

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mektovi 15 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido, recubierto con película, contiene 15 mg de binimetinib.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido, recubierto con película, contiene 133,5 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película ovalados, de amarillos a amarillos oscuros, biconvexos no ranurados, de 12 mm x 5 mm, aproximadamente, con “A” grabado en una de las caras y “15” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Binimetinib en combinación con encorafenib está indicado en pacientes adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

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 de la ficha técnica 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 de la ficha técnica 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 de la ficha técnica de encorafenib.

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

Grado de la reacción adversa^a	Binimetinib
<i>Reacciones cutáneas</i>	
• Grado 2	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.
• Grado 3	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.
• Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

Grado de la reacción adversa ^a	Binimetinib
<i>Acontecimientos oculares</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR) de Grado 2 o 3 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 2 semanas y repetir el control oftalmológico, incluida la evaluación de la agudeza visual.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar binimetinib a la misma dosis. • Si mejora a Grado 2, se debe reanudar binimetinib a una dosis menor. • Si no mejora a Grado 2, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> • DEPR sintomático (Grado 4) asociado a una reducción de la agudeza visual (Grado 4) 	<p>Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Oclusión venosa retiniana (OVR) 	<p>Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.</p>
<i>Acontecimientos cardíacos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de Grado 2 o descenso absoluto asintomático de la FEVI en más del 10 % respecto al valor basal y que esté por debajo del límite inferior normal (LIN) 	<p>Se debe evaluar la FEVI cada 2 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si es asintomática: Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. Se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida si se cumplen todas las condiciones siguientes en el transcurso de 4 semanas: <ul style="list-style-type: none"> ○ FEVI en o por encima del LIN. ○ Descenso absoluto del 10 % o menos respecto al valor basal. • Si la FEVI no se recupera en 4 semanas, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la FEVI de Grado 3 o 4 o disfunción del ventrículo izquierdo sintomática 	<p>Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib. Se debe evaluar la FEVI cada 2 semanas hasta la recuperación.</p>
<i>Rabdomiolisis/elevación de la creatinfosfoquinasa (CK, por sus siglas en inglés)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 3 (CK >5 – 10 veces el límite superior normal (LSN)) asintomática 	<p>Se debe mantener la dosis de binimetinib y procurar una hidratación adecuada del paciente.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 4 (CK >10 veces el LSN) asintomática 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1. Se debe procurar una hidratación adecuada del paciente.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 3 o Grado 4 (CK >5 veces el LSN) con síntomas musculares o insuficiencia renal 	<p>Se debe suspender la administración de binimetinib hasta que mejore a Grado 0 o 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si se resuelve en 4 semanas, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida o • Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

Grado de la reacción adversa ^a	Binimetinib
<i>Tromboembolismo venoso (TEV)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Trombosis venosa profunda (TVP) no complicada o embolia pulmonar (EP) ≤ Grado 3 	Se debe suspender la administración de binimetinib. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1, Se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a una dosis menor, o Si no mejora, Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> EP de Grado 4 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<i>Anomalías en las analíticas hepáticas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a ≤5 veces el límite superior normal (LSN)) 	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"> Primer acontecimiento de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN) 	Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento binimetinib a dosis reducida, o Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> Primer acontecimiento de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN) 	Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib. O bien se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> Acontecimiento recurrente de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN) 	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> Acontecimiento recurrente de Grado 4 (AST o ALT >20 veces el LSN) 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<i>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 	Se debe suspender la administración de binimetinib durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar el tratamiento con binimetinib a dosis reducida, o Si no se resuelve en 4 semanas, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 o Grado 4 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib.

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

Duración del tratamiento

El tratamiento continuará hasta que el paciente deje de obtener beneficios del mismo 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 (ver sección 5.2).

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. (ver sección 4.2 de la ficha técnica de encorafenib).

Insuficiencia renal

No se recomiendan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Mektovi es para vía oral.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Binimetinib se debe administrar en combinación con encorafenib. Para obtener más información sobre las advertencias y precauciones relativas al tratamiento con encorafenib, ver sección 4.4 de la ficha técnica de encorafenib.

Prueba de la mutación del gen BRAF

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

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

Hay datos limitados relativos al uso de la combinación de binimetinib y encorafenib en pacientes cuyo melanoma no reseca 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 (ver sección 5.1).

Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)

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

Se recomienda evaluar la FEVI mediante ecocardiograma o ventriculografía con radionúclidos (MUGA) antes de comenzar el tratamiento con binimetinib, 1 mes después del inicio y luego cada 3 meses, aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si se produce reducción de la FEVI, se puede abordar con una reducción de la dosis, la interrupción o suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

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

Hemorragia

La administración de binimetinib puede provocar hemorragias, incluidos acontecimientos hemorrágicos mayores (ver sección 4.8). El riesgo de hemorragia puede incrementarse con el uso

concomitante de tratamientos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Los acontecimientos hemorrágicos de Grado ≥ 3 se deben tratar mediante la reducción de la dosis, la interrupción o suspensión del tratamiento (ver tabla 2 en la sección 4.2) 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 (ver sección 4.8).

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 (ver tabla 1 en la sección 4.2).

El tratamiento con binimetinib se debe suspender de forma permanente si se produce OVR (ver tabla 1 en la sección 4.2).

Si, durante el tratamiento, el paciente presenta uveítis, ver sección 4.2 de la ficha técnica de encorafenib para obtener indicaciones.

Elevación de la CK y rabdomiolisis

Se han observado elevaciones asintomáticas de la CK en pacientes tratados con binimetinib (ver sección 4.8), y se han notificado casos poco frecuentes de rabdomiolisis. Se deben extremar las precauciones en pacientes con trastornos neuromusculares asociados a una elevación de la CK y rabdomiolisis.

Se deben controlar mensualmente los niveles de CK y creatinina durante los primeros 6 meses de tratamiento y como esté clínicamente indicado. Se indicará al paciente que debe mantener una ingesta de líquidos adecuada durante el tratamiento. En función de la gravedad de los síntomas o del grado de elevación de la CK o la creatinina, podría ser necesario reducir la dosis, interrumpir o suspender de forma permanente el tratamiento con binimetinib (ver tabla 1 en sección 4.2).

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 (ver tabla 2 en la sección 4.2).

Tromboembolismo venoso (TEV)

La administración de binimetinib puede producir TEV (ver sección 4.8). 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 (ver tabla 1 en sección 4.2).

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 (ver tabla 1 en la sección 4.2). 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 (ver sección 4.8).

Neoplasias malignas cutáneas

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

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

Neoplasias malignas no cutáneas

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, encorafenib puede promover el desarrollo de neoplasias malignas relacionadas con la activación de los oncogenes RAS por mutación u otros mecanismos. Los pacientes que reciben binimetinib en combinación con encorafenib se deben someter a una exploración de cabeza y cuello, una tomografía computarizada (TC) de tórax/abdomen, exámenes anales, y pélvicos (en el caso de las mujeres) y hemograma completo, antes del inicio, durante y al final del tratamiento, cuando esté clínicamente indicado.

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

Anomalías de las analíticas hepáticas

Se pueden observar anomalías analíticas hepáticas, como elevaciones de la AST y la ALT, durante el tratamiento con binimetinib (ver sección 4.8). Dichas anomalías analíticas hepáticas se deben vigilar antes de iniciar el tratamiento con binimetinib y encorafenib, al menos una vez al mes durante los primeros 6 meses de tratamiento y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las anomalías de las analíticas hepáticas se deben controlar con una interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento (ver tabla 1 en sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La principal vía de eliminación de binimetinib es el metabolismo hepático, sobre todo por glucuronidación (ver sección 5.2). 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 (ver las secciones 4.2 y 5.2).

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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre binimetinib

Binimetinib se metaboliza principalmente por acción de la enzima UGT1A1 mediante glucuronidación. Es poco probable que el alcance de las interacciones farmacológicas mediadas por la enzima UGT1A1 sea clínicamente relevante (ver sección 5.2); 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 (ver sección 5.2).

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

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).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

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

Embarazo

No hay datos relativos al uso de binimetinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar binimetinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si la paciente utiliza binimetinib durante el embarazo o se queda embarazada durante el tratamiento, debe ser informada de los daños potenciales para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de binimetinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado alteraciones visuales en pacientes tratados con binimetinib durante los estudios clínicos. Se debe informar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sufren alteraciones visuales o cualquier otra reacción adversa que pueda afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver las secciones 4.4 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 257 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 300"), en el estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 2). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) 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 el sistema de clasificación por órganos y sistemas de 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)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia (todos los grados)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Carcinoma de células escamosas de la piel ^a	Frecuente
	Carcinoma basocelular*	Frecuente
	Papiloma de piel*	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^b	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica*	Muy frecuente
	Mareos*	Muy frecuente
	Cefalea*	Muy frecuente
	Disgeusia	Frecuente
	Paresis facial ^c	Poco frecuente

Trastornos oculares	Alteración visual*	Muy frecuente
	DEPR*	Muy frecuente
	Uveítis*	Frecuente
Trastornos cardiacos	Disfunción del ventrículo izquierdo ^d	Frecuente
Trastornos vasculares	Hemorragia ^c	Muy frecuente
	Hipertensión*	Muy frecuente
	Tromboembolismo venoso ^f	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal*	Muy frecuente
	Diarrea*	Muy frecuente
	Vómitos*	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Colitis ^g	Frecuente
	Pancreatitis*	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperqueratosis*	Muy frecuente
	Erupción*	Muy frecuente
	Piel seca*	Muy frecuente
	Prurito*	Muy frecuente
	Alopecia*	Muy frecuente
	Fotosensibilidad*	Frecuente
	Dermatitis acneiforme*	Frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)	Frecuente
	Eritema*	Frecuente
	Paniculitis*	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia*	Muy frecuente
	Trastornos musculares/mialgia ^h	Muy frecuente
	Dolor de espalda	Muy frecuente
	Dolor en las extremidades	Muy frecuente
	Rabdomiolisis	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal*	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia*	Muy frecuente
	Edema periférico ⁱ	Muy frecuente
	Fatiga*	Muy frecuente
Exploraciones complementarias	Creatinfosfoquinasa (CK) en sangre elevada	Muy frecuente
	Transaminasas elevadas*	Muy frecuente
	γ -glutamyl transferasa elevadas*	Muy frecuente
	Creatinina en sangre elevada*	Frecuente
	Fosfatasa alcalina (FA) en sangre elevada	Frecuente
	Amilasa elevada	Frecuente
Lipasa elevada	Frecuente	

* términos compuestos que incluyen más de un término preferente

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

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

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

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

^e incluye hemorragia en distintos órganos, como hemorragia cerebral

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

^g incluye colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis y proctitis

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

ⁱ incluye retención de líquidos, edema periférico y edema localizado

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neoplasias malignas cutáneas

Se notificó CCEP cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección 4.8 de la ficha técnica de encorafenib).

Acontecimientos oculares

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

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

También se notificó uveítis cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección 4.8 de la ficha técnica de encorafenib).

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

Disfunción del ventrículo izquierdo

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

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

Hemorragia

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

muerte en 3 pacientes. Todos los acontecimientos se produjeron en el contexto de metástasis cerebrales nuevas o que progresaron.

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

Hipertensión

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

Tromboembolismo venoso

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

Pancreatitis

Se notificó pancreatitis cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección 4.8 de la ficha técnica de encorafenib).

Reacciones dermatológicas

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

Erupción

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

Dermatitis acneiforme

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

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

Puede aparecer EPP cuando se administra binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección 4.8 de la ficha técnica 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 de la ficha técnica de encorafenib)

Elevación de la CK/rabdomiolisis

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

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

Disfunción renal

Se observó elevación de la creatinina sanguínea y fallo renal cuando se administró binimetinib en combinación con encorafenib (ver sección 4.8 de la ficha técnica de encorafenib).

Anomalías analíticas hepáticas

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

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

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

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

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

Los trastornos gastrointestinales se trataron normalmente con el tratamiento habitual.

Anemia

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

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

Dolor de cabeza

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

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

Fatiga

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En la población global con Combo 450 (n = 274), 194 pacientes (70,8 %) eran menores de 65 años, 65 pacientes (23,7 %) tenían entre 65 y 74 años y 15 pacientes (5,5 %) tenían más de 75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad y eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes. Los pacientes de ≥ 65 años no experimentaron reacciones adversas más frecuentes que los pacientes más jóvenes. En el pequeño grupo de pacientes de ≥ 75 años (n = 15), los pacientes fueron más propensos a experimentar efectos adversos graves y efectos adversos que condujeron a la suspensión del tratamiento.

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 a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa, código ATC: L01EE03

Mecanismo de acción

Binimetinib es un inhibidor reversible, no competitivo con el ATP, de la actividad quinasa regulada por señales extracelulares, de la proteínquinasa activada por mitógenos 1 (MEK1) y la MEK2. En sistemas extracelulares, binimetinib inhibe la MEK1 y la MEK2, con una concentración inhibitoria

máxima media (IC₅₀) de 12 a 46 nM. Las proteínas MEK son reguladores retrógrados de la vía de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), que promueve la proliferación celular. En el melanoma y otros cánceres, esta vía está con frecuencia activada por formas mutadas del BRAF que activan las MEK. Binimetinib inhibe la activación de las MEK por el BRAF e inhibe la actividad quinasa de las MEK. Binimetinib inhibe el crecimiento de las líneas celulares del melanoma con mutación BRAF V600 y muestra efectos antitumorales en modelos animales con mutación BRAF V600.

Combinación con encorafenib

Binimetinib y encorafenib (un inhibidor de BRAF, ver sección 5.1 de la ficha técnica de encorafenib) inhiben la vía de MAPK dando como resultado una mayor actividad antitumoral.

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

Eficacia clínica y seguridad

Melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600

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

Estudio CMEK162B2301, parte 1

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

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

La mediana de edad de los pacientes fue de 56 años (intervalo de 20 a 89); el 58 % eran varones, el 90 % eran caucásicos y el 72 % presentaban un estado funcional ECOG de 0. La mayoría de los pacientes sufrían enfermedad metastásica (95 %) en estadio IVM1c (64 %); el 27 % de los pacientes presentaban valores iniciales elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero, y el 45% tenían al menos 3 órganos con afectación tumoral en el momento inicial (un 3,5 % tenía metástasis cerebrales). 27 pacientes (5 %) habían recibido inhibidores del punto de control inmunitario (anti-PD1/PDL1 o ipilimumab) (8 pacientes del grupo de Combo 450 (4 %), 7 pacientes del grupo de vemurafenib (4 %) y 12 pacientes del grupo de Enco 300 (6 %) incluyendo 22 pacientes como tratamiento para la enfermedad metastásica (6 pacientes del grupo Combo 450; 5 pacientes del grupo vemurafenib; 11

pacientes del grupo Enco 300) y 5 pacientes como tratamiento adyuvante (2 pacientes del grupo Combo 450, 2 pacientes del grupo vemurafenib; 1 paciente del grupo de Enco 300).

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

Parte 1 del estudio CMEK162B2301 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para los pacientes tratados con Combo 450, comparado con los pacientes tratados con vemurafenib. En la tabla 4 y la figura 1 se resumen la SLP y otros resultados de eficacia según el análisis central de los datos realizado por un comité de radiología independiente que desconocía la asignación al tratamiento.

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

Tabla 4. Estudio CMEK162B2301, parte 1: resultados de supervivencia libre de progresión y respuesta global confirmada (análisis central independiente)

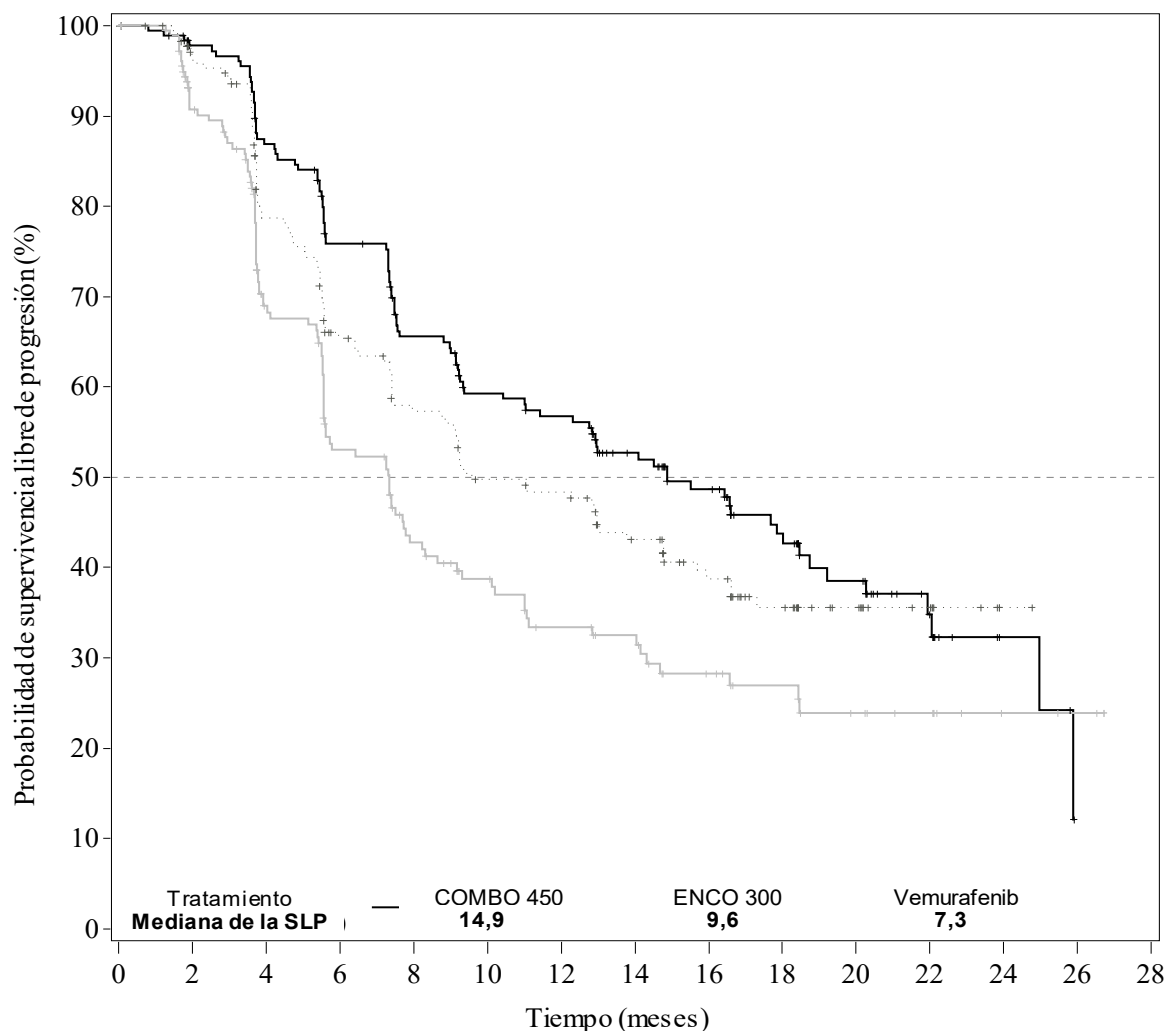
	Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
fecha de corte: 19 de mayo de 2016			
SLP (análisis principal)			
Número de acontecimientos (progresión de la enfermedad (PE)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, meses (IC 95 %)	14,9 (11,0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

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

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

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

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



Pacientes de riesgo

COMBO 450	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
ENCO 300	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
Vemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

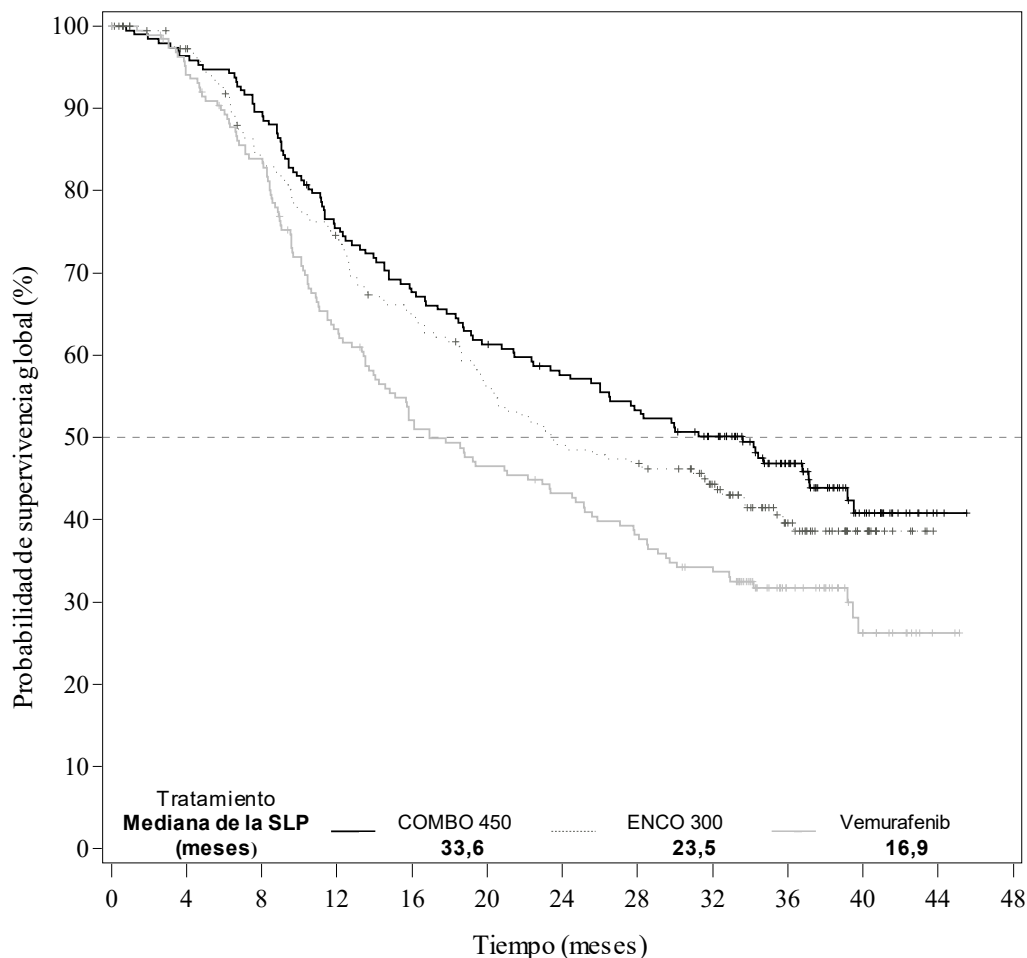
Un análisis interino de la SG de la parte 1 del estudio CMEK162B2301, (fecha de corte 07 de noviembre de 2017) demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG del Combo 450 en comparado con vemurafenib (ver Tabla 5 y Figura 2).

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

Tabla 5: Estudio CMEK162B2301, Parte 1: Resultados provisionales de supervivencia global (fecha de corte: 7 de Noviembre de 2017)

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

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



Pacientes de riesgo

COMBO 450	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
ENCO 300	194	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	0
Vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

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

Para explorar los resultados percibidos por el paciente (RPP) respecto a la calidad de vida relacionada con la salud, el estado funcional, los síntomas del melanoma y las reacciones adversas relacionados con el tratamiento, se utilizaron la Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer - Melanoma (FACT-M), el cuestionario de calidad de vida de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) y el cuestionario de cinco dimensiones y tres niveles del Grupo EuroQoL (EQ-5D-5L). Hubo un retraso significativo hasta el deterioro definitivo del 10 % en FACT-M y EORTC QLQ-C30 en los pacientes que recibieron Combo 450, respecto a los otros tratamientos. La mediana del tiempo hasta el deterioro definitivo del 10 % en la puntuación FACT-M no se alcanzó en el grupo de Combo 450 y fue de 22,1 meses (IC 95 %: 15,2-NE) en el grupo de vemurafenib, con un HR para la diferencia de 0,46 (IC 95 %: 0,29-0,72). Un análisis del tiempo hasta el deterioro definitivo del 10 % en la puntuación EORTC QLQ-C30 aportó resultados similares. En los pacientes que recibieron Combo 450 no hubo cambios o bien hubo una leve mejora en el cambio medio respecto a la puntuación inicial del índice EQ-5D-5L en todas las visitas, mientras que en los pacientes tratados con vemurafenib o encorafenib se observaron disminuciones en todas las visitas (con diferencias estadísticamente significativas). Una evaluación del cambio de puntuación a lo largo del tiempo indicó la misma tendencia para EORTC QLQ-C30 y en todas las visitas para FACT-M.

Parte 2 del estudio CMEK162B2301:

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

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

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

Electrofisiología cardíaca

En el análisis de seguridad de los estudios agrupados de encorafenib 450 mg una vez al día en combinación con binimetinib 45 mg dos veces al día (Combo 450), la incidencia de nuevas prolongaciones del intervalo QTc >500 ms fue del 0,7 % (2/268) en el grupo de encorafenib 450 mg más binimetinib, y del 2,5 % (5/203) en el grupo de encorafenib en monoterapia. Se observaron prolongaciones del intervalo QTc >60 ms, comparado con los valores previos al tratamiento, en el 4,9 % (13/268) de los pacientes del grupo de encorafenib más binimetinib, y del 3,4 % (7/204) en el grupo de encorafenib en monoterapia (ver sección 5.1 de la ficha técnica de encorafenib).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con binimetinib en uno o más grupos de la población pediátrica en el melanoma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

Interacciones farmacológicas

Efecto de los inductores o inhibidores de la UGT1A1 sobre binimetinib

Binimetinib se metaboliza principalmente por acción de la enzima UGT1A1 mediante glucuronidación. En el subanálisis del estudio clínico, sin embargo, no se observó una aparente relación entre la exposición a binimetinib y el estado de mutación de la UGT1A1. Además, las simulaciones para investigar el efecto de 400 mg de atazanavir (inhibidor de la UGT1A1) sobre la exposición de 45 mg de binimetinib puso de manifiesto una C_{máx} de binimetinib similar en presencia o ausencia de atazanavir. Por consiguiente, el alcance de las interacciones farmacológicas mediadas por la enzima UGT1A1 es mínimo, y es poco probable que sea clínicamente relevante; sin embargo, ya que esto no se ha evaluado en un estudio clínico específico, los inductores o inhibidores de la UGT1A1 se deben administrar con precaución.

Efecto de las isoenzimas del CYP sobre binimetinib

In vitro, la CYP1A2 y la CYP2C19 catalizan la formación del metabolito activo, AR00426032 (M3), por N-desmetilación oxidativa.

Efecto de binimetinib sobre los sustratos del CYP

Binimetinib es un inhibidor débil reversible de la CYP1A2 y la CYP2C9.

Efecto de los transportadores sobre binimetinib

In vitro, los experimentos indican que binimetinib es un sustrato de la glucoproteína P (gp-P) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). Es improbable que la inhibición de la gp-P o la BCRP provoque un aumento clínicamente importante de las concentraciones de binimetinib, ya que binimetinib tiene una permeabilidad pasiva de moderada a alta.

Efecto de binimetinib sobre los transportadores

Binimetinib es un inhibidor débil de OAT3. No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas sobre los otros transportadores causadas por binimetinib.

Binimetinib es metabolizado por UGTs y CYP1A2, y es un sustrato para gp-P. No se han estudiado los inductores específicos de estas enzimas y pueden dar como resultado una pérdida de eficacia.

Poblaciones especiales

Edad, peso corporal

Según un análisis farmacocinético poblacional, ni la edad ni el peso corporal tienen un efecto clínicamente importante sobre la exposición sistémica a binimetinib.

Sexo

Según un análisis farmacocinético poblacional, la farmacocinética de binimetinib es similar en hombres y en mujeres.

Etnia

No se dispone de datos suficientes para evaluar las posibles diferencias en la exposición a binimetinib debidas a la etnia.

Insuficiencia hepática

Puesto que binimetinib se metaboliza y elimina principalmente por vía hepática, los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave pueden presentar un incremento de la exposición. Los resultados de un estudio clínico específico con binimetinib sólo indican una exposición similar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) y sujetos con función hepática normal. Se observó que se duplicaba la exposición a binimetinib (AUC) en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y grave (Child-Pugh clase C) (ver sección 4.2). Este aumento de la exposición puede ser del triple en la insuficiencia hepática moderada a grave cuando se tienen en cuenta la exposición a binimetinib no ligado (ver sección 4.2).

Síndrome de Gilbert

Binimetinib no se ha evaluado en pacientes con enfermedad de Gilbert. Puesto que la glucuronidación es la principal vía de transformación hepática, la decisión sobre el tratamiento debe tomarla el médico al cargo, teniendo en cuenta la relación beneficio/riesgo individual.

Insuficiencia renal

La eliminación renal de binimetinib es mínima. Los resultados de un estudio clínico específico indicaron que los pacientes con insuficiencia renal grave ($VFG_e \leq 29$ ml/min/1,73 m²) presentaban un 29 % de aumento en la exposición (AUC_{inf}), un 21 % de aumento en la $C_{m\acute{a}x}$, y un 22 % de disminución del CL/F, comparado con sujetos sanos compatibles. Estas diferencias se encontraron dentro de la variabilidad observada para estos parámetros en ambas cohortes de este estudio (25 % a 49 %) y la variabilidad observada previamente en los estudios clínicos con pacientes, por lo que es improbable que estas diferencias sean clínicamente relevantes.

Los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de binimetinib en combinación con encorafenib no se han evaluado clínicamente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

Binimetinib presenta potencial fototóxico *in vitro*.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460i)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Croscarmelosa sódica (E468)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento con película

Alcohol polivinílico (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Dióxido de titanio (E171),
Talco (E533b)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster PVC/PVDC/Alu con 12 comprimidos. Cada envase contiene 84 o 168 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1315/001 84 comprimidos recubiertos con película
EU/1/18/1315/002 168 comprimidos recubiertos con película

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de Septiembre de 2018.
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.