

Contenido	
ACTA No. 06 DE 2025 Segunda parte.....	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.1.1. Medicamentos de síntesis.....	3
3.1.1.1 MEKTOVI 15 MG TABLETAS RECUBIERTAS .....	3
3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS .....	23
3.6.1. NOVOLIN® R 100 UI/mL.....	23

## COMISIÓN REVISORA

### SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 06 DE 2025 Segunda parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 03, 04, 05, 06, 09, 10 Y 11 DE JUNIO DE 2025

### ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
  - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS
    - 3.1.1. Medicamentos de síntesis
  - 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

#### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Manuel José Martínez Orozco  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
Dr. José Gilberto Orozco Díaz  
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas  
Dr. José Julián López Gutiérrez  
Dr. Andrey Forero Espinosa  
Dra. Ana María Riaño Sanchez  
Dr. William Saza Londoño  
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez  
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco  
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:  
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

#### 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

2

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Segunda parte  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

N/A

### 3. TEMAS A TRATAR

#### 3.1.1. Medicamentos de síntesis

##### 3.1.1.1 MEKTOVI 15 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20228033  
Radicado : 20221094255 / 20231175327 / 20241016319  
Fecha : 25/01/2024  
Interesado : Pfizer S.A.S

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 15 mg de binimetinib.

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas.

#### **Indicaciones:**

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

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011729 emitido mediante Acta No.15 de 2022 numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221094255 / 20231175327 / 20241016319 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2023011729 emitido mediante Acta No. 15 de 2022 numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB para binimetinib. Tableta recubierta de 15 mg (Metroki®). El interesado solicita Evaluación farmacológica, declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, Inserto e ipp versión Versión LLD\_COL\_EU Pierre FabreSPC\_3Sep2021\_v1.0 allegado mediante Radicado 20221094255.

Como requerimiento la sala indico *“llama la atención que el estudio comparó una asociación de un inhibidor BRAF mutado (encorafenib) más un inhibidor MEK (binimetinib) contra un inhibidor BRAF mutado (vemurafenib), lo que no permite estimar el real beneficio del binimetinib frente a otros inhibidores MEK en uso como trametinib o cobimetinib, que tienen indicación en el mismo tipo de pacientes”*.

Para lo que el interesado responde *“la justificación de la elección de estos 2 comparadores fue la siguiente. En el momento de iniciarse el estudio, vemurafenib era el tratamiento de*

3

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Segunda parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*referencia para los pacientes con melanoma localmente avanzado irresecable o metastásico con mutación BRAF V600 en muchas regiones. En ese momento, vemurafenib también era una opción de tratamiento según las directrices de práctica clínica de la National Comprehensive Cancer Network (Coit et al, 2016) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (Dummer et al, 2010; Dummer et al, 2015). Encorafenib, el componente inhibidor de BRAF de Combo 450 (encorafenib 450 mg + binimetinib), se eligió como monoterapia, con el fin de evaluar la contribución (eficacia y seguridad) de binimetinib a la combinación.*

*No se incluyó un brazo de binimetinib como agente único, ya que la monoterapia con binimetinib a la dosis recomendada de fase 2 (RP2D) de 45 mg BID mostró una eficacia limitada (6% de ORR) en pacientes naïve a inhibidores de BRAF con melanoma metastásico mutante de BRAF en el estudio clínico CMEK162X2201: por lo tanto, dicho brazo de tratamiento no podía justificarse clínicamente y la contribución de binimetinib al doblete podía derivarse de los datos del estudio de agente único antes mencionado”*

El interesado también nos trae conceptos de asociaciones médicas en Colombia. También se le cuestiono al interesado para que justificara el carácter de nueva entidad química el cual nos contesta en el contexto de que *“las diferencias claves entre los diferentes inhibidores MEK Binimetinib, Trametinib y Cobimetinib es que sus mecanismos de acción y blancos farmacológicos son diferentes; Mientras que el binimetinib y el trametinib son inhibidores de las quinasas MEK 1 y MEK 2, las mitades activas en cada molécula son claramente diferentes. Otros atributos de cada molécula también definen perfiles de actividad farmacéutica, farmacocinética y farmacológica muy diferentes. Trametinib también difiere de binimetinib en mecanismo de acción (MoA) en como trametinib inhibe la activación de las quinasas MEK, así como la actividad de las formas fosforiladas de las quinasas”*

Dado a lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:** Cada tableta recubierta contiene 15 mg de binimetinib.

**Forma farmacéutica:** Tabletas recubiertas.

**Indicaciones:**

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

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

**Precauciones y advertencias:**

**Binimetinib se debe administrar en combinación con encorafenib. Prueba de la mutación del gen BRAF.**

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

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

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

**Binimetinib combinado con encorafenib en pacientes con metástasis cerebrales**

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

**Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)**

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

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

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

**Hemorragia**

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

### Toxicidad ocular

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

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

Los pacientes se deben someter a controles en cada consulta para detectar posibles trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes. Si se identifican síntomas de trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes, como disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión, se recomienda realizar rápidamente una exploración oftalmológica. Si se produce DEPR sintomático, se puede controlar con una reducción de la dosis, la interrupción o suspensión del tratamiento.

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

Si, durante el tratamiento, el paciente presenta uveítis, ver sección 4.2 del folleto de información al profesional de encorafenib para obtener indicaciones.

### Elevación de la CK y rabdomiólisis

Se han observado elevaciones asintomáticas de la CK en pacientes tratados con binimetinib, y se han notificado casos poco frecuentes de rabdomiólisis. Se deben extremar las precauciones en pacientes con trastornos neuromusculares asociados a una elevación de la CK y rabdomiólisis.

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

### Hipertensión



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

### **Tromboembolismo venoso (TEV)**

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

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

### **Neumonitis/Enfermedad pulmonar intersticial**

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

### **Nuevas neoplasias malignas primarias**

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

### **Neoplasias malignas cutáneas**

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

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

### **Neoplasias malignas no cutáneas**

**Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, encorafenib puede promover el desarrollo de neoplasias malignas relacionadas con la activación de los oncogenes RAS por**

mutación u otros mecanismos. Los pacientes que reciben binimetinib en combinación con encorafenib se deben someter a una exploración de cabeza y cuello, una tomografía computarizada (TC) de tórax/abdomen, exámenes anales, y pélvicos (en el caso de las mujeres) y hemograma completo, antes del inicio, durante y al final del tratamiento, cuando esté clínicamente indicado.

Se debe considerar la suspensión permanente del tratamiento con binimetinib y encorafenib en pacientes que desarrollen neoplasias malignas no cutáneas positivas para mutaciones de RAS. Se debe evaluar con precaución la relación beneficio-riesgo antes de administrar binimetinib en combinación con encorafenib a pacientes con un cáncer previo o simultáneo relacionado con una mutación de RAS.

#### Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

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

#### Insuficiencia hepática

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

#### Intolerancia a la lactosa

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

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad d mg dos veces al día por vía oral) combinado con encorafenib (450 mg una vez al día por vía oral) (en adelante, denominado Combo 450) se evaluó en 274 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600, en dos estudios de fase II (CMEK162X2110 y CLGX818X2109) y un estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 1) (en adelante, "población global con Combo 450"). A la dosis recomendada (n = 274) en pacientes con melanoma no resecable o metastásico, las reacciones adversas más



frecuentes (>25 %) en los pacientes tratados con binimetinib junto con encorafenib fueron: fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, desprendimiento de retina, dolor abdominal, artralgia, elevación de la CK en sangre y mialgia.

La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 257 pacientes con melanoma no reseccable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 300"), en el estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 2). Las reacciones adversas más frecuentes (>25%) en los pacientes tratados con encorafenib 300 mg administrado junto con binimetinib fueron fatiga, náuseas y diarrea.

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas clasificadas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y de acuerdo con su frecuencia, mediante la siguiente convención:

muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

**Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes que reciben binimetinib en combinación con encorafenib a la dosis recomendada (n = 274)**

Categoría de órgano o sistema	Reacción adversa	Frecuencia (todos los grados)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Carcinoma de células escamosas de la piel <sup>a</sup>	Frecuente
	Carcinoma basocelular <sup>a</sup>	Frecuente
	Papiloma de piel <sup>a</sup>	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad <sup>b</sup>	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica <sup>c</sup>	Muy Frecuente
	Mareos <sup>c</sup>	Muy Frecuente
	Cefalea <sup>c</sup>	Muy Frecuente
	Disgeusia	Frecuente
	Paresia facial <sup>e</sup>	Poco Frecuente
Trastornos oculares	Alteración visual <sup>c</sup>	Muy Frecuente
	DEPR <sup>c</sup>	Muy Frecuente
	Uveítis <sup>c</sup>	Frecuente
Trastornos cardíacos	Disfunción del ventrículo izquierdo <sup>d</sup>	Frecuente
Trastornos vasculares	Hemorragia <sup>e</sup>	Muy Frecuente
	Hipertensión <sup>c</sup>	Muy Frecuente
	Tromboembolismo venoso <sup>f</sup>	Frecuente

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal <sup>f</sup>	Muy Frecuente
	Diarrea <sup>g</sup>	Muy Frecuente
	Vómitos <sup>g</sup>	Muy Frecuente
	Náuseas	Muy Frecuente
	Estreñimiento	Muy Frecuente
	Colitis <sup>g</sup>	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Pancreatitis <sup>h</sup>	Poco Frecuente
	Hiperqueratosis <sup>h</sup>	Muy Frecuente
	Erupción <sup>h</sup>	Muy Frecuente
	Piel seca <sup>h</sup>	Muy Frecuente
	Prurito <sup>h</sup>	Muy Frecuente
	Alopecia <sup>h</sup>	Muy Frecuente
	Fotosensibilidad <sup>h</sup>	Frecuente
	Dermatitis acneiforme <sup>h</sup>	Frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)	Frecuente
	Eritema <sup>h</sup>	Frecuente
	Paniculitis <sup>h</sup>	Frecuente
<b>Trastornos</b>	Artralgia <sup>h</sup>	Muy Frecuente
	Trastornos musculares/mialgia <sup>h</sup>	Muy Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Pirexia <sup>h</sup>	Muy Frecuente
	Edema periférico <sup>i</sup>	Muy Frecuente
	Fatiga <sup>h</sup>	Muy Frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>	Creatinfosfoquinasa (CK) en sangre elevada	Muy Frecuente
	Transaminasas elevadas <sup>h</sup>	Muy Frecuente
	γ-glutamil transferasa elevadas <sup>h</sup>	Muy Frecuente
	Creatinina en sangre elevada <sup>h</sup>	Frecuente
	Fosfatasa alcalina (FA) en sangre elevada	Frecuente
	Amilasa elevada	Frecuente
Lipasa elevada	Frecuente	

\* términos compuestos que incluyen más de un término preferente

<sup>a</sup> incluye queratoacantoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma labial de células escamosas y carcinoma de células escamosas de la piel

<sup>b</sup> incluye angioedema, hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad y urticaria

<sup>c</sup> incluye trastorno del nervio facial, parálisis facial y paresia facial

<sup>d</sup> incluye disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección anómala

<sup>e</sup> incluye hemorragia en distintos órganos, como hemorragia cerebral

<sup>f</sup> incluye embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia, tromboflebitis, tromboflebitis superficial y trombosis

<sup>g</sup> incluye colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis y proctitis

<sup>h</sup> incluye mialgia, debilidad muscular, espasmo muscular, lesión traumática muscular, miopatía y miositis

<sup>i</sup> incluye retención de líquidos, edema periférico y edema localizado

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

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas Neoplasias malignas cutáneas

Se notificó CCEP cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib.

## Acontecimientos oculares

En la población global con Combo 450, se notificó DEPR en el 29,6 % (81/274) de los pacientes. DEPR de Grado 1 (asintomático) en el 21,2 % (58/274) de los pacientes; de Grado 2 en el 6,6 % (18/274) de los pacientes y de Grado 3 en el 1,8 % (5/274) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos notificados fueron retinopatía, desprendimiento de retina,

10

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Segunda parte  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

líquido subretiniano, edema macular y coriorretinopatía, y obligaron a modificar la dosis o interrumpir la administración en el 4,7 % (13/274) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta aparición del primer acontecimiento de DEPR (de cualquier Grado) fue de 1,5 meses (intervalo de 0,03 a 17,5 meses).

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

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

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

#### Disfunción del ventrículo izquierdo

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

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

#### Hemorragia

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

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

### Hipertensión

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

### Tromboembolismo venoso

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

### Pancreatitis

Se notificó pancreatitis cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib.

### Reacciones dermatológicas

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

### Erupción

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

### Dermatitis acneiforme

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

### Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

Puede aparecer EPP cuando se administra binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección 4.8 del folleto de información al profesional de encorafenib).

### Fotosensibilidad

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

### Paresia facial

Se notificó paresia facial cuando se usó binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección 4.8 del folleto de información al profesional de encorafenib).

### Elevación de la CK/rabdomiólisis

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

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

### Disfunción renal

Se observó elevación de la creatinina sanguínea y fallo renal cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib.

### Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

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

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

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



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

### Trastornos gastrointestinales

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

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

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

Los trastornos gastrointestinales se trataron normalmente con el tratamiento habitual.

### Anemia

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

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

### Dolor de cabeza

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

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

### Fatiga



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

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

## Poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada

En la población global con Combo 450 (n = 274), 194 pacientes (70,8 %) eran menores de 65 años, 65 pacientes (23,7 %) tenían entre 65 y 74 años y 15 pacientes (5,5 %) tenían más de 75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad y eficacia entre los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) y los más jóvenes. La proporción de pacientes que experimentaron efectos adversos y efectos adversos graves fue similar en pacientes  $< 65$  años y en aquellos de  $\geq 65$  años. Los efectos adversos más comunes registrados con mayor incidencia en pacientes  $\geq 65$  años en comparación con los pacientes menores de 65 años, incluyeron diarrea, prurito, elevación de la GGT y elevación de la fosfatasa alcalina en sangre. En el pequeño grupo de pacientes de  $\geq 75$  años (n = 15), los pacientes fueron más propensos a experimentar efectos adversos graves y efectos adversos que condujeron a la suspensión del tratamiento.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

### Interacciones:

#### Efectos de otros medicamentos sobre binimetinib

Binimetinib se metaboliza principalmente por acción T1A1 mediante glucuronidación. Es poco probable que el alcance de las interacciones farmacológicas mediadas por la enzima UGT1A1 sea clínicamente relevante; sin embargo, ya que esto no se ha evaluado en un estudio clínico específico, los inductores (como rifampicina y fenobarbital) y los inhibidores (como indinavir, atazanavir y sorafenib) de la UGT1A1 se deben administrar con precaución.

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

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

#### Efectos de binimetinib sobre otros medicamentos

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de administración

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

Posología

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

Modificación de la dosis

Para controlar las reacciones adversas, puede ser necesario reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento (ver a continuación, las Tablas 1 y 2).

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

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

En las Tablas 1 y 2, a continuación, se indican las modificaciones de dosis recomendadas en caso de reacciones adversas.

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

Si se produce alguna de estas toxicidades, ver sección 4.2 del folleto de información al profesional de encorafenib para obtener instrucciones sobre la modificación de la dosis del encorafenib.

Si se interrumpe de forma temporal la administración de binimetinib, se debe reducir la dosis de encorafenib a 300 mg una vez al día mientras dure la interrupción de binimetinib (ver las Tablas 1 y 2), ya que encorafenib no es bien tolerado a dosis de 450 mg en monoterapia. Si se suspende de forma permanente la administración de binimetinib, se debe suspender el tratamiento con encorafenib.

Si se interrumpe de forma temporal la administración de encorafenib (ver sección 4.2 del folleto de información al profesional de encorafenib), se debe interrumpir también la de binimetinib. Si se suspende de manera permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de binimetinib. Para obtener más información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de encorafenib, ver sección 4.2 del folleto de información al profesional de encorafenib.

**Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para binimetinib (utilizado en combinación con encorafenib) para reacciones adversas seleccionadas**

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

Grado de la reacción adversa <sup>a</sup>	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de la FEVI de Grado 3 o 4 o disfunción del ventrículo izquierdo sintomática</li> </ul>	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib. Se debe evaluar la FEVI cada 2 semanas hasta la recuperación.
<i>Rabdomiólisis/elevación de la creatinfosfoquinasa (CK, por sus siglas en inglés)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 3 (CK &gt;5 – 10 veces el límite superior normal (LSN)) asintomática</li> </ul>	Se debe mantener la dosis de binimetinib y procurar una hidratación adecuada del paciente.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 4 (CK &gt;10 veces el LSN) asintomática</li> </ul>	Se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1. Se debe procurar una hidratación adecuada del paciente.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 3 o Grado 4 (CK &gt;5 veces el LSN) con síntomas musculares o insuficiencia renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1.</li> <li>Si se resuelve en 4 semanas, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o               <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.</li> </ul> </li> </ul>
<i>Tromboembolismo venoso (TEV)</i>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>Trombosis venosa profunda (TVP) no complicada o embolia pulmonar (EP) ≤ Grado 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe suspender la administración de binimetinib.</li> <li>Si mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a una dosis menor, o</li> <li>Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>EP de Grado 4</li> </ul>	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

Grado de la reacción adversa <sup>a</sup>	Binimetinib
<i>Anomalías en las pruebas analíticas hepáticas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 2 aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) &gt;3 a ≤5 veces el límite superior normal (LSN))</li> </ul>	Se debe continuar con binimetinib. Si no se produce mejoría en 2 semanas, se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales y, después, reanudar el tratamiento a la misma dosis.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Primer acontecimiento de Grado 3 (AST o ALT &gt;5 veces el LSN y bilirrubina en sangre &gt;2 veces el LSN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas.</li> <li>Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento binimetinib a dosis reducida, o</li> <li>Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Primer acontecimiento de Grado 4 (AST o ALT &gt;20 LSN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas.</li> <li>Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se</li> </ul>



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

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

**Tabla 2: Modificaciones de las dosis recomendadas para binimetinib (utilizado en combinación con encorafenib) para otras reacciones adversas**

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



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

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

#### Dosis olvidadas

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

#### Vómitos

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

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes de edad avanzada

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

##### Insuficiencia hepática

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

##### Insuficiencia renal

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

#### Población pediátrica

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

Método de administración Mektovi es para uso oral.

Las tabletas deben tragarse enteras con agua. Pueden tomarse con o sin alimentos.

Condición de venta: Control especial, Venta Libre, Venta con fórmula médica, Uso Institucional

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01EE03	BINIMETINIB	TABLETA RECUBIERTA	15 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión LLD\_COL\_EU Pierre FabreSPC\_3Sep2021\_v1.0 y la información para prescribir Versión LLD\_COL\_EU Pierre FabreSPC\_3Sep2021\_v1.0 allegados mediante Radicado 20221094255.

La Sala encuentra que binimetinib hace parte del grupo de los inhibidores *MEK* (aprobado en 2015, expedición registro desde 2016). Por tanto, la Sala no recomienda la protección por estar exceptuado con base en lo establecido en el apartado b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del producto Mektovi se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente

aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

### 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.6.1. NOVOLIN® R 100 UI/mL

Expediente : 38292  
Radicado : 20231097045 / 20251028192  
Fecha : 06/02/2025  
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

**Composición:** 1 ml de solución contiene 100 unidades internacionales de insulina humana (equivalentes a 3,5 mg).

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:** Novolin® R está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024022934 emitido mediante Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.6.1., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión STF MAY 2021 allegado mediante radicado 20231097045
- IPP Versión CCDS V 17 allegado mediante radicado 20231097045
- Instructivo de uso STF MAY 2021 allegado mediante radicado 20231097045

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231097045 / 20251028192 el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024022934 emitido mediante Acta No. 16 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.6.1., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de modificaciones por cambios normativos para el producto de la referencia.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:** 1 ml de solución contiene 100 unidades internacionales de insulina humana (equivalentes a 3,5 mg).

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:** Novolin® R está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

**Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**Precauciones y advertencias:** Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que, al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar.

Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® R no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

### ***Hiperglucemia***

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal.

### ***Hipoglucemia***

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

### ***Cambio desde otras insulinas***

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® R de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® R, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior.

#### ***Reacciones en el sitio de inyección***

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® R.

#### ***Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo***

Se debe instruir a los pacientes para que realicen la rotación continua de la zona de la inyección y reduzcan el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada resulta en hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

#### ***Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina***

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre.

#### ***Evitar confusiones accidentales o errores de medicación***

Los pacientes deben ser instruidos en revisar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección con el fin de evitar confusiones accidentales entre Novolin® R y otras insulinas.

#### ***Anticuerpos contra la insulina***

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiper o hipoglucemia.

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria**

La capacidad de concentración del paciente, así como su capacidad de reacción, podrían verse afectadas como resultado de la hipoglucemia. Lo cual podría representar un riesgo en situaciones en que estas habilidades tengan una importancia especial (por ejemplo, al conducir un auto u operar maquinaria).

Deberá advertirse a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia al conducir. Esto es particularmente importante en pacientes que presentan una percepción reducida o ausente de síntomas de aviso de hipoglucemia o que tienen episodios frecuentes de hipoglucemia. Por lo que la conveniencia de conducir deberá evaluarse en estas circunstancias.

### **Embarazo y Lactancia**

#### **Embarazo**

No existe restricción alguna en el tratamiento de diabetes con insulina durante el embarazo, debido a que la insulina no cruza la barrera de la placenta.

Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia, que pueden ocurrir con un control inadecuado en el tratamiento de la diabetes, aumentan el riesgo de malformaciones y muerte intrauterina.

Se recomienda intensificar el control glucémico y la supervisión de pacientes diabéticas durante el embarazo y cuando estén intentando quedar embarazadas. Las necesidades de insulina suelen disminuir durante el primer trimestre del embarazo y aumentar durante el segundo y el tercero. Después del parto, las necesidades de insulina suelen volver rápidamente a los valores previos al embarazo.

#### **Lactancia**

No hay restricciones en el tratamiento con Novolin® R durante la lactancia. El tratamiento insulínico en madres en periodo de lactancia no implica riesgo para el bebé. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis de Novolin® R.

#### **Interacciones:**

Se sabe que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Fármacos antidiabéticos orales, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), agentes betabloqueantes no selectivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

*Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.*

Los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia y retrasar la recuperación de una hipoglucemia.



La octreotida/lanreotida puede tanto reducir como aumentar los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucémico de la insulina.

#### **Sobredosis**

No puede definirse una sobredosis específica de insulina, sin embargo, podría desarrollarse una hipoglucemia en etapas sucesivas si se administran dosis demasiado altas a los requerimientos del paciente:

- Los episodios leves de hipoglucemia pueden tratarse mediante la administración oral de glucosa o productos que contengan azúcar. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes diabéticos traigan consigo algunos productos que contengan azúcar.

- Los episodios de hipoglucemia graves, en los que el paciente pierde la consciencia, pueden tratarse con glucagón (0.5 a 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona que haya recibido la instrucción apropiada, o con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional de la salud. La glucosa se administrará intravenosamente si el paciente no responde al glucagón en los 10 a 15 minutos siguientes a su aplicación. Una vez que recobre la consciencia, se recomienda la administración oral de carbohidratos para evitar que el paciente recaiga.

#### **Reacciones adversas:**

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección “Descripción de Reacciones adversas seleccionadas” más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección).

Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

#### ***Lista tabulada de reacciones adversas***

Las reacciones adversas que se listan a continuación están basadas en la información de estudio clínico y se clasifican de acuerdo con la frecuencia MedDRA y al Sistema de Clase Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a

< 1/1,000); muy raro (<1/10,000); desconocido (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente – Urticaria, sarpullido
	Muy raro – Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuente – Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente – Trastornos refractarios
	Muy raro – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco frecuente – Lipodistrofia*
Trastornos generales y malestares en el sitio de administración	Poco frecuente – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco frecuente - Edema

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en fuentes posteriores de la comercialización de acuerdo con la clasificación de frecuencia y sistema órgano clase de la MedDRA.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	No conocido – Amiloidosis cutánea*
---	------------------------------------

### Descripción de Reacciones adversas seleccionadas

#### ***Reacciones Anafilácticas***

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara, pero puede ser potencialmente mortal.

#### ***Hipoglucemia***

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

#### ***Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo***

La lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia y amiloidosis cutánea puede ocurrir en el sitio de inyección y demorar la absorción local de insulina. La continua rotación del sitio de inyección dentro del área dada puede reducir o prevenir este tipo de reacciones (*Ver sección de precauciones y advertencias*).

Vía de administración: Intravenosa - Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena. 30 minutos después de haber aplicado la inyección, el paciente deberá ingerir alimentos que contengan carbohidratos.

#### *Ajustes de la dosis*

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes de hígado, riñón o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, uso Institucional

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión STF MAY 2021, la información para prescribir Versión CCDS V 17 y el instructivo de uso STF MAY 2021 allegados mediante Radicado 20231097045.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3.1 del producto Novolin se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Siendo las 16:00 del día 11 de junio de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

---

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**ANDREY FORERO ESPINOSA**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**WILLIAM SAZA LONDOÑO**  
Miembro SEMPB  
Sesión Virtual

---

**JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO**  
Asesor Dirección General  
Presidente (E) SEMPB  
Sesión Virtual

---

**HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES**  
Secretario SEMPB  
Sesión Virtual

---

**SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Sesión Virtual