT incluem elevada carga tumoral, insuficiência renal crônica pré-existente, oligúria, desidratação, hipotensão e urina ácida. Estes pacientes devem ser monitorados de perto e tratados imediatamente conforme indicado clinicamente e a hidratação profilática deve ser considerada.

Anormalidades laboratoriais hepáticas



Anormalidades laboratoriais hepáticas, incluindo elevações de AST e ALT, podem ocorrer com o binimetinibe (vide item 9. Reações Adversas). Anomalias laboratoriais hepáticas devem ser tratadas com interrupção da dose, redução ou descontinuação do tratamento (vide Tabela 4 no item 8. Posologia e Modo de Usar).

Este medicamento pode causar anormalidades laboratoriais hepáticas. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática, previamente ao início do binimetinibe e encorafenibe e, pelo menos, mensalmente durante os seis primeiros meses de tratamento, depois conforme clinicamente indicado.

Insuficiência hepática

O metabolismo hepático, principalmente através da glucuronidação, é a principal via de eliminação do binimetinibe (vide item 3. Características Farmacológicas). Como o encorafenibe não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh B*) e grave (*Child-Pugh C*), a administração de binimetinibe não é recomendada nestes pacientes (vide item 8. Posologia e Modo de Usar e item 3. Características Farmacológicas).

Intolerância à lactose

Mektovi® contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g por comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Sensibilidade à luz solar

Apesar do risco de fototoxicidade ser mínimo com binimetinibe, é recomendado o uso de roupas adequadas para se proteger do sol e a aplicação de filtro solar antes de sair ao ar livre.

Mulheres em idade fértil/Contracepção em mulheres

As mulheres em idade fértil devem utilizar método de contracepção eficaz durante o tratamento com binimetinibe e, pelo menos, até um mês após a última dose.

Gravidez e Lactação

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do binimetinibe em gestantes. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item 2. Resultados de Eficácia). O binimetinibe não é recomendado durante a gestação e em mulheres em idade fértil que não utilizam método contraceptivo. Se o binimetinibe for utilizado durante a gestação ou se a paciente engravidar durante o tratamento, esta deve ser informada do potencial risco para o feto.

Mektovi® (binimetinibe) é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Lactação

É desconhecido se o binimetinibe ou os seus metabólitos são excretados no leite em humanos. Um risco para os recém-nascidos/bebê amamentados não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou da terapia com Mektovi®, ponderando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis a respeito do efeito do binimetinibe sobre a fertilidade em humanos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

O binimetinibe tem menor influência na capacidade de dirigir ou operar máquinas.



Foram relatados distúrbios visuais em alguns pacientes tratados com binimetinibe durante os estudos clínicos. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se sentirem distúrbios visuais ou qualquer reação adversa que possa afetar a sua habilidade para fazê-los (vide item 5. Advertências e Precauções e item 9. Reações Adversas).

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre o binimetinibe

O binimetinibe é metabolizado, principalmente, através da glucuronidação mediada pelo UGT1A1. É improvável que a extensão das interações medicamentosas mediadas pelo UGT1A1 seja clinicamente relevante (vide item 3. Características Farmacológicas), entretanto, como isso não foi avaliado em um estudo clínico formal, os indutores de UGT1A1 (como rifampicina e fenobarbital) e inibidores (como indinavir, atazanavir, sorafenibe) devem ser administrados com cautela.

Enquanto o encorafenibe é um inibidor reversível relativamente potente de UGT1A1, não foram observadas diferenças clínicas na exposição ao binimetinibe quando este é coadministrado com o encorafenibe (vide item 3. Características Farmacológicas).

Os indutores de enzimas CYP1A2 (tais como carbamazepina e rifampicina) e indutores do transporte de Pgp (como a erva de São João ou a fenitoína) podem diminuir a exposição ao binimetinibe, o que poderia resultar em uma diminuição da eficácia.

Efeitos do binimetinibe sobre outros medicamentos

O binimetinibe é um indutor potencial de CYP1A2 e deve-se ter precaução quando este é utilizado com substratos sensíveis (como a duloxetina ou a teofilina).

O binimetinibe é um inibidor fraco de OAT3 e deve-se ter precaução quando este é utilizado com substratos sensíveis (como a pravastatina ou o ciprofloxacino).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mektovi® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da umidade.

Este medicamento tem o prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas

Comprimido revestido (comprimido). Coloração amarelo/amarelo escuro, são biconvexos não partido, aproximadamente 12 mm de comprimento e 5 mm de largura, com formato oval com gravação “A” em um dos lados e “15” do outro lado.

Blister de PVC/ PVDC/alumínio contendo 12 comprimidos. Cada embalagem contém 84 comprimidos.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Mektovi® é indicado para uso oral.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água. O Mektovi® pode ser ingerido com ou sem alimentos.

O tratamento com binimetinibe em combinação com encorafenibe deve ser iniciado e supervisionado sob a responsabilidade de um médico com experiência no uso de medicamentos antineoplásicos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia



A dose recomendada de Mektovi® é de 45 mg (três comprimidos de 15 mg) duas vezes ao dia, correspondendo a uma dose diária de 90 mg, a cada 12 horas, aproximadamente.

Ajustes de dose

O gerenciamento de reações adversas pode requerer redução da dose, interrupção temporária ou descontinuação do tratamento (vide Tabela 4 e 5).

Nos pacientes que recebem 45 mg de binimetinibe duas vezes ao dia, a dose reduzida recomendada de binimetinibe é de 30 mg duas vezes ao dia. A redução da dose abaixo de 30 mg duas vezes ao dia não é recomendada. A terapia deve ser descontinuada caso o paciente não seja capaz de tolerar 30 mg via oral duas vezes ao dia.

Se a reação adversa que resultou na redução da dose estiver sob controle eficaz, pode-se considerar o aumento da dose para 45 mg duas vezes ao dia. A dose de reforço para 45 mg duas vezes ao dia não é recomendada se a redução da dose for devida a disfunção ventricular esquerda (DVE) ou a qualquer toxicidade grau 4.

Recomendações de ajuste de dose em caso de reações adversas são apresentadas abaixo e nas Tabelas 4 e 5.

Se ocorrerem toxicidades relacionadas com o tratamento quando o binimetinibe é utilizado em combinação com o encorafenibe, então ambos os tratamentos devem ser simultaneamente reduzidos, interrompidos ou descontinuados. Exceções em que as reduções de dose são necessárias apenas para o encorafenibe (reações adversas principalmente relacionadas ao encorafenibe) são: síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), uveíte, incluindo irite e iridociclite, e prolongamento do intervalo QTc.

Se uma dessas toxicidades ocorrer, vide item 8. Posologia e Modo de Usar da bula do Braftovi® para instruções de alteração da dose para o encorafenibe.

Se o binimetinibe for temporariamente interrompido, o encorafenibe deve ser reduzido para 300 mg uma vez ao dia durante o período de interrupção da dose de binimetinibe (vide Tabelas 4 e 5), pois o encorafenibe não é bem tolerado na dose de 450 mg como agente único. Se o binimetinibe for permanentemente descontinuado, o encorafenibe deve ser descontinuado.

Se o encorafenibe for temporariamente interrompido (vide item 8. Posologia e Modo de Usar da bula do Braftovi®), o binimetinibe deve ser interrompido. Se o encorafenibe for permanentemente descontinuado, então o binimetinibe deve ser descontinuado.

Para informação sobre a posologia e as modificações posológicas recomendadas do encorafenibe, vide item 8. Posologia e Modo de Usar da bula do Braftovi®.

Tabela 4: Alterações de dose recomendadas para o binimetinibe (usado em combinação com o encorafenibe) para reações adversas selecionadas

Gravidade da reação adversa ^a	binimetinibe
Reações cutâneas	
• Grau 2	O binimetinibe deve ser mantido. Se a erupção cutânea piorar ou não evoluir dentro de duas semanas com o tratamento, o binimetinibe deve ser suspenso até o grau 0 ou 1 e, em seguida, retomado com a mesma dose, se for primeira ocorrência, ou retomado com dose reduzida se grau 2 recorrente.
• Grau 3	O binimetinibe deve ser suspenso até a evolução para grau 0 ou 1 e retomado com a mesma dose, caso seja a primeira ocorrência, ou retomado com dose reduzida, se recorrente grau 3.
• Grau 4	O binimetinibe deve ser descontinuado permanentemente

Eventos oculares	
Descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEPR) sintomático (Grau 2 ou 3)	O binimetinibe deve ser suspenso por até duas semanas e a monitorização oftalmológica deve ser repetida, incluindo a avaliação da acuidade visual. - Se evoluir para grau 0 ou 1, o binimetinibe deve ser retomado com a mesma dose. - Se evoluir para grau 2, o binimetinibe deve ser retomado com uma dose menor. - Se não evoluir para grau 2, o binimetinibe deve ser descontinuado permanentemente.
DEPR sintomático (grau 4) associado à uma redução da acuidade visual (grau 4)	O binimetinibe deve ser descontinuado permanentemente
Oclusão venosa da retina (OVR)	O binimetinibe deve ser descontinuado permanentemente
Eventos cardíacos	
Assintomático ou fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) diminuída (grau 2), decréscimo absoluto da FEVE maior que 10 % do valor basal que está abaixo do limite normal inferior (LLN)	FEVE deve ser avaliada a cada 2 semanas. - Se assintomático: O binimetinibe deve ser suspenso por até 4 semanas. O binimetinibe deve ser retomado com uma dose reduzida se todos os seguintes estiverem presentes no prazo de 4 semanas: - FEVE está no LLN ou acima - O decréscimo absoluto do valor basal for de 10 % ou menos. - Se a FEVE não se recuperar no prazo de 4 semanas, o binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado.
Diminuição da FEVE grau 3 ou 4 ou disfunção ventricular esquerda (DVE) sintomática	O binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado. FEVE deve ser avaliada a cada 2 semanas até a recuperação.
Rabdomiólise/elevação da creatinofosfoquinase (CPK)	
Grau 3 (CPK > 5 - 10x limite superior da normalidade (LSN)) assintomático	A dose de binimetinibe deve ser mantida e deve-se assegurar que o paciente esteja adequadamente hidratado.
Grau 4 (CPK > 10x LSN) assintomático	O binimetinibe deve ser suspenso até a evolução para grau 0 ou 1. Deve-se assegurar que o paciente esteja adequadamente hidratado.
Grau 3 ou 4 (CPK > 5x LSN) com sintomas musculares ou comprometimento renal	O binimetinibe deve ser suspenso até a evolução para grau 0 ou 1. - Se solucionado dentro de 4 semanas, o binimetinibe deve ser retomado em uma dose reduzida, ou - Se não evoluir, o binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado.
Tromboembolismo venoso (TEV)	

Trombose venosa profunda (TVP) não complicada ou embolia pulmonar (EP) $\leq$ grau 3	O binimetinibe deve ser suspenso. - Se evoluir para grau 0 ou 1, o binimetinibe deve ser retomado em uma dose reduzida, ou - Se não evoluir, o binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado.
Embolia Pulmonar grau 4	O binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado.
Anormalidades laboratoriais hepáticas	
Grau 2 (aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) $>3x$ - $\leq 5x$ ao limite superior da normalidade (LSN))	O binimetinibe deve ser mantido. Se não evoluir dentro de 2 semanas, o binimetinibe deve ser suspenso até evoluir para grau 0 ou 1 ou para níveis basais e depois retomados na mesma dose.
Primeira ocorrência de grau 3 (AST ou ALT $>5x$ LSN e bilirrubina sanguínea $>2x$ LSN)	O binimetinibe deve ser suspenso por até 4 semanas. - Se evoluir para grau 0 ou 1 ou a níveis basais, deve ser retomado em uma dose reduzida. - Se não evoluir, o binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado.
Primeira ocorrência de grau 4 (AST ou ALT >20 LSN)	O binimetinibe deve ser suspenso por até 4 semanas - Se evoluir para grau 0 ou 1 ou para níveis basais, deve ser retomado em uma dose reduzida. - Se não evoluir, o binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado ou - O binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado.
Recorrência de grau 3 (AST ou ALT $>5x$ LSN e bilirrubina sanguínea $>2x$ LSN)	Deve ser considerado descontinuar permanentemente o binimetinibe.
Recorrência de grau 4 (AST ou ALT >20 LSN)	O binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado.
Doença pulmonar intersticial (DPI) / pneumonite	
Grau 2	O binimetinibe deve ser suspenso por até 4 semanas. - Se evoluir para Grau 0 ou 1, o binimetinibe deve ser retomado com dose reduzida, ou - Se não for resolvido no prazo de 4 semanas, o binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado.
Grau 3 ou Grau 4	O binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado.

^a Critério Comum de Terminologia para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (NCI CTCAE - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versão 4.03

Tabela 5: Alterações de dose recomendadas para o binimetinibe (usado em combinação com o encorafenibe) para outras reações adversas

Gravidade da reação adversa	binimetinibe
-----------------------------	--------------

- Reações adversas de grau 2 recorrentes ou intoleráveis - Primeira ocorrência de reações adversas de grau 3	O binimetinibe deve ser suspenso por até 4 semanas. - Se evoluir para grau 0 ou 1 ou a níveis basais, deve ser retomado em uma dose reduzida. - Se não evoluir o binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado.
Primeira ocorrência de reação adversa grau 4	O binimetinibe deve ser suspenso por até 4 semanas - Se evoluir para grau 0 ou 1 ou a níveis basais, deve ser retomado em uma dose reduzida, ou - Se não evoluir, o binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado. Ou o binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado.
Reações adversas recorrentes grau 3	Deve ser considerado para descontinuar permanentemente o binimetinibe.
Reações adversas recorrentes grau 4	O binimetinibe deve ser permanentemente descontinuado.

Duração do tratamento

O tratamento deve continuar até que o paciente não mais obtenha benefícios ou até o desenvolvimento de toxicidade inaceitável.

Doses perdidas

Caso uma dose de binimetinibe seja esquecida, a mesma não deverá ser ingerida caso seja em um período menor que 6 horas até o horário da ingestão da próxima dose.

Vômitos

Em caso de vômito após a ingestão do binimetinibe, o paciente não deve tomar uma dose adicional e deve tomar a próxima dose programada.

USO EM IDOSOS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos

Nenhum ajuste é necessário na posologia para pacientes com 65 anos ou mais (vide item 3. Características Farmacológicas).

População pediátrica

A segurança e eficácia do binimetinibe ainda não foram estabelecidas em crianças e adolescentes. Não há dados disponíveis.

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste é necessário na posologia para pacientes com insuficiência hepática leve (*Child-Pugh A*).

Como o encorafenibe não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh B*) ou grave (*Child-Pugh C*), a administração de binimetinibe não é recomendada nestes pacientes (vide item 8. Posologia e Modo de Usar da bula do Braftovi®).

Insuficiência renal

Nenhum ajuste é necessário na posologia para pacientes insuficiência renal (vide item 3. Características Farmacológicas).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança



A segurança do binimetinibe (45 mg via oral duas vezes ao dia) em combinação com o encorafenibe (450 mg via oral uma vez ao dia) (daqui em diante referido como Combo 450) foi avaliada em 274 pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600, com base em dois estudos Fase II (CMEK162X2110 e CLGX818X2109) e um estudo Fase III (CMEK162B2301, parte 1) (daqui em diante referido como população Combo 450 agrupada). Na dose recomendada (n=274), em pacientes com melanoma irressecável ou metastático, as reações adversas mais comuns (> 25 %) ocorridas em pacientes tratados com binimetinibe administrado com encorafenibe foram fadiga, náusea, diarreia, vômito, descolamento de retina, dor abdominal, artralgia, aumento do CPK sanguíneo e mialgia.

A segurança do encorafenibe (300 mg via oral uma vez ao dia) em combinação com o binimetinibe (45 mg via oral duas vezes ao dia) foi avaliada em 257 pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (daqui em diante referido como população Combo 300), com base no estudo Fase III (CMEK162B2301, parte 2). As reações adversas mais comuns (> 25 %) ocorridas em pacientes tratados com encorafenibe 300 mg administrado com binimetinibe foram fadiga, náusea e diarreia.

Tabela de reações adversas

As reações adversas estão listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos MedDRA e pela seguinte convenção de frequência: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raro ($< 1/10000$), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6: Reações adversas que ocorrem em pacientes que recebem binimetinibe em combinação com encorafenibe na dose recomendada (n=274)

Classe de Sistema de Órgãos	Reação adversa	Frequência (todos os graus)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Carcinoma cutâneo de células escamosas ^a	Comum
	Carcinoma basocelular*	Comum
	Papiloma cutâneo*	Comum
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Anemia	Muito comum
Distúrbios do sistema imune	Hipersensibilidade ^b	Comum
Distúrbios nutricionais e do metabolismo	Síndrome da lise tumoral	Desconhecida
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia periférica*	Muito comum
	Tontura*	Muito comum
	Dor de cabeça*	Muito comum
	Disgeusia	Comum
	Paresia facial ^c	Incomum

Distúrbios visuais	Deficiência visual*	Muito comum
	DEPR	Muito comum
	Uveíte	Comum
Distúrbios cardíacos	Disfunção ventricular esquerda ^d	Comum
Distúrbios vasculares	Hemorragia ^e	Muito comum
	Hipertensão*	Muito comum
	Tromboembolismo venoso ^f	Comum
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal*	Muito comum
	Diarreia*	Muito comum
	Vômito*	Muito comum
	Náusea	Muito comum
	Constipação	Muito comum
	Colite ^g	Comum
	Pancreatite*	Incomum
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Hiperqueratose*	Muito comum
	Erupção cutânea	Muito comum
	Pele seca*	Muito comum
	Prurido*	Muito comum
	Alopecia*	Muito comum
	Fotossensibilidade*	Comum
	Dermatite acneiforme*	Comum
	Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (EPP)	Comum
	Eritema*	Comum
	Paniculite*	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia*	Muito comum
	Distúrbios musculares/ mialgia ^h	Muito comum
	Dorsalgia	Muito comum

	Dor nas extremidades	Muito comum
	Rabdomiólise	Incomum
Distúrbio renal e urinário	Falência renal*	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Pirexia*	Muito comum
	Edema periférico ⁱ	Muito comum
	Fadiga	Muito comum
	Creatinofosfoquinase sérica aumentada	Muito comum
Investigações	Transaminase aumentada*	Muito comum
	Gama-glutamyl-transferase aumentada*	Muito comum
	Creatinina sanguínea aumentada*	Comum
	Fosfatase alcalina sérica aumentada	Comum
	Amilase aumentada	Comum
	Lipase aumentada	Comum

* termos compostos que incluíram mais de um termo preferencial

^a inclui queratoacantoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma epidermoide do lábio e carcinoma espinocelular da pele

^b inclui angioedema, hipersensibilidade a fármacos, hipersensibilidade, vasculite de hipersensibilidade e urticária

^c inclui distúrbios do nervo facial, paralisia facial, paresia facial

^d inclui disfunção ventricular esquerda, fração de ejeção diminuída, falha cardíaca e fração de ejeção anormal

^e inclui hemorragia em vários locais, incluindo hemorragia cerebral

^f inclui embolia pulmonar, trombose venosa profunda, embolia, tromboflebite, tromboflebite superficial e trombose

^g inclui colite, colite ulcerativa, enterocolite e proctite

^h inclui mialgia, fraqueza muscular, espasmo muscular, lesão muscular, miopatia, miosite

ⁱ inclui retenção de líquidos, edema periférico, edema localizado

Quando o encorafenibe foi utilizado em uma dose de 300 mg uma vez ao dia em combinação com o binimetinibe 45 mg duas vezes ao dia (Combo 300) no estudo CMEK162B2301 - parte 2, a categoria de frequência foi inferior comparada à população agrupada Combo 450 para as seguintes reações adversas: anemia, neuropatia periférica, hemorragia, hipertensão, prurido (comum); e colite, amilase aumentada e lipase aumentada (incomum).

Descrição de reações adversas selecionadas

Neoplasias cutâneas

O carcinoma cutâneo de células escamosas (cSCC) foi relatado quando o binimetinibe foi usado em combinação com o encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Braftovi[®]).

Eventos oculares

Na população agrupada Combo 450, DEPR foi relatado em 29,6% (81/274) dos pacientes. O DEPR foi grau 1 (assintomático) em 21,2% (58/274), grau 2 em 6,6% (18/274) e grau 3 em 1,8% (5/274) dos pacientes. A



maioria dos eventos foi relatada como retinopatia, descolamento de retina, líquido subretiniano, edema macular e coriorretinopatia e levaram a interrupções ou a modificações de dose em 4,7% (13/274) dos pacientes. O tempo mediano para o início do primeiro evento do DEPR (todos os graus) foi de 1,5 meses (variação de 0,03 a 17,5 meses).

A deficiência visual, incluindo visão turva e redução da acuidade visual, ocorreu em 21,5% (59/274) dos pacientes. A deficiência visual foi geralmente reversível.

A uveíte também foi relatada quando o binimetinibe foi utilizado em combinação com o encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Braftovi®).

No estudo CMEK162B2301 - parte 2, no braço do Combo 300, o DEPR foi observado em 12,5% (32/257) dos pacientes com 0,4% (1/257) de eventos grau 4.

Disfunção ventricular esquerda (DVE)

Na população agrupada Combo 450, a DVE foi relatada em 8,4% (23/274) dos pacientes. Eventos grau 3 ocorreram em 1,1% (3/274). A DVE levou à descontinuação do tratamento em 0,4% (1/274) e interrupções ou reduções de dose em 6,6% (18/274) dos pacientes.

O tempo mediano até a primeira ocorrência de DVE (qualquer grau) foi de 4,4 meses (variação de 0,03 a 21,3 meses) em pacientes que desenvolveram FEVE abaixo de 50%. O valor médio da FEVE caiu 5,9% na população agrupada Combo 450, de uma média de 63,9% no início para 58,1%. A DVE foi geralmente reversível após a redução ou interrupção da dose.

Hemorragia

Eventos hemorrágicos foram observados em 17,9% (49/274) dos pacientes na população agrupada Combo 450. A maioria dos eventos foi de grau 1 ou 2 (14,6%) e 3,3% foram de grau 3-4. Poucos pacientes necessitaram interromper a dose ou reduzi-la (0,7% ou 2/274). Os eventos hemorrágicos levaram à descontinuação do tratamento em 1,1% (3/274) dos pacientes. Os eventos hemorrágicos mais frequentes foram a hematúria em 3,3% (9/274), a hemorragia retal em 2,9% (98/274) e a hematoquezia em 2,9% (8/274) dos pacientes. Hemorragia de úlcera gástrica fatal, com falência de múltiplos órgãos como causa simultânea da morte, ocorreu em um paciente. Hemorragia cerebral foi relatada em 1,5% (4/274) dos pacientes, com desfecho fatal em 3. Todos os eventos ocorreram no cenário de metástases cerebrais novas ou progressivas.

No estudo CMEK162B2301 - parte 1, no braço do Combo 300, eventos hemorrágicos foram observados em 6,6% (17/257) dos pacientes, sendo grau 3-4 em 1,6% (4/257).

Hipertensão

Novos casos ou aumento da hipertensão pré-existente foram relatados em 11,7% (32/274) dos pacientes tratados com o Combo 450. Os eventos de hipertensão foram relatados como grau 3 em 5,5% (15/274) dos pacientes, incluindo crises hipertensivas (0,4% (1/274)). A hipertensão levou à interrupção ou ajuste da dose em 2,9% dos pacientes. As reações adversas hipertensivas necessitaram de terapia adicional em 8,0% (22/274) dos pacientes.

Tromboembolismo venoso

Em pacientes tratados com Combo 450, o TEV ocorreu em 4,7% (13/274) dos pacientes, incluindo 2,2% (6/274) que desenvolveram embolia pulmonar. Na população agrupada Combo 450, o TEV foi relatado como grau 1 ou 2 em 3,6% (10/274) dos pacientes e grau 3 ou 4 em 1,1% (3/274). O TEV levou à interrupção ou alteração da dose em 1,1% (3/274) dos pacientes e a terapia adicional em 4,7% (13/274) dos pacientes.

Pancreatite

A pancreatite foi relatada quando o binimetinibe foi utilizado em combinação com o encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Braftovi®).

Reações dermatológicas

Reações dermatológicas podem ocorrer quando binimetinibe é usado em combinação com encorafenibe.

Erupções cutâneas



Na população agrupada Combo 450, a erupção cutânea ocorreu em 19,7% (54/274) dos pacientes. A maior parte dos eventos foi leve, com eventos grau 3 ou 4 relatados em 0,7% (2/274) dos pacientes. A erupção cutânea levou à descontinuação do tratamento em 0,4% (1/274) e à interrupção ou alteração da dose em 1,1% (3/274) dos pacientes.

Dermatite acneiforme

Em pacientes tratados com Combo 450, a dermatite acneiforme ocorreu em 4,4% (12/274), sendo grau 1 e 2 e nenhum evento levou à descontinuação do tratamento. A alteração da dose foi relatada em 0,7% (2/274) dos pacientes.

Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (EPP)

A EPP pode ocorrer quando o binimetinibe é utilizado em combinação com o encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Braftovi®).

Fotossensibilidade

Na população agrupada Combo 450, a fotossensibilidade foi observada em 4,0% (11/274) dos pacientes. A maioria dos eventos foi grau 1-2, sendo grau 3 relatado em 0,4% (1/274) e nenhum evento levou à descontinuação. A interrupção ou ajuste da dose foi relatada em 0,4% (1/274) dos pacientes.

Paresia facial

A paresia facial foi relatada quando o binimetinibe foi utilizado em combinação com o encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Braftovi®).

Elevação de CK/ rabdomiólise

Na população agrupada Combo 450, a elevação de CK sanguínea, em sua maioria assintomática, foi relatada em 27,1% (74/274) dos pacientes. A incidência de reações adversas grau 3 ou 4 foi de 5,8% (16/274). O tempo mediano para o início do primeiro evento foi de 2,7 meses (variação: 0,5 a 17,5 meses).

A rabdomiólise foi relatada em 0,4% (1/274) dos pacientes tratados com encorafenibe em combinação com binimetinibe. Neste paciente, foi observada rabdomiólise concomitante à elevação de CK grau 4.

Disfunção renal

Elevação de creatinina sanguínea e falência renal ocorreram quando o binimetinibe foi utilizado em combinação com o encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Braftovi®).

Anormalidades laboratoriais hepáticas

As incidências de anormalidades laboratoriais hepáticas relatadas na população agrupada Combo 450 estão listadas abaixo:

- Transaminases aumentadas: 15,7% (43/274) no geral - grau 3-4: 5,5% (15/274)
- GGT aumentada: 14,6% (40/274) no geral - grau 3-4: 8,4% (23/274)

No estudo CMEK162B2301 - parte 2, no braço do Combo 300, a incidência de anormalidades laboratoriais hepáticas foi:

- Transaminases aumentadas: 13,2% (34/257) no geral - grau 3-4: 5,4% (14/257)
- GGT aumentada: 14,0% (36/257) no geral - grau 3-4: 4,7% (12/257)

Distúrbios gastrointestinais

Na população agrupada Combo 450, a diarreia foi observada em 38% (104/274) dos pacientes, sendo grau 3-4 em 3,3% (9/274). A diarreia levou à descontinuação da dose em 0,4% e à interrupção ou ajuste da dose em 4,4%. A constipação ocorreu em 24,1% (66/274) dos pacientes, sendo grau 1 ou 2. A dor abdominal foi relatada em 27,4% (75/274) dos pacientes, sendo grau 3 em 2,6% (7/274). A náusea ocorreu em 41,6% (114/274), com grau 3 ou 4 observada em 2,6% (7/274). Vômitos ocorreram em 28,1% (77/274) dos pacientes, com grau 3 ou 4 relatados em 2,2% (6/274).

No estudo CMEK162B2301 - parte 2, no braço do Combo 300, a náusea foi observada em 27,2% (70/257) dos pacientes, sendo grau 3 em 1,6% (4/257). Vômitos ocorreram em 15,2% (39/257) dos pacientes, com grau 3 relatados em 0,4% (1/257). Diarreia ocorreu em 28,4% (73/257), com grau 3 em 1,6% (4/257).

Os distúrbios gastrointestinais foram tipicamente tratados com terapia padrão.



Anemia

Na população agrupada Combo 450, a anemia foi relatada em 19,7% (54/274) dos pacientes; 4,7% (13/274) tiveram grau 3 ou 4. Nenhum paciente descontinuou o tratamento devido a anemia, em 1,5% (4/274) foi necessário a interrupção ou alteração da dose.

No estudo CMEK162B2301 - parte 2, no braço do Combo 300, a anemia foi observada em 9,7% (25/257) dos pacientes, com grau 3-4 relatado em 2,7% (7/257).

Dor de cabeça

Na população agrupada Combo 450, a dor de cabeça ocorreu em 21,5% (59/274) dos pacientes, incluindo grau 3 em 1,5% (4/274).

No estudo CMEK162B2301 - parte 2, no braço do Combo 300, a dor de cabeça foi relatada em 12,1% (31/257) dos pacientes, sendo grau 3 em 0,4% (1/257).

Fadiga

Na população agrupada Combo 450, a fadiga ocorreu em 43,8% (120/274) dos pacientes, incluindo grau 3 em 2,9% (8/274).

No estudo CMEK162B2301 - parte 2, no braço do Combo 300, a fadiga foi observada em 33,5% (86/257) dos pacientes, com eventos grau 3-4 em 1,6% (4/257).

Populações especiais

Idosos

Dentre os pacientes tratados com o Combo 450 (n=274), 194 (70,8%) tinham < 65 anos, 65 pacientes (23,7%) tinham 65-74 anos e 15 pacientes (5,5%) tinham idade > 75 anos. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e pacientes mais jovens. Pacientes com idade ≥ 65 anos não experimentaram reações adversas mais frequentes do que pacientes mais jovens. No pequeno grupo com idade ≥ 75 anos (n=15), os pacientes tinham maior probabilidade de apresentar eventos adversos graves e eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento.

Relato de suspeitas de reações adversas

Relatar suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite o acompanhamento contínuo do saldo de benefícios/riscos do medicamento. Os profissionais de saúde são solicitados a relatar quaisquer reações adversas suspeitas através do sistema nacional de notificação listado no Apêndice V.

CPNPC metastático positivo para BRAF V600E mutado

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Mektovi® (45 mg duas vezes ao dia) em combinação com encorafenibe (450 mg por via oral uma vez ao dia) foi avaliada em 98 pacientes com CPNPC metastático positivo para mutação BRAF V600E (PHAROS).

As reações adversas mais comuns ($\geq 25\%$) em pacientes que receberam Mektovi® em combinação com encorafenibe foram fadiga, náusea, diarreia, vômito, dor abdominal, anemia, deficiência visual, constipação, miopatia e erupção cutânea.

Resumo tabulado de reações adversas

As reações adversas estão listadas na Tabela 7 por classe de sistemas de órgãos do MedDRA e em ordem decrescente de gravidade médica ou importância clínica.

Tabela 7: Reações adversas relatadas em pacientes com CPNPC recebendo Mektovi® em combinação com encorafenibe no PHAROS

Classe de órgão do sistema	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)		Carcinoma de células escamosas da pele Papiloma cutâneo
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Anemia	
Distúrbio do sistema imune		Hipersensibilidade a medicamentos
Distúrbio do sistema nervoso	Tontura Dor de cabeça Neuropatia periférica	Paresia facial Disgeusia
Distúrbios visuais	Deficiência visual	Descolamento do epitélio pigmentar da retina (ou retinopatia serosa) Uveíte
Distúrbios cardíacos	Disfunção ventricular esquerda	
Distúrbios vasculares	Hemorragia	Hipertensão Tromboembolismo venoso
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia Vômito Dor abdominal Náusea Constipação	Pancreatite Colite
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea Alopecia Prurido Pele seca	Hiperqueratose Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar Dermatite acneiforme Eritema
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia Miopatia Dor nas costas Dor nas extremidades	
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Pirexia Fadiga Edema periférico	
Investigações	Transaminases aumentadas Aumento da creatina fosfoquinase no sangue Lipase aumentada Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Amilase aumentada

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A dose mais elevada de binimetinibe avaliada como agente único em estudos clínicos foi de 80 mg administrado por via oral duas vezes ao dia e esteve associada a toxicidade ocular (coriorretinopatia) e cutânea (dermatite acneiforme).

Não há tratamento específico para superdosagem. Caso isso ocorra, o paciente deve ter cuidados de suporte com o monitoramento adequado, conforme necessário.



Uma vez que o binimetinibe está fortemente ligado às proteínas plasmáticas, é provável que a hemodiálise seja ineficaz no tratamento da superdosagem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0484

Produzido por:
ALMAC Pharma Services Limited
Portadown, Craigavon – Reino Unido

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

MEKCOR_13

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/12/2025		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/12/2025		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		- RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC/PVC OPC X 84
28/11/2025	1541711254	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/11/2025	1541711254	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP / VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC/PVC OPC X 84
07/11/2024	1535559241	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/01/2024	0072604244	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	14/10/2024	- PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - INDICAÇÕES - RESULTADOS DE EFICÁCIA - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC/PVC OPC X 84
23/09/2024	1303468247	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/03/2024	0256066248	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	27/08/2024	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC/PVC OPC X 84
11/06/2024	0781401241	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/2024	0781401241	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP / VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC/PVC OPC X 84

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data do expediente	N°. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO - DIZERES LEGAIS		
19/04/2024	0507852249	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/04/2024	0507852249	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC/PVC OPC X 84
			25/10/2023	1163175239	RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação do prazo de validade do medicamento	08/04/2024	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC/PVC OPC X 84
01/03/2024	0255943245	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/03/2024	0255943245	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC/PVC OPC X 84
08/02/2023	0131536231	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/02/2023	0131536231	MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		DIZERES LEGAIS	VP / VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC/PVC OPC X 84
18/08/2022	4572609225	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/03/2022	0770668224	MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Operação Comercial)	04/07/2022	- REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VP / VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS PVDC/PVC OPC X 84