

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mektovi 15 mg филмирани таблетки

Mektovi 45 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Mektovi 15 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg биниметиниб (*binimetinib*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 133,5 mg лактоза монохидрат.

Mektovi 45 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg биниметиниб (*binimetinib*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 234,9 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Mektovi 15 mg филмирани таблетки

Жълти до тъмножълти, двойноизпъкнали, овални, филмирани таблетки без делителна черта, с приблизителна дължина 12 mm и ширина 5 mm, с вдлъбнато релефно означение – логото „A“ от едната страна и „15“ от другата.

Mektovi 45 mg филмирани таблетки

Бели до почти бели, двойноизпъкнали, овални филмирани таблетки без делителна черта, с приблизителна дължина 15 mm и ширина 6 mm, с вдлъбнато релефно означение "45" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Меланом

Биниметиниб в комбинация с енкорафениб е показан за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация.

Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД)

Биниметиниб в комбинация с енкорафениб е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб с BRAF V600E мутация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с биниметиниб в комбинация с енкорафениб трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Изследване за BRAF мутация

Преди да приемат биниметиниб в комбинация с енкорафениб, пациентите трябва да имат потвърждение за BRAF V600E мутация, изследвана чрез медицинско изделие за *in vitro* диагностика (IVD) със съответното предназначение, със CE маркировка. Ако не е налично IVD със CE маркировка, трябва да се използва алтернативен валидиран тест.

Ефикасността и безопасността на биниметиниб в комбинация с енкорафениб са установени само при пациенти с меланомни тумори, експресиращи мутации BRAF V600E и V600K, или НДКРБД, експресиращ BRAF V600E мутация. Биниметиниб в комбинация с енкорафениб не трябва да се използват при пациенти с див тип BRAF злокачествен меланом или див тип BRAF НДКРБД.

Дозировка

Препоръчителната доза биниметиниб е 45 mg (три таблетки по 15 mg или една по 45 mg) два пъти дневно приблизително през 12 часа, (съответстващо на обща дневна доза 90 mg).

Промяна на дозата

За овладяване на нежелани реакции може да наложи понижаване на дозата, временно или окончателно спиране на лечението (вж. таблици 1 и 2 по-долу).

При пациентите, които приемат 45 mg биниметиниб два пъти дневно, препоръчителната понижена доза биниметиниб е 30 mg два пъти дневно. Понижаване на дозата под 30 mg два пъти дневно не се препоръчва. Терапията трябва да бъде прекратена, ако пациентът не може да понася 30 mg перорално два пъти дневно.

Ако нежеланата реакция, наложила понижаване на дозата, се контролира ефективно, може да бъде обмислено повишаване на дозата отново до 45 mg два пъти дневно. Не се препоръчва повишаване на дозата отново до 45 mg два пъти дневно, ако понижаването се е наложило от левокамерна дисфункция (ЛКД) или токсичност степен 4.

В таблици 1 и 2 по-долу са представени препоръки за промяна на дозата в случай на нежелани реакции.

Ако възникне свързана с лечението токсичност, когато биниметиниб се използва в комбинация с енкорафениб, трябва да се предприеме понижаване на дозите, временно или окончателно спиране едновременно и на двете лечения. Изключенията, в които е необходимо понижение на дозата само за енкорафениб (нежеланите реакции са свързани предимно с енкорафениб), са: синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (PPES), увеит, включително иридоциклит и ирит, както и удължаване на QTc интервала.

Ако възникне някоя от тези прояви на токсичност, вижте точка 4.2 от кратката характеристика на продукта (КХП) на енкорафениб относно указания за промяна на дозата на енкорафениб.

Ако приемът на биниметиниб бъде временно спрял, през този период дозата енкорафениб трябва да се понижи до 300 mg веднъж дневно (вж. таблици 1 и 2), тъй като енкорафениб не се понася добре при доза 450 mg като самостоятелно средство. Ако приемът на биниметиниб бъде спрял окончателно, приемът на енкорафениб трябва да бъде спрял.

Ако приемът на енкорафениб бъде временно спрял (вж. точка 4.2 от КХП за енкорафениб), трябва временно да се спре и биниметиниб. Ако приемът на енкорафениб бъде спрял окончателно, трябва да се спре окончателно и биниметиниб.

За информация относно дозировката и препоръчителните промени на дозата енкорафениб вижте точка 4.2 от КХП за енкорафениб.

Таблица 1: Препоръчителни промени на дозата на биниметиниб (използван в комбинация с енкарафениб) при избрани нежелани реакции

Тежест на нежеланата реакция ^a	Биниметиниб
<i>Кожни реакции</i>	
• степен 2	Биниметиниб трябва да се продължи. Ако обривът се влоши или не се подобри до 2 седмици с лечение, биниметиниб трябва временно да се спре до подобряване до степен 0 или 1, след което да се възобнови със същата доза, ако това е първа поява, или с понижена доза, ако е повторна поява на степен 2.
• степен 3	Биниметиниб трябва временно да се спре, докато настъпи подобрене до степен 0 или 1, след което да се възобнови със същата доза, ако това е първа поява, или с понижена доза, ако е повторна поява на степен 3.
• степен 4	Биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
<i>Събития, свързани с очите</i>	
• Симптоматично отлепване на пигментния епител на ретината (ОПЕР) (степен 2 или 3)	Биниметиниб трябва да бъде временно спрян за период до 2 седмици и да се повтори офталмологичното наблюдение, включващо оценка на зрителната острота. - Ако настъпи подобрене до степен 0 или 1, биниметиниб трябва да се възобнови със същата доза. - Ако настъпи подобрене до степен 2, биниметиниб трябва да се възобнови с понижена доза. - Ако не настъпи подобрене до степен 2, биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
• Симптоматично ОПЕР (степен 4), свързано с понижена зрителна острота (степен 4)	Биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
• Оклузия на ретиналната вена (РВО)	Биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
<i>Сърдечни събития</i>	
• Левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) - понижена или асимптоматична степен 2, абсолютно понижение на ЛКФИ с повече от 10% спрямо изходното ниво, което е под долната граница на нормата (ДГН)	ЛКФИ трябва да се оценява на всеки 2 седмици. - Ако е асимптоматична: Биниметиниб трябва да бъде временно спрян за период до 4 седмици. Биниметиниб трябва да бъде подновен с понижена доза, ако до 4 седмици всички от следните са налице: - ЛКФИ е на или над ДГН - Абсолютното понижение спрямо изходното ниво е 10% или по-малко. - Ако ЛКФИ не се възстанови до 4 седмици, биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
• Понижена ЛКФИ степен 3 или 4 или симптоматична левокамерна дисфункция (ЛКД)	Биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян. Трябва да се оценява ЛКФИ на всеки 2 седмици до възстановяване.
<i>Рабдомиолиза/повишена креатинфосфокиназа (КФК)</i>	
• степен 3 (КФК > 5 – 10 пъти над горната граница на нормата (ГГН)) асимптоматична	Трябва се поддържа дозата на биниметиниб и да е сигурно, че пациентът е достатъчно хидратиран.
• степен 4 (КФК 10 пъти над ГГН) асимптоматична	Трябва временно се спре биниметиниб, докато настъпи подобрене до степен 0 или 1. Трябва да е сигурно, че

Тежест на нежеланата реакция ^a	Биниметиниб
	пациентът е достатъчно хидратиран.
степен 3 или 4 (КФК > 5 пъти над ГГН) с мускулни симптоми или бъбречно увреждане	Трябва временно да се спре биниметиниб, докато настъпи подобрене до степен 0 или 1. - Ако премине до 4 седмици, биниметиниб трябва да се възобнови с понижена доза, или - Биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
<i>Венозна тромбоемболия (VTE)</i>	
Дълбока венозна тромбоза (ДВТ) без усложнения или белодробна емболия (БЕ) ≤ степен 3	Трябва временно да се спре биниметиниб. - Ако настъпи подобрене до степен 0 или 1, биниметиниб трябва да се възобнови с понижена доза, или - Ако не настъпи подобрене, биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
БЕ степен 4	Биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
<i>Отклонения в чернодробните лабораторни показатели</i>	
степен 2 аспартатаминотрансфераза (АСАТ) или аланинаминотрансфераза (АЛАТ) > 3x – ≤ 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН)	Трябва да се поддържа дозата на биниметиниб. Ако до 2 седмици липсва подобрене, трябва временно да се спре биниметиниб, докато настъпи подобрене до степен 0 или 1 или до изходното ниво, след което да се възобнови със същата доза.
Първа поява на степен 3 (АСАТ или АЛАТ > 5 пъти над ГГН и билирубин в кръвта > 2 пъти над ГГН)	Трябва временно да се спре биниметиниб за период до 4 седмици. - Ако настъпи подобрене до степен 0 или 1 или до изходното ниво, биниметиниб трябва да се възобнови с понижена доза, или - Ако не настъпи подобрене, биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
Първа поява на степен 4 (АСАТ или АЛАТ > 20 пъти над ГГН)	Трябва временно да се спре биниметиниб за период до 4 седмици. - Ако настъпи подобрене до степен 0 или 1 или до изходното ниво, биниметиниб трябва да се възобнови с понижена доза, или - Ако не настъпи подобрене, биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян. Или биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
Повторна поява на степен 3 (АСАТ или АЛАТ > 5 пъти над ГГН и кръвен билирубин > 2 пъти над ГГН)	Трябва да се обмисли окончателно спиране на биниметиниб.
Повторна поява на степен 4 (АСАТ или АЛАТ > 20 пъти над ГГН)	Биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
<i>Интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит</i>	
степен 2	Трябва временно да се спре биниметиниб за период до 4 седмици. Ако настъпи подобрене до степен 0 или 1, биниметиниб трябва да се възобнови с понижена доза, или

Тежест на нежеланата реакция ^a	Биниметиниб
	Ако не премине до 4 седмици, биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
• степен 3 или 4	Биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.

^a Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) версия 4.03

Таблица 2: Препоръчителни промени на дозата на биниметиниб (използван в комбинация с енкарафениб) при други нежелани реакции

Тежест на нежеланата реакция	Биниметиниб
- Повторни или непоносими нежелани реакции степен 2 - Първа поява на нежелани реакции степен 3	Трябва временно да се спре биниметиниб за период до 4 седмици. - Ако настъпи подобрене до степен 0 или 1 или до изходното ниво, биниметиниб трябва да се възобнови с понижена доза, или - Ако не настъпи подобрене, биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
Първа поява на нежелани реакции степен 4	Трябва временно да се спре биниметиниб за период до 4 седмици. - Ако настъпи подобрене до степен 0 или 1 или до изходното ниво, биниметиниб трябва да се възобнови с понижена доза, или - Ако не настъпи подобрене, биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян. или биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.
Повторни нежелани реакции степен 3	Трябва да се обмисли окончателно спиране на биниметиниб.
Повторни нежелани реакции степен 4	Биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян.

Продължителност на лечението

Лечението трябва да продължи, докато пациентът спре да получава полза или се развие неприемлива токсичност.

Пропуснати дози

В случай че бъде пропусната доза биниметиниб, тя не трябва да се приема, ако остават по-малко от 6 часа до следващата доза.

Повръщане

В случай на повръщане след прилагането на биниметиниб пациентът не трябва отново да приема дозата, а да приеме следващата доза по график.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh).

Тъй като енкарафениб не се препоръчва при пациенти с умерена (клас В по Child-Pugh) или с

тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh), при тези пациенти не се препоръчва приложението на биниметиниб (вж. точка 4.2 от КХП за енкорафениб).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на биниметиниб при деца и юноши все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Mektovi е предназначен за перорално приложение.

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода. Може да се приемат със или без храна.

За пациенти, които не могат да преглъщат, таблетките Mektovi 15 mg могат да бъдат разтворени в малка чаша с приблизително 10 ml с вода, или портокалов сок, или ябълков сок и съдържанието да се приеме веднага. Чашата трябва да се изплакне с приблизително още 10 ml вода, или портокалов сок, или ябълков сок, и съдържанието да се изпие веднага.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Биниметиниб трябва да се прилага в комбинация с енкорафениб. За допълнителна информация относно предупрежденията и предпазните мерки, свързани с лечението с енкорафениб, моля, вижте точка 4.4 от неговата КХП.

Биниметиниб в комбинация с енкорафениб при пациенти, с прогресия след инхибитор на BRAF

Има ограничени данни за употребата на комбинацията от биниметиниб и енкорафениб при пациенти, които са с прогресия при предшествашо приложение на инхибитор на BRAF за лечение на нерезектабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация. Тези данни демонстрират, че ефикасността на комбинацията би била по-ниска при тези пациенти.

Биниметиниб в комбинация с енкорафениб при пациенти с метастази в мозъка

Има ограничени данни за ефикасността на комбинацията от биниметиниб и енкорафениб при пациенти с меланом с BRAF V600 мутация или НДКРБД с BRAF V600E мутация, метастазирали в мозъка (вж. точка 5.1).

Левокамерна дисфункция (ЛКД)

При приложение на биниметиниб може да възникне ЛКД, определена като симптоматични или асимптоматични понижения във фракцията на изтласкване.

Препоръчително е да се оценява ЛКФИ чрез ехокардиограма или сканиране с радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (MUGA) преди започване на биниметиниб, 1 месец след началото и след това – в хода на лечението, приблизително на 3-месечни интервали или по-често съобразно клиничните показания. Намаляването на ЛКФИ може да се контролира чрез временно прекъсване на лечението, понижаване на дозата или окончателно спиране на лечението (вж. точка 4.2).

Безопасността на биниметиниб в комбинация с енкорафениб не е установена при пациенти с

изходна ЛКФИ, която е под 50% или под ДГН за лечебното заведение. Поради това при тези пациенти биниметиниб трябва да се използва с повишено внимание, а при симптоматична ЛКФИ степен 3 – 4 или абсолютно понижение на ЛКФИ спрямо изходното ниво с $\geq 10\%$ биниметиниб трябва да бъде спряен и ЛКФИ да се оценява на всеки 2 седмици до възстановяването.

Кръвоизлив

При приложение на биниметиниб може да възникнат кръвоизливи, включително събития, свързани с масивен кръвоизлив (вж. точка 4.8). Рискът от кръвоизлив може да е повишен при едновременно приложение на антикоагулантна и антитромбоцитна терапия. Проявата на хеморагични събития степен ≥ 3 трябва да се контролира с временно прекъсване на лечението, понижаване на дозата или окончателно спиране на лечението (вж. таблица 2 в точка 4.2) и според клиничните показания.

Токсичност по отношение на очите

При приложение на биниметиниб може да възникне токсичност по отношение на очите, включително ОПЕР и РВО. При пациенти, лекувани с биниметиниб в комбинация с енкарафениб, се съобщава увеит, включително иридоциклит и ирит (вж. точка 4.8).

Биниметиниб не се препоръчва при пациенти с анамнеза за РВО. Безопасността на биниметиниб не е установена при пациенти с предразполагащи фактори за РВО, включително неконтролирана глаукома, повишено вътреочно налягане, неконтролиран захарен диабет или анамнеза за синдром на хипервискозитет или хиперкоагулация. Следователно при тези пациенти биниметиниб трябва да се използва с повишено внимание.

При всяко посещение пациентите трябва да се оценяват за симптоми на нови или влошаващи се зрителни нарушения. Ако бъдат установени симптоми на нови или влошаващи се зрителни нарушения, включително отслабнало централно зрение, замъглено зрение или загуба на зрение, препоръчва се неотложен офталмологичен преглед.

Появата на симптоматично ОПЕР може да се контролира чрез временно прекъсване на лечението, понижаване на дозата или окончателно спиране на лечението (вж. таблица 1 в точка 4.2).

Биниметиниб трябва да се спре окончателно при поява на РВО (вж. таблица 1 в точка 4.2).

Ако по време на лечението пациентът развие увеит, вижте точка 4.2 от КХП на енкарафениб за насоки.

Повишена КФК и рабдомиолиза

При пациенти, лекувани с биниметиниб, нечесто се съобщават асимптоматични повишения на КФК (вж. точка 4.8) и рабдомиолиза. Трябва да се обръща специално внимание на пациенти с невромускулни заболявания, свързани с повишена КФК и рабдомиолиза.

Нивата на КФК и креатинин трябва да се наблюдават ежесечно по време на първите 6 месеца от лечението и според клиничните показания. Пациентът трябва да бъде посъветван да приема достатъчно течности по време на лечението. В зависимост от тежестта на симптомите и степента на повишение на КФК или креатинина може да се наложи понижаване на дозата, временно или окончателно спиране на лечението (вж. таблица 1 в точка 4.2).

Хипертония

При употреба на биниметиниб може да възникне нова или да се влоши вече съществуваща хипертония. Кръвното налягане трябва да се измери на изходно ниво и да се наблюдава по време на лечението и при необходимост хипертонията да се контролира чрез стандартна терапия. В случай на тежка хипертония се препоръчва временно спиране на биниметиниб до

овладяване на хипертонията (вж. таблица 2 в точка 4.2).

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

При приложение на биниметиниб може да възникне ВТЕ (вж. точка 4.8). Биниметиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които се намират в риск или имат анамнеза за ВТЕ.

Ако по време на лечението пациентът развие ВТЕ или белодробна емболия, тя трябва да се контролира чрез временно прекъсване на лечението, понижаване на дозата или окончателно спиране на лечението (вж. таблица 1 в точка 4.2).

Пневмонит/интерстициална белодробна болест (ИББ)

При употребата на биниметиниб може да възникне пневмонит/ИББ. Лечението с биниметиниб трябва да бъде временно спряно при пациенти със съмнение за пневмонит или ИББ, включително пациенти, които имат нови или прогресиращи белодробни симптоми или находки, като кашлица, диспнея, хипоксия, ретикуларни сенки или белодробни инфилтрати (вж. Таблица 1 в точка 4.2). Биниметиниб трябва да бъде окончателно спрян при пациенти, диагностицирани с пневмонит или ИББ, свързани с лечението.

Нови първични злокачествени заболявания

При пациенти, лекувани с инхибитори на BRAF, се наблюдават нови първични злокачествени заболявания – кожни и некожни – които могат да възникнат при приложение на биниметиниб в комбинация с енкорафениб (вж. точка 4.8).

Кожни злокачествени заболявания

При пациенти, лекувани с биниметиниб, когато се използва в комбинация с енкорафениб, се наблюдават кожни злокачествени заболявания като кожен плоскоклетъчен карцином (ПК), включително кератоакантом.

Трябва да се извършват дерматологични оценки преди започване на терапията с биниметиниб в комбинация с енкорафениб, на всеки 2 месеца по време на терапията и до 6 месеца след спиране на комбинацията. Съмнителните кожни лезии трябва да се третират чрез ексцизия и дерматологична оценка. Пациентът трябва да бъде инструктиран незабавно да уведоми лекаря си, ако развие нови кожни лезии. Приемът на биниметиниб и енкорафениб трябва да продължи без промяна на дозите.

Некожни злокачествени заболявания

Поради механизма си на действие енкорафениб може да допринесе за възникването на злокачествени заболявания, свързани с активирането на RAS, чрез мутация или други механизми. Пациентите, приемащи биниметиниб в комбинация с енкорафениб, трябва да преминат преглед на главата и шията, компютърнотомографско (КТ) сканиране на гръдния кош/корема, прегледи на ануса и таза (за жени) и пълна кръвна картина преди започване, по време на лечението и в края му, както е подходящо от клинична гледна точка.

Трябва да се обмисли окончателно спиране на биниметиниб и енкорафениб при пациенти, които развият положителни за RAS мутация некожни злокачествени заболявания. Трябва внимателно да се обмислят ползите и рисковете, преди прилагане на биниметиниб в комбинация с енкорафениб при пациенти със съпътстващо раково заболяване, свързано с RAS мутация.

Синдром на туморен разпад (TLS)

Появата на синдром на туморен разпад, който може да бъде летален, се свързва с употребата на биниметиниб в комбинация с енкорафениб (вж. точка 4.8). Рисковите фактори за TLS включват висок туморен товар, съпътстваща хронична бъбречна недостатъчност, олигурия, дехидратация, хипотония и повишена киселинност на урината. Тези пациенти трябва да бъдат

наблюдавани внимателно и да се лекуват незабавно според клиничните показания, като трябва да се обмисли превантивна хидратация.

Отклонения в чернодробните лабораторни показатели

При употребата на биниметиниб може да възникнат отклонения в чернодробните лабораторни показатели, включително повишени АСАТ и АЛАТ (вж. точка 4.8). Трябва да се наблюдават стойностите от чернодробните лабораторни изследвания преди започване на биниметиниб и енкарафениб, както и поне ежесечно по време на първите 6 месеца от лечението, след което – според клиничните показания. Отклоненията в чернодробните лабораторни показатели трябва да се контролират с временно прекъсване на лечението, понижаване на дозата или окончателно спиране на лечението (вж. таблица 1 в точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Основният път на елиминиране на биниметиниб е чернодробният метаболизъм главно чрез глюкурониране (вж. точка 5.2). Тъй като енкарафениб не се препоръчва при пациенти с умерена (Child Pugh B) и с тежка степен на (Child Pugh C) чернодробно увреждане, при тези пациенти не се препоръчва приложението на биниметиниб (вж. точки 4.2 и 5.2).

Непоносимост към лактоза

Mektovi съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху биниметиниб

Биниметиниб се метаболизира основно чрез медирано от UGT1A1 глюкурониране. Развитието на лекарствени взаимодействия, медирано от UGT1A1, е малко вероятно да има клинично значение (вж. точка 5.2). Тъй като обаче това не е оценявано в официално клинично проучване, едновременното приложение на индуктори (като рифампицин и фенобарбитал) или инхибитори (като индинавир, атазанавир и сорафениб) на UGT1A1 трябва да се извършва с повишено внимание.

Въпреки че енкарафениб е сравнително мощен обратим инхибитор на UGT1A1, няма клинични наблюдения за разлики в експозицията на биниметиниб при едновременно приложение на биниметиниб и енкарафениб (вж. точка 5.2).

Индукторите на CYP1A2 ензимите (като карбамазепин и рифампицин) и индукторите на транспортера P-gp (като жълт кантарион или фенитоин) може да понижат експозицията на биниметиниб, което може да доведе до понижена ефикасност.

Ефекти на биниметиниб върху други лекарствени продукти

Биниметиниб е потенциален индуктор на CYP1A2 и трябва да се внимава, когато се използва заедно с чувствителни субстрати (като дулоксетин или теофилин).

Биниметиниб е слаб инхибитор на OAT3 и трябва да се внимава, когато се използва заедно с чувствителни субстрати (като правастатин или ципрофлоксацин).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат ефективна контрацепция по време на лечението с биниметиниб и поне 1 месец след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на биниметиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Биниметиниб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не прилагат контрацепция. Ако биниметиниб се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема биниметиниб, тя трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали биниметиниб или метаболитът му се отделят в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение за спиране на кърменето или на терапията с Mektovi, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на биниметиниб върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Биниметиниб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. По време на клинични проучвания са съобщавани зрителни нарушения при пациенти, лекувани с биниметиниб. Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не използват машини, ако получат зрителни нарушения или друга нежелана реакция, която може да повлияе върху способността им за шофиране и работа с машини (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратък профил на безопасност

Безопасността на биниметиниб (45 mg перорално два пъти дневно) в комбинация с енкарафениб (450 mg перорално веднъж дневно) е оценена в интегрирана популация за безопасност (ИПБ) от 372 пациенти, включително пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация и авансирал НДКРБД с BRAF V600E мутация (наричан по-долу ИПБ на Combo 450). В ИПБ на Combo 450, 274 пациенти са получили комбинацията за лечение на неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация (в две проучвания фаза II (CMEK162X2110 и CLGX818X2109) и едно проучване фаза III (CMEK162B2301, Част 1)), а 98 са получили комбинацията за лечение на авансирал НДКРБД с BRAF V600E мутация (в едно проучване фаза II (ARRAY-818-202)) (вж. точка 5.1).

Най-честите нежелани реакции ($\geq 25\%$), възникнали при пациенти, които са лекувани с биниметиниб, прилаган заедно с енкарафениб, са умора, гадене, диария, повръщане, коремна болка, миопатия/мускулни нарушения и артралгия.

Безопасността на енкарафениб (300 mg перорално веднъж дневно) в комбинация с биниметиниб (45 mg перорално два пъти дневно) е оценена при 257 пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация (наричани по-долу популация на Combo 300), въз основа на проучване фаза III (CMEK162B2301, Част 2). Най-честите нежелани реакции ($\geq 25\%$), настъпващи при пациенти, лекувани с енкарафениб 300 mg, прилаган с биниметиниб, са умора, гадене и диария.

Табличен списък на нежеланите реакции

По-долу са изброени нежеланите реакции по системно-органни класове по MedDRA и по честота

съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани реакции, възникващи при пациенти, които приемат биниметиниб в комбинация с енкарафениб при препоръчителната доза (n = 372)

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота (всички степени)
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	Кожен плоскоклетъчен карцином ^a	Чести
	Кожен папилом*	Чести
	Базалноклетъчен карцином*	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Много чести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност ^b	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Синдром на туморен разпад	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия*	Много чести
	Замайване*	Много чести
	Главоболие*	Много чести
	Дисгеузия	Чести
	Лицева пареза ^{bda}	Нечести
Нарушения на очите	Увреждане на зрението*	Много чести
	ОПЕР*	Много чести
	Увеит*	Чести
Сърдечни нарушения	Лewокамерна дисфункция ^г	Чести
Съдови нарушения	Кръвоизлив ^д	Много чести
	Хипертония*	Много чести
	Венозна тромбоемболия ^е	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка*	Много чести
	Диария*	Много чести
	Повръщане*	Много чести
	Гадене	Много чести
	Запек	Много чести
	Колит ^ж	Чести
	Пакреатит*	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Хиперкератоза*	Много чести
	Обрив*	Много чести
	Суха кожа*	Много чести
	Сърбеж*	Много чести
	Алоpecia*	Много чести
	Фоточувствителност*	Чести
	Акнеiformен дерматит*	Чести
	Синдром на палмарно-плантарна еритроизестезия (PPES)	Чести
	Еритема*	Чести
	Паникулит*	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия*	Много чести
	Миопатия/Мускулно нарушение ^з	Много чести
	Болка в гърба	Много чести
	Болка в крайник	Много чести

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота (всички степени)
	Рабдомиолиза	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност*	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия*	Много чести
	Периферен оток ^и	Много чести
	Умора*	Много чести
Изследвания	Повишена креатинфосфокиназа в кръвта	Много чести
	Повишена трансаминаза*	Много чести
	Повишена гама-глутамилтрансфераза*	Много чести
	Повишен креатинин в кръвта*	Чести
	Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Чести
	Повишена амилаза	Чести
	Повишена липаза	Чести

*съставни термини, включващи повече от един предпочитан термин

^a включва кератоакантом, плоскоклетъчен карцином и плоскоклетъчен карцином на кожата

^b включва но не само ангиоедем, лекарствена свръхчувствителност, свръхчувствителност, хиперсензитивен васкулит и уртикария

^v включва нарушение на лицевия нерв, парализа на лицето, пареза на лицето и парализа на Bell

^r включва левокамерна дисфункция, понижена фракция на изтласкване, сърдечна недостатъчност и абнормна фракция на изтласкване

^d включва кръвоизлив в различни области, включително, но не само мозъчен кръвоизлив, вътречерепен кръвоизлив, вагинален кръвоизлив, тежко менструално кръвотечение, интерменструално кръвотечение, хематохезия, хемоптиза, хемоторакс, стомашно-чревен кръвоизлив и хематури

^c включва но не само белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, емболия, тромбофлебит, повърхностен тромбофлебит, тромбоза, флебит, синдром на горната куха вена, тромбоза на мезентериална вена и тромбоза на вена кава

^ж включва колит, улцерозен колит, ентероколит и проктит

³ включва миалгия, мускулна слабост, мускулен спазъм, мускулна травма, миопатия, миозит

^и включва но не само задържане на течности, периферен оток, локализиран оток, генерализиран оток и подуване

При прилагане на енкарафениб с доза 300 mg веднъж дневно в комбинация с биниметиниб 45 mg два пъти дневно (Combo 300) в проучването СМЕК162B2301-Част 2, категорията по честота е по-ниска в сравнение със сборната популация на Combo 450 за следните нежелани реакции: анемия, периферна невропатия, хеморагия, хипертония, сърбеж (чести) и колит, повишена амилаза и повишена липаза (нечести).

Описание на избрани нежелани реакции

Кожни злокачествени заболявания

При употреба на биниметиниб в комбинация с енкарафениб се съобщава кожен ПК (вж. точка 4.8 от КХП на енкарафениб).

Събития, свързани с очите

В ИПБ на Combo 450 се съобщава ОПЕР при 22,3% (83/37) от пациентите. ОПЕР е било от степен 1 (асимптоматично) при 15,6% (58/372) от пациентите, степен 2 при 5,1% (19/372) от пациентите и степен 3 при 1,6% (6/372) от пациентите. Повечето от тези събития са съобщени като ретинопатия, отлепване на ретината, субретинална течност, оток на макулата и централна серозна хориоретинопатия и са довели до временно спиране или промяна на дозата при 3,8% (14/372) от пациентите. Медианата на времето до поява на първото събитие ОПЕР (всички степени) е била 1,4 месеца (диапазон от 0,0 до 17,5 месеца).

Увреждане на зрението, включително замъглено зрение и намалена зрителна острота, е възникнало при 23,1% (86/372) от пациентите. Увреждането на зрението обикновено е било обратимо.

При употреба на биниметиниб в комбинация с енкарафениб се съобщава също увеит (вж. точка 4.8 от КХП за енкарафениб).

При проучването СМЕК162В2301-Част 2, в рамото на Combo 300, ОПЕР се наблюдава при 12,5% (32/257) от пациентите с 0,4% (1/257) събитие степен 4.

Левакамерна дисфункция

В ИПБ на Combo 450 се съобщава ЛКД при 9,4% (35/372) от пациентите. Възникнали са събития степен 3 при 1,3% (5/372) от пациентите. ЛКД е довела до временно спиране на лечението при 0,8% (3/372) от пациентите и до понижаване на дозата при 6,2% (23/372) от пациентите.

Медианата на времето до първата поява на ЛКД (която и да е степен) е била 5,2 месеца (в диапазон от 0,0 до 25,7 месеца) при пациентите, развили ЛКФИ под 50%. Средната стойност на ЛКФИ е спаднала с 5,3% в ИПБ на Combo 450 от средно 63,3% на изходното ниво до 58,0%. Обикновено ЛКД е била обратима след понижаване на дозата или временно спиране на приема.

Кръвоизлив

В ИПБ на Combo 450 са наблюдавани хеморагични събития при 16,7% (62/372) от пациентите. Повечето от тези случаи са били степен 1 или 2 13,2% (49/372), а 3,5% (13/372) са били степен ≥ 3 . Само при малка част от пациентите се е наложило временно спиране или понижаване на дозата (2,4% или 49/372). Хеморагичните събития са довели до окончателно спиране на лечението при 0,8% (3/372) от пациентите. Най-честите хеморагични събития са били хематурия при 2,7% (10/372) от пациентите, хематокезия в 2,7% (10/372) и ректален кръвоизлив при 2,2% (8/372) от пациентите. При един пациент е възникнал летален кръвоизлив на стомашна язва с множествена органна недостатъчност като съпътстваща причина за смъртта. При 1,6% (6/372) от пациентите е възникнал церебрален кръвоизлив/интракраниален кръвоизлив с летален изход при 4 от тях..

В проучването СМЕК162В2301-Част 2, в рамото на Combo 300, хеморагични събития са наблюдавани при 6,6% (17/257) от пациентите и те са били степен 3-4 при 1,6% (4/257) от пациентите.

Хипертония

При 11,0% (41/372) от пациентите, лекувани в ИПБ на Combo 450, се съобщава нова поява на повишено кръвно налягане или влошаване на вече съществуваща хипертония. При 5,1% (19/372) от пациентите са съобщени хипертонични събития степен 3, включително хипертонична криза (0,43% (1/372)). При 2,2% (8/372) от пациентите хипертонията е довела до временно спиране или коригиране на дозата. Нежеланите реакции, свързани с хипертония, са наложили допълнителна терапия при 7,5% (28/372) от пациентите.

Венозна тромбоемболия

ВИПБ на Combo 450, възниква ВТЕ при 8% (18/372), включително 1,9% (7/372), които са развили белодробна емболия. ВТЕ степен 1 или 2 се съобщава при 4,0% (15/372) от пациентите и степен 3 или 4 при 0,8 % (3/372) от пациентите. ВТЕ е довела до временно спиране или промяна на дозата при 1,1% 4/372) от пациентите и до допълнителна терапия при 6% (17/372) от пациентите.

Пакреатит

При употреба на биниметиниб в комбинация с енкарафениб се съобщава панкреатит (вж. точка 4.8 от КХП на енкарафениб).

Дерматологични реакции

Могат да настъпят дерматологични реакции, когато биниметиниб се използва в комбинация с енкарафениб.

Обрив

В ИПБ на Combo 450 е възникнал обрив при 20,4% (76/372) от пациентите. Повечето събития са били леки, а при 1,1% (4/372) от пациентите са съобщени събития степен 3 или 4. Обривът е довел до окончателно спиране на лечението при 8% (3/372) от пациентите и до временно спиране или промяна на дозата при 2,4% (9/372) от пациентите.

Акнеиформен дерматит

В ИПБ на Combo 450, се наблюдава акнеиформен дерматит при 4,0% (15/372) от пациентите. Акнеиформен дерматит се съобщава като степен 1 и 2 при 3,8 % (14/372) от пациентите и степен 3 при 0,3 % (1/372) от пациентите. Не е имало събития, които да доведат до прекратяване на лечението. Съобщена е промяна на дозата при 0,5% (2/372) от пациентите.

Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия

При употреба на биниметиниб в комбинация с енкорафениб може да възникне PPES (вж. точка 4.8 от КХП на енкорафениб)

Фоточувствителност

В ИПБ на Combo 450 се наблюдава фоточувствителност при 4,3% (16/372) от пациентите. Повечето събития са степен 1-2, а степен 3 се съобщава при 0,3% (1/372) от пациентите и нито едно събитие не е довело до прекратяване на лечението. Съобщава се за временно прекратяване на приема или промяна на дозата при 0,3% (1/372) от пациентите.

Лицева пареза

Съобщава се за лицева пареза, когато биниметиниб е използван в комбинация с енкорафениб (вж. точка 4.8 от КХП на енкорафениб).

Повишена КФК/рабдомиолиза

В ИПБ на Combo 450 се съобщава предимно леко, асимптоматично повишаване на КФК в кръвта при 23,9% (89/372) от пациентите. Честотата на нежеланите реакции степен 3 или 4 е била 5,1% (19/372). Медианата на времето до поява на първото събитие е била 2,8 месеца (диапазон: от 0,5 до 26 месеца).

При 0,3% (1/372) от пациентите, лекувани с енкорафениб в комбинация с биниметиниб, се съобщава рабдомиолиза. При този пациент рабдомиолизата е наблюдавана със съпътстващо симптоматично повишение на КФК степен 4.

Бъбречна дисфункция

При употреба на биниметиниб в комбинация с енкорафениб е възникнало повишение на креатинина в кръвта и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8 от КХП на енкорафениб).

Отклонения в чернодробните лабораторни показатели

По-долу са изброени честотите на отклоненията в чернодробните лабораторни показатели, съобщени в сборната популация на Combo 450:

- повишени трансаминази: 16,4% (61/372) общо; степен 3 – 6,5% (24/372)
- повишена ГГТ: 11,3% (42/372) общо; степен 3 - 6.7% (25/372)

При проучването СМЕК162В2301-Част 2 за рамото Combo 300 честотите на чернодробните лабораторни аномалии са посочени по-долу:

- повишени трансаминази: 13,2% (34/257) общо; степен 3 – 4: 5,4% (14/257)
- повишена ГГТ: 14,0% (36/257) общо; степен 3 – 4: 4,7% (12/257)

Стомашно-чревни нарушения

В ИПБ на Combo 450 е наблюдавана диария при 41,7% (155/372) от пациентите, като при 3,8% (14/372) от пациентите е била от степен 3 или 4. Диарията е довела до окончателно спиране на приема при 0,8% от пациентите и до временно спиране или промяна на дозата при 8,1% от пациентите. При 24,7% (92/372) от пациентите е възникнал запек степен 1 или 2. При 28,5%

(106/372) от пациентите се съобщава коремна болка, която при 2,2% (8/372) е била степен 3. При 46,0% (171/372) е възникнало гадене, което е наблюдавано като степен 3 при 3,0% (11/372) от пациентите. При 31,2% (116/372) от пациентите е възникнало повръщане, което при 1,9% (7/372) е съобщено като степен 3.

При проучването СМЕК162В2301-Част 2, за рамото Combo 300 гадене е наблюдавано при 27,2% (70/257) от пациентите и е било степен 3 при 1,6% (4/257) от пациентите. Повръщане е възникнало при 15,2% (39/257) от пациентите, а за степен 3 се съобщава при 0,4% (1/257) от пациентите. Диария е възникнала при 28,4% (73/257) от пациентите, а за степен 3 се съобщава при 1,6% (4/257) от пациентите.

Обикновено стомашно-чревните нарушения са контролирани със стандартна терапия.

Анемия

В ИПБ на Combo 450 се съобщава анемия при 23,1% (86/372) от пациентите; 7,0% (26/372) от пациентите са със степен 3 или 4. Нито един пациент не е спрял окончателно лечението поради анемия, а при 3,2% (12/372) се е наложило временно спиране или промяна на дозата.

При проучването СМЕК162В2301-Част 2 в рамото Combo 300 анемия е наблюдавана при 9,7% (25/257) от пациентите, а за степен 3 – 4 се съобщава при 2,7% (7/257) от пациентите.

Главоболие

В ИПБ на Combo 450 главоболие настъпва при 18,8% (70/372) от пациентите, а от тях със степен 3 са 1,1% (4/372) от пациентите.

При проучването СМЕК162В2301-Част 2 в рамото Combo 300 главоболие се съобщава при 12,1% (31/257) от пациентите, като степен 3 при 0,4% (1/257) от пациентите.

Умора

В ИПБ на Combo 450 умора настъпва при 48,1% (179/372) от пациентите, от тях със степен 3 или 4 са 4,3% (16/372) от пациентите.

В проучването СМЕК162В2301-Част 2 в рамото Combo 300 умора се наблюдава при 33,5% (86/257) от пациентите, като 1,6% (4/257) са събития степен 3 – 4.

Специални популации

Старческа възраст

Сред ИПБ на Combo 450 ($n = 372$), 230 пациенти (61,8%) са били на възраст < 65 години, 107 (28,8%) на възраст 65 – 74 години и 35 (9,4%) на възраст > 75 години. Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността между пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти, с изключение на диария и пруритус, които се съобщават по-често при пациенти в старческа възраст.

В подгрупата пациенти на възраст ≥ 75 години, нежелани реакции от степен ≥ 3 (62,9 % спрямо 47,5 %), нежелани реакции (всички степени), изискващи промяна на дозата на който и да лекарствен продукт в проучването (60,0 % спрямо 48,1 %), или, водещи до прекратяване на лечението (25,7 % спрямо 7,4 %) са съобщавани по-често, отколкото при пациенти < 75 години. Най-честите нежелани реакции, съобщавани с по-висока честота при пациенти на възраст ≥ 75 години в сравнение с пациенти на възраст < 75 години, включват умора, гадене, диария, повръщане и анемия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Най-високата доза биниметиниб като самостоятелно средство, оценена в клинични проучвания, е била 80 mg, прилагана перорално два пъти дневно, и е била свързана с токсичност по отношение на очите (хориоретинопатия) и кожата (акнеиформен дерматит).

Няма конкретно лечение за предозиране. В случай на предозиране при необходимост пациентът трябва да бъде лекуван с поддържаща терапия и подходящо наблюдение.

Тъй като биниметиниб се свързва във висока степен с плазмените протеини, хемодиализата вероятно няма да бъде ефективна за лечение на предозиране на биниметиниб.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01EE03

Механизъм на действие

Биниметиниб е неконкурентен за АТФ обратим инхибитор на киназната активност на активираната от митоген извънклетъчна сигнално регулирана киназа 1 (mitogen-activated extracellular kinase 1, MEK1) и MEK2. В система без клетки биниметиниб инхибира MEK1 и MEK2 с половин максимална инхибиторна концентрация (IC_{50}) в 12-46 nM. Протеините MEK са предсигнални регулатори на пътя на извънклетъчната сигнално свързана киназа (extracellular signal-related kinase, ERK), която подпомага клетъчната пролиферация. При меланом и други ракови заболявания този път често се активира от мутирани форми на BRAF, които активират MEK. Биниметиниб инхибира активирането на MEK от BRAF и освен това инхибира киназната активност на MEK. Биниметиниб инхибира растежа при клетъчни линии от меланом с BRAF V600 мутация и показва противотуморни ефекти при животински модели на меланом с BRAF V600 мутация.

Комбинация с енкорафениб

Биниметиниб и енкорафениб (инхибитор на BRAF, вж. точка 5.1 от КХП на енкорафениб) инхибират MAPK пътя, което води до по-силна противотуморна активност, в сравнение с монотерапия с един от двата лекарствени продукта.

Клинична ефикасност и безопасност

Неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация

Безопасността и ефикасността на биниметиниб в комбинация с енкорафениб са оценени в рандомизирано (1:1:1), контролирано с активно вещество, открито, многоцентрово проучване фаза III с две части, при пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 E или K мутация (проучване CMEK162B2301), установена чрез изследване за BRAF. Пациентите са имали хистологично потвърден първичен меланом от кожен или неизвестен тип, но са изключвани онези с меланом на увеята или лигавицата. Допускани са пациенти, получили предишна адювантна терапия и една предишна линия на имунотерапия за неоперабилно, локалноавансирало или метастатично заболяване. Не е допускано предишно лечение с инхибитори на BRAF/MEK.

Проучване CMEK162B2301, Част 1

В Част 1 пациентите в проучването са рандомизирани на биниметиниб 45 mg перорално два пъти дневно плюс енкарафениб 450 mg перорално веднъж дневно (Combo 450, n = 192), енкарафениб 300 mg перорално веднъж дневно (наричано по-долу Enco 300, n = 194) или вемурафениб 960 mg перорално два пъти дневно (наричано по-долу Vem, n = 191). Лечението е продължило до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Рандомизирането е стратифицирано по стадий (IIIB, IIIC, IVM1a или IVM1b спрямо IVM1c) съгласно Американския обединен комитет по рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC), функционален статус (0 спрямо 1) съгласно Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и предишна имунотерапия за неоперабилно или метастатично заболяване (наличие спрямо отсъствие).

Основният измерител на резултатите за ефикасност е била преживяемостта без прогресия (progression-free survival, PFS) в Combo 450 в сравнение с вемурафениб, оценена от заслепен независим комитет за преглед (blinded independent review committee, BIRC). PFS, оценена от изследователите (изследователска оценка), представлява подкрепящ анализ. Една допълнителна вторична крайна точка включва PFS при Combo 450 в сравнение с Enco 300. Други вторични сравнения на ефикасността между Combo 450 и вемурафениб или Enco 300 включват обща преживяемост (overall survival, OS), честота на обективен отговор (objective response rate, ORR), продължителност на отговора (duration of response, DoR) и честота на контрол на заболяването (disease control rate, DCR), оценени от BIRC и чрез изследователската оценка.

Медианата на възрастта на пациентите е била 56 години (в диапазон от 20 до 89 години), 58% мъже, 90% от европейската раса, а 72% от пациентите са имали функционален статус по ECOG 0. Повечето пациенти са имали метастатично заболяване (95%) и са били в стадий IVM1c (64%); 27% от пациентите са имали повишена серумна лактатдехидрогеназа (ЛДХ) на изходното ниво, 45% от пациентите са имали поне 3 органа с тумор на изходно ниво, а 3,5% са имали метастази в мозъка. 27 пациенти (5%) са приемали предишни инхибитори на контролни точки (анти-PD1/PDL1 или ипилимумаб) (8 пациенти в рамото на Combo 450 (4%); 7 пациенти в рамото на вемурафениб (4%); 12 пациенти в рамото на Enco 300 (6%), включително 22 пациенти с метастатично заболяване (6 пациенти в рамото на Combo 450; 5 пациенти в рамото на вемурафениб; 11 пациенти в рамото на Enco 300) и 5 пациенти на адювантна терапия (2 пациенти в рамото на Combo 450; 2 пациенти в рамото на вемурафениб; 1 пациент в рамото на Enco 300).

Медианата на продължителността на експозицията е била 11,7 месеца при пациентите, лекувани с Combo 450, 7,1 месеца при пациентите, лекувани с енкарафениб 300 mg, и 6,2 месеца при пациентите, лекувани с вемурафениб. Медианата на относителния интензитет на дозата (relative dose intensity, RDI) за Combo 450 е била 99,6% за биниметиниб и 100% за енкарафениб, а медианата на RDI е била 86,2% за Enco 300 и 94,5% за вемурафениб.

Част 1 от проучването СМЕК162В2301 показва статистически значимо подобрене на PFS при пациентите, лекувани с Combo 450, спрямо пациентите, лекувани с вемурафениб. В таблица 4 са обобщени PFS и други резултати за ефикасност въз основа на централен преглед на данните от заслепен независим рентгенологичен комитет.

Резултатите за ефикасност въз основа на изследователската оценка съответстват на тези от независимия централен преглед. Нестратифицираните подгрупови анализи показват точкови оценки в полза на Combo 450, включително за LDH на изходно ниво, функционален статус по ECOG и стадий по AJCC.

Таблица 4: Проучване СМЕК162В2301, Част 1: Резултати за преживяемостта без прогресия и потвърдени резултати за общ отговор (независим централен преглед)

	Енкорафениб + биниметиниб n = 192 (Combo 450)	Енкорафениб n = 194 (Enco 300)	Вемурафениб n = 191 (Vem)
Дата на заключение на данните: 19 май 2016 г.			
PFS (първичен анализ)			
Брой събития (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Медиана, месеци (95% CI)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
HR ^a (95% CI) (спрямо Vem) р стойност (стратифициран логаритмичен рангов тест) ^б	0,54 (0,41, 0,71) < 0,0001		
HR ^a (95% CI) (спрямо Vem) Номинална р стойност		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR ^a (95% CI) (спрямо Enco 300) р стойност (стратифициран логаритмичен рангов тест) ^б	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Потвърден общ отговор			
Честота на общ отговор, n (%) (95% CI)	121 (63,0) (55,8, 69,9)	98 (50,5) (43,3, 57,8)	77 (40,3) (33,3, 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95% CI)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Продължителност на отговора			
Медиана, месеци (95% CI)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)

CI = доверителен интервал (confidence interval); CR = пълен отговор (complete response); DCR = честота на контрол на заболяването (Disease Control Rate) (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD, прилага се само за пациенти без таргетна лезия, които не са постигнали CR и нямат PD (прогресия на заболяването)); HR = коефициент на риск (hazard ratio); NE = не може да се оцени (not estimable); PFS = преживяемост без прогресия (progression-free survival); PR = частичен отговор (partial response); SD = стабилно заболяване (stable disease).

Vem = вемурафениб

^a Коефициент на риск въз основа на стратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска

^б Логаритмична рангова р-стойност (2-странна)

Качество на живот (QoL)(дата на заключение на данните: 19 май 2016 г.)

Използвани са функционалната оценка на ракова терапия – меланом (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma, FACT-M), основният въпросник за качество на живот на Европейската организация за изследване и лечение на рак (European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire, EORTC QLQ-C30) и 5-измерният 5-степенен преглед EuroQoL (EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination, EQ-5D-5L) за проучване на измерителите за свързано със здравето качество на живот, функциониране, симптоми на меланом и свързани с лечението нежелани реакции, получени чрез съобщаваните от пациентите резултати (patient-reported outcomes, PRO). Категоричното влошаване с 10% на FACT-M и

EORTC QLQ-C30 е имало значимо забавяне при пациентите, лекувани с Combo 450, спрямо другите лечения. Медианата на времето до категорично влошаване с 10% на резултата FACT-M не е достигната в рамото на Combo 450 и е била 22,1 месеца (95% CI 15,2, NE) в рамото на вемурафениб с HR за разликата 0,46 (95% CI 0,29, 0,72). Анализът на времето до категорично влошаване с 10% на EORTC QLQ-C30 скоро дава подобни резултати.

Пациентите, приемащи Combo 450, са съобщавали липса на промяна или леко подобрене в средната промяна на индекса EQ-5D-5L спрямо изходното ниво при всички посещения, докато пациентите, приемащи вемурафениб или енкорафениб, са съобщавали понижения при всички посещения (със статистически значими разлики). Оценката на промяната на скората във времето е показала същата тенденция за EORTC QLQ-C30 и при всички посещения – за FACT-M.

Проучване СМЕК162В2301, Част 2

Част 2 на проучването СМЕК162В2301 е проектирана изцяло за да оцени приноса на биниметиниб в комбинацията енкорафениб и биниметиниб.

PFS при енкорафениб 300 mg перорално веднъж дневно, използван в комбинация с биниметиниб 45 mg перорално два пъти дневно (Combo 300 n = 258), е сравнена с PFS при Епсо 300, (n = 280, включително 194 пациенти от Част 1 и 86 пациенти от Част 2). Включването в Част 2 започва след като всички пациенти от Част 1 са рандомизирани.

Окончателен анализ за ефикасност на проучване СМЕК162В2301, Части 1 и 2 (дата на заключване на данните: 31 март 2023 г.)

Окончателният анализ на ефикасността е в съответствие с резултатите от междинния анализ и демонстрира полза по отношение на OS за Combo 450 спрямо вемурафениб (HR 0,67 [95% CI:0,53,0,84] с медиана на OS 33,6 месеца спрямо 16,9 месеца). Резултатите за PFS и ORR (според BIRC) също потвърждават числено превъзходство в полза на Combo 450, със 7,6 месеца по-дълга медиана на PFS в рамото на Combo 450 в сравнение с рамото на вемурафениб, вижте всички подробни окончателни резултати за ефикасност в Таблица 5 и Фигури 1 и 2 по-долу.

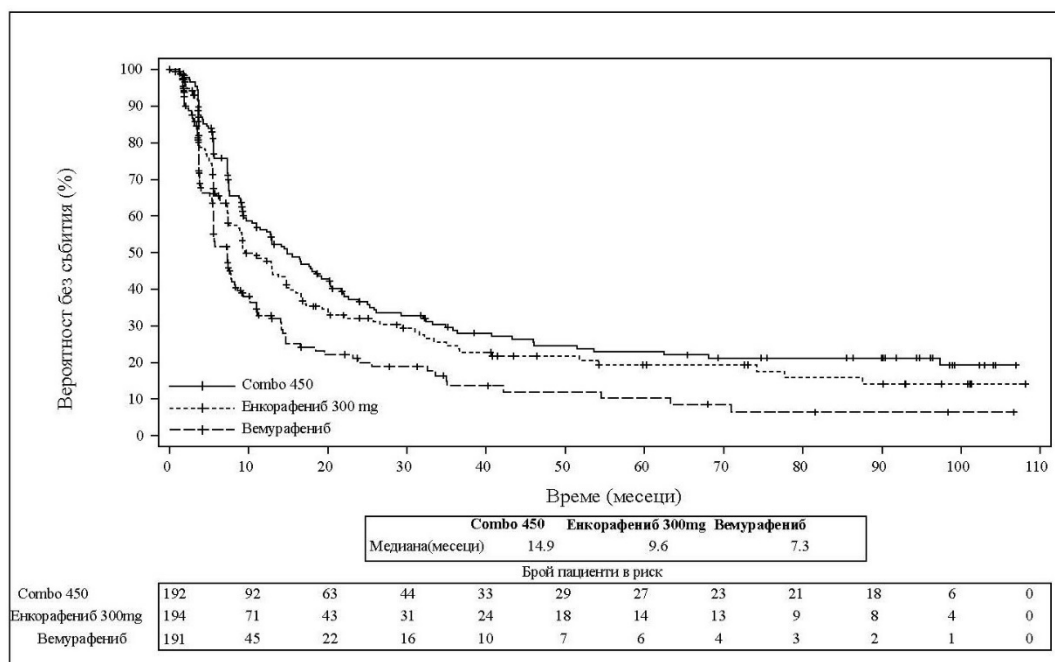
Освен това окончателният анализ на Част 2 показва числена разлика в OS за Combo 300 (Част 2) в сравнение с монотерапията с Епсо 300 (Части 1+2) (HR 0,89 [95% CI:0,72,1,09] с медиана на OS от 27,1 месеца [95% CI :21,6, 33,3] спрямо 22,7 месеца [95% CI: 19,3-29,3]). Медианата на PFS остава по-дълга в рамото на Combo 300 (Част 2), отколкото в групата на Епсо 300 (Части 1+2) с изчислена медиана на PFS съответно 12,9 месеца (95% CI: 10,9, 14,9) и 9,2 месеца (95% CI: 7,4, 11,1). Потвърдената ORR (според BIRC) е 67,8% (95% CI: 61,8, 73,5) и 51,4% (95% CI 45,4, 57,4) съответно в рамената на Combo 300 (Част 2) и Епсо 300 (Части 1 + 2). Подобни резултати са наблюдавани според оценката на изследователя.

Таблица 5: Проучване СМЕК162В2301: Окончателни резултати за PFS, OS и потвърдена ORR (дата на заключване на данните: 31 март 2023 г.)

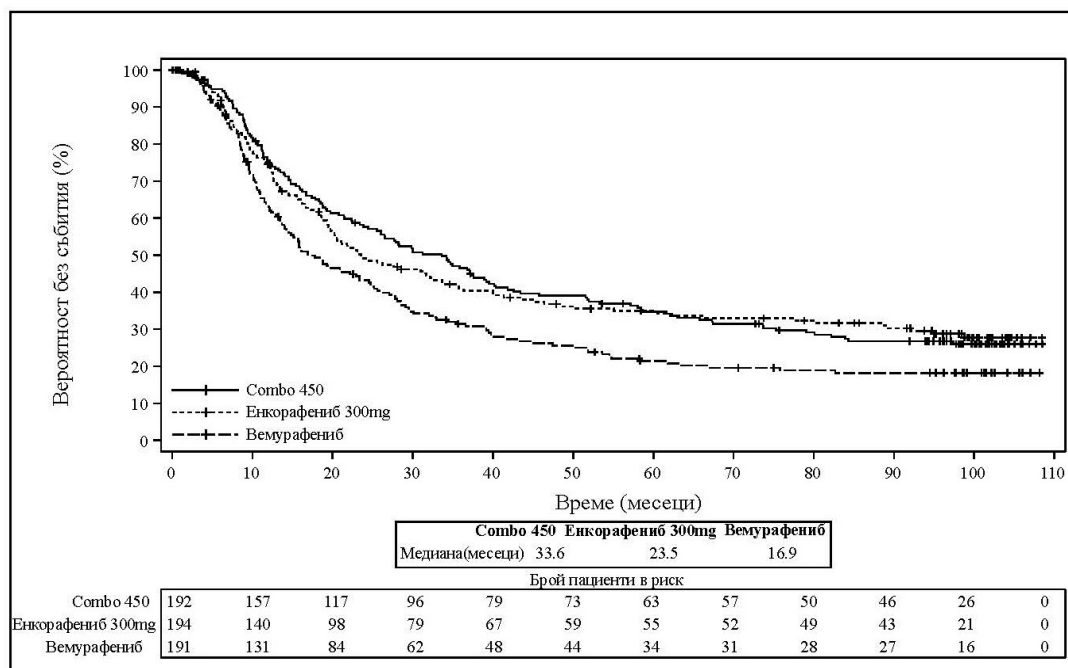
	Енкорафениб + биниметиниб N=192 (Combo 450)	Енкорафениб N=194 (Епсо 300)	Вемурафениб N=191 (Vem)
Окончателен анализ, дата на заключване на данните: 31 март 2023			
PFS (според BIRC)			
Брой събития (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Медиана ^a , месеци (95% CI)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
HR (95% CI) (спрямо Vem) Логаритмична рангова р-стойност (1- странна)*	0,51 (0,39, 0,66) <0,0001	0,68 (0,53, 0,88) 0,0017	

HR (95% CI) (спрямо Епсo 300) Логаритмична рангова р-стойност (1-странна)*	0,77 (0,60, 0,99) 0,0214		
OS			
Брой събития (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Медиана ^a , месеци (95% CI)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Вероятност за преживяемост ^b на 1-та година % (95%CI)	75,5 (68,8, 81,0)	74,6 (67,6, 80,3)	63,1 (55,7, 69,7)
на 2-та година %(95% CI)	57,7 (50,3, 64,3)	49,1 (41,5, 56,2)	43,2 (35,9, 50,2)
на 3-та година % (95% CI)	46,5 (39,3, 53,4)	40,9 (33,6, 48,1)	31,4 (24,8, 38,2)
на 5-та година % (95% CI)	34,7 (28,0, 41,5)	34,9 (27,9, 42,0)	21,4 (15,7, 27,8)
на 9-та година % (95% CI)	26,0 (19,8, 32,5)	27,8 (21,1, 34,8)	18,2 (12,8, 24,3)
HR ^c (95% CI) (спрямо Vem) Логаритмична рангова р-стойност (1-странна)*	0,67 (0,53, 0,84) 0,0003	0,74 (0,58, 0,94) 0,0063	
HR ^c (95% CI) (спрямо Епсo 300) Логаритмична рангова р-стойност (1-странна)*	0,93 (0,73, 1,19) 0,2821		
Потвърден най-добър общ отговор (според BIRC)			
потвърдена ORR ^г , n (%) (95% CI)	123 (64,1) (56,8, 70,8)	100 (51,5) (44,3, 58,8)	78 (40,8) (33,8, 48,2)
CR, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
PR, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
SD, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
DCR ^г , n (%) (95% CI)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	155 (81,2) (74,8, 86,4)
Продължителност на отговора (според BIRC)			
Медиана, месеци (95% CI)	18,6 (12,7, 27,6)	15,5 (11,1, 29,5)	12,3 (6,9, 14,5)
CI= доверителен интервал (confidence interval); пълен отговор (complete response); PR= частичен отговор (partial response); SD= стабилно заболяване (stable disease); DCR= честота на контрола на заболяването (Disease Control Rate) (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD); HR= коефициент на риск (hazard ratio); ORR=честота на обективен отговор (objective response rate) (CR+PR) ; PR и CR се потвърждават от повторни оценки, извършени не по-малко от 4 седмици след първото постигане на критериите за отговор. ^a Медиана (време до събитие) и нейните 95% CI се генерират чрез изчисление по КМ с метода на Brookmeyer и Crowley ^b Вероятност за преживяемост (получена от изчисленията за преживяемостта по КМ, формула на Greenwood, използвана за CI) ^в Логаритмичния рангов тест и моделът на Cox PH са стратифицирани по скалата на IVRS AJCC и статуса по ECOG. ^г Изчислените 95% CI се получава с помощта на точния метод на Clopper-Pearson *номинална р-стойност			

Фигура 1 Проучване СМЕК162В2301: Криви на Kaplan-Meier за PFS според BIRC (дата на заключване на данните: 31 март 2023 г.)



Фигура 2 Проучване СМЕК162В2301: Криви на Kaplan-Meier за OS (дата на заключване на данните: 31 март 2023 г.)



Авансирал недребноклетъчен рак на белия дроб BRAF V600E мутация – Проучване ARRAY-818-202

Безопасността и ефикасността на биниметиниб в комбинация с енкорафениб са оценени в отворено, многоцентрово, несравнително проучване фаза II (проучване ARRAY-818-202, PHAROS). Пациентите е трябвало да имат хистологично потвърден метастатичен НДКРБД с BRAF V600E мутация, функционален статус по ECOG 0 или 1 и измеримо заболяване.

Пациентите са получили 0 или 1 предишна линия на системна терапия в условия на метастази. Забранено е предходно лечение с BRAF инхибитори или MEK инхибитори.

Пациентите са включени въз основа на определянето на BRAF V600E мутация в туморната тъкан или кръвта (напр. ctDNA генетично изследване) чрез анализ в локална лабораторна среда. Потвърждение от централната лаборатория на статуса на BRAF V600E мутацията (т.е. всеки кратък вариант с протеинов ефект V600E) е извършено върху съхранена или прясна туморна тъкан, събрана при включването, и е използван теста FoundationOne CDx – F1CDx (тъкан).

Аналитичната чувствителност е оценена чрез изследване на границата на откриване (Limit of Detection, LoD) за F1CDx и F1LCDx, като се използва методът “hit rate” (дефиниран като най-ниското ниво с $\geq 95\%$ откриване) чрез оценка на честотата на вариантните алели (variant allele frequency, VAF) за къси варианти. За F1CDx медианата на LoD за заместване е определена на 3,2% VAF.

Общо 98 пациенти са включени и лекувани с биниметиниб 45 mg перорално два пъти дневно и енкорафениб 450 mg перорално един път дневно. Лечението продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Основният измерител на резултата за ефикасност е честотата на обективния отговор (ORR), оценен от независим радиологичен преглед (Independent Radiology Review, IRR), съгласно RECIST v1.1. Вторичните крайни точки включват продължителност на отговора (duration of response, DoR), честотата на контрол на заболяването (DCR), PFS и OS. Резултатите от първичния анализ на нелекувани преди това пациенти за 18,2 месеца лечение и за 12,8 месеца лечение при лекувани преди това пациенти са представени по-долу.

От 98 пациенти, включени в това проучване, 59 (60,2 %) не са лекувани досега. Медианата на възрастта на пациентите е 70 години (47-86), 53 % са жени, 88 % са бели и 30 % никога не са пушили. 74 % са имали изходно ниво на функционален статус по ECOG 1 (67,8 % от участниците са имали изходно ниво на PS 1 в нелекуваната популация и 82,1 % в лекуваната преди това популация). Всички пациенти са имали метастатично заболяване, от което 8 % са имали мозъчни метастази на изходно ниво и 97 % са имали аденокарцином.

По време на първичния анализ медианата на продължителността на експозицията е 15,1 месеца при нелекуваните пациенти и 5,4 месеца при лекувани преди това пациенти. В общата популация медианата на относителния интензитет на дозата (relative dose intensity, RDI) е 95,4 % за биниметиниб и 99,2 % за енкорафениб.

По време на първичния анализ, първичната крайна точка на IRR-оценената ORR в нелекуваната популация е 74,6 % (95 % CI: 61,6, 85,0), включително 9 (15,3 %) CRs и 35 (59,3 %) PRs. ORR на IRR в лекуваната преди това популация е 46,2 % (95 % CI: 30,1, 62,8), включително 4 (10,3 %) CRs и 14 (35,9 %) PRs.

Резултатите, актуализирани с допълнителното 10-месечно проследяване (медиана на продължителността на експозиция 16,3 месеца при нелекувани досега пациенти и 5,5 месеца при лекувани преди това пациенти), са представени в Таблица 6.

Таблица 6. Проучване ARRAY-818-202: Резултати за ефикасност

	Биниметиниб с енкарафениб	
	Нелекувани (N=59)	Лекувани преди това (N=39)
ORR на IRR		
ORR, % (95% CI)	75% (62, 85)	46% (30, 63)
CR, %	15%	10%
PR, %	59%	36%
DoR на IRR	N=44	N=18
Медиана на DoR, месеци (95% CI)	40,0 (23,1, NE)*	16,7 (7,4, NE)*
% с DoR $\geq$ 12 месеца	64%	44%

*Резултатите от анализа на чувствителността, разглеждащ новата противоракова терапия като събитие в допълнение към прогресията и леталния изход, са 23,1 месеца при нелекувани пациенти (14,8; NE) и 12,0 месеца (6,3; NE) при лекувани преди това пациенти.

N = брой пациенти; ORR = честота на обективен отговор; CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; PR = частичен отговор; DoR = продължителност на отговора; IRR=независим радиологичен преглед; NE = не може да се оцени

Сърдечна електрофизиология

В анализа за безопасност от сборните проучвания, честотата на ново удължаване на QTcF интервала >500 ms е 1,1% (4/363) в ИПБ на Combo 450 (n = 372) и 2,5% (5/203) в групата на енкарафениб като монотерапия на пациенти с меланом. Наблюдавано е удължаване на QTcF интервала > 60 ms спрямо стойностите преди лечението при 6,0 % (22/364) от пациентите в ИПБ на Combo 450 и при 3,4% (7/204) в групата на енкарафениб като самостоятелно средство (вж. точка 5.1 от КХП за енкарафениб).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с биниметиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на белия дроб (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията)

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на биниметиниб е проучвана при здрави участници и пациенти със солидни тумори. След многократно прилагане два пъти дневно едновременно с енкарафениб, биниметиниб достига стационарно състояние до 15 дни без значимо кумулиране. Средната стойност (CV %) на $C_{max,ss}$ е била 654 ng/ml (34,7%), а средната стойност на AUC_{ss} е била 2,35 ug.h/ml (28,0%) в комбинация с енкарафениб, както е оценено чрез популационно ФК моделиране при пациенти с нерезектабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация. Фармакокинетиката на биниметиниб се изменя приблизително пропорционално на дозата.

Абсорбция

След перорално приложение биниметиниб се абсорбира бързо с медиана на T_{max} 1,5 часа. След приложение на единична перорална доза 45 mg [^{14}C] биниметиниб при здрави участници се абсорбира поне 50% от дозата. Приложението на единична доза биниметиниб 45 mg заедно с храна с високо съдържание на мазнини и калории понижава максималната концентрация на биниметиниб (C_{max}) със 17%, а площта под кривата концентрация-време (AUC) остава непроменена. Проучване за лекарствени взаимодействия при здрави участници показва, че степента на експозиция на биниметиниб не се променя в присъствието на вещество, изменящо

стомашното рН (рабепразол).

Разпределение

Биниметиниб се свързва 97,2% с човешките плазени протеини *in vitro*. Биниметиниб се разпределя повече в плазмата, отколкото в кръвта. При хора съотношението кръв/плазма е 0,718. След единична перорална доза 45 mg [¹⁴C] биниметиниб при здрави участници привидният обем на разпределение (V_z/F) на биниметиниб е 374 l.

Биотрансформация

След единична перорална доза 45 mg [¹⁴C] биниметиниб при здрави участници основните пътища на биотрансформация на биниметиниб, наблюдавани при хора, включват глюкурониране, N-деалкилиране, амидна хидролиза и загуба на етандиол от страничната верига. Максималният принос на директното глюкурониране към очистването на биниметиниб е оценено на 61,2%. След единична перорална доза 45 mg [¹⁴C] биниметиниб при здрави участници приблизително 60% от AUC на циркулиращата радиоактивност в плазмата се дължи на биниметиниб. *In vitro* CYP1A2 и CYP2C19 катализират образуването на активния метаболит, който представлява по-малко от 20% от клиничната експозиция на биниметиниб.

Елиминиране

След единична перорална доза 45 mg [¹⁴C] биниметиниб при здрави участници средно 62,3% от радиоактивността се елиминират с фецеса, а 31,4% – с урината. В урината 6,5% от радиоактивността се екскретират като биниметиниб. Средният (CV %) привиден клирънс (CL/F) на биниметиниб е 28,2 l/h (17,5%). Медианата (диапазон) на терминалния полуживот (T_{1/2}) на биниметиниб е 8,66 h (от 8,10 до 13,6 h).

Взаимодействия на лекарствения продукт

Влияние на индуктори или инхибитори на UGT1A1 върху биниметиниб

Биниметиниб се метаболизира основно чрез медирано от UGT1A1 глюкурониране. При поданализ в клинично проучване обаче не е наблюдавана явна връзка между експозицията на биниметиниб и UGT1A1 мутационния статус. Освен това симулации за изследване на ефекта на 400 mg атазанавир (инхибитор на UGT1A1) върху експозицията на 45 mg биниметиниб прогнозира подобна C_{max} на биниметиниб при наличие или отсъствие на атазанавир. Следователно степента на лекарствени взаимодействия, медирано от UGT1A1, е минимална и е малко вероятно да има клинично значение. Тъй като обаче това не е оценявано в официално клинично проучване, приложението на индуктори или инхибитори на UGT1A1 трябва да се извършва с повишено внимание.

Влияние на CYP ензими върху биниметиниб

In vitro CYP1A2 и CYP2C19 катализират образуването на активния метаболит AR00426032 (M3) чрез окислително N-деметилиране.

Влияние на биниметиниб върху субстрати на CYP

Биниметиниб е слаб обратен инхибитор на CYP1A2 и CYP2C9.

Влияние на транспортери върху биниметиниб

In vitro експерименти показват, че биниметиниб е субстрат на Р-гликопротеина (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP). Не е вероятно инхибирането на Р-gp или BCRP да доведе до клинично значимо повишение в концентрациите на биниметиниб, тъй като биниметиниб проявява умерено до свободно пасивно преминаване.

Влияние на биниметиниб върху транспортери

Биниметиниб е слаб инхибитор на OAT3. Не се очакват клинично значими лекарствени

взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ на биниметиниб с други транспортери.

Биниметиниб се метаболизира чрез UGT и CYP1A2 и е субстрат на P-gr. Специфичните индуктори на тези ензими не са проучени и могат да доведат до загуба на ефикасност.

Специални популации

Възраст, телесно тегло

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ възрастта и телесното тегло нямат клинично значимо влияние върху системната експозиция на биниметиниб при възрастни.

Няма налични клинични данни за педиатричната популация. Профилът на безопасност в педиатричната популация е неизвестен. При юноши с метастатичен меланом с мутация BRAF V600 на възраст от 12 до <18 години, популационната фармакокинетична симулация показва, че следните дози и намаления на дозата за контрол на нежеланите реакции водят до плазмена експозиция, подобна на тази, постигната при възрастни:

- С телесно тегло 40 кг и повече: доза за възрастни 45 mg два пъти дневно (BID) със същото намаление на дозата: 30 mg два пъти дневно (BID).
- С телесно тегло под 40 кг: 30 mg два пъти дневно (BID), въз основа на симулациите при по-ниски дози, не се препоръчва намаление на дозата.

Деца под 12 години не трябва да бъдат лекувани с биниметиниб.

Пол

Популационен фармакокинетичен (ФК) анализ показва, че ФК на биниметиниб е подобна при мъже и жени.

Раса

Няма достатъчно данни за оценка на потенциалните разлики в експозицията на биниметиниб по раса или етнос.

Чернодробно увреждане

Тъй като биниметиниб се метаболизира и елиминира основно чрез черния дроб, пациентите с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане може да имат повишена експозиция. Резултатите от специално клинично проучване с биниметиниб, приложен самостоятелно, показват подобна експозиция при пациенти с умерена степен на увреждане (клас А по Child-Pugh) и участници с нормална чернодробна функция. Наблюдавано е двукратно повишаване в общата експозиция на биниметиниб (AUC) при пациенти с умерена (клас В по Child-Pugh) и тежка степен на (клас С по Child-Pugh) чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Това повишаване става трикратно както при умерена, така и при тежка степен на чернодробно увреждане, когато се отчете експозицията на свободния биниметиниб (вж. точка 4.2).

Синдром на Gilbert

Биниметиниб не е оценяван при пациенти с болестта на Gilbert. Тъй като основният път на чернодробна биотрансформация на биниметиниб е глюкуронирането, лекуващият лекар трябва да вземе решение за лечение, отчитайки индивидуалните ползи и рискове.

Бъбречно увреждане

Биниметиниб се елиминира минимално чрез бъбреците. Резултатите от специално клинично проучване показват, че пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане ($eGFR \leq 29 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) имат 29% повишение на експозицията (AUC_{inf}), 21% повишение на C_{max} и 22% понижение на CL/F в сравнение със съответни здрави участници. Тези разлики са в рамките на вариационността, наблюдавана за тези параметри и в двете кохорти на проучването (25% – 49%), и вариационността, наблюдавана преди това в клинични проучвания при пациенти, така че не е вероятно те да са клинично значими.

Ефектите на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на биниметиниб в комбинация с енкорафениб не са оценявани клинично.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Многократното перорално приложение на биниметиниб при плъхове за период до 6 месеца е било свързано с минерализация на меките тъкани, лезии на стомашната лигавица и обратими минимални до умерени клинични патологични промени при експозиции, 7 до 12,5 пъти по-високи от терапевтичните експозиции при хора. В проучване за стомашно дразнене при плъхове е наблюдавана повишена честота на повърхностни лезии на лигавицата и хеморагични язви. При дългопашати макаци пероралното приложение на биниметиниб е било свързано със стомашно-чревна непоносимост, умерени клинични патологични промени, хиперцелуларност на костния мозък и микроскопски находки на стомашно-чревно възпаление, обратими при най-ниските дози, които са били под терапевтичните експозиции при хора.

Не е оценяван канцерогенният потенциал на биниметиниб. Стандартните проучвания за генотоксичност на биниметиниб са били отрицателни.

Потенциалните ембриофетални ефекти на биниметиниб са оценени при плъхове и зайци. При плъхове се наблюдава по-слабо увеличаване на телесното тегло в гестационния период, понижено телесно тегло и по-малък брой осифицирани примордиални стернални сегменти при фетусите. Не се наблюдават ефекти при 14 пъти по-висока от терапевтичната експозиция при хора.

При зайци се наблюдават смъртност, физически признаци на токсичност при майката, понижено телесно тегло в гестационния период и аборт. Наблюдава се намаляване на броя на жизнеспособните фетуси и по-ниско телесното тегло на фетусите, както и повишена постимплантационна загуба и резорбция. При най-високите дози, при потомството се наблюдава повишена честота на дефекти на вентрикуларния септум и изменения на белодробния ствол. Не се наблюдават ефекти при 3 пъти по-висока от терапевтичната експозиция при хора.

Не са провеждани проучвания за фертилитета с биниметиниб. В проучвания за токсичност при многократно прилагане няма съображение по отношение на фертилитета след патологичен преглед на репродуктивните органи при плъхове и маймуни.

Биниметиниб има фототоксичен потенциал *in vitro*.

In vitro е доказан минимален риск за фотосензибилизация при перорална доза, водеща до 3,8 пъти по-висока експозиция от тази, която се постига при препоръчителната доза при хора. Тези данни показват, че за пациентите съществува минимален риск от фототоксичност при терапевтични дози биниметиниб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална (E460i)

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Кроскармелоза натрий (E468)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Mektovi 15 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол) (E1203)

Макрогол 3350 (E1521)

Титанов диоксид (E171)

Талк (E533b)

Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, черен (E172)

Mektovi 45 mg филмирани таблетки

Поли(винилов алкохол) (E1203)
Макрогол 4000 (E1521)
Калциев карбонат (E170)
Талк (E533b)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Mektovi 15 mg филмирани таблетки

Блистер от PVC/PVDC/алуминий, съдържащ 12 таблетки. Всяка опаковка съдържа или 84, или 168 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Mektovi 45 mg филмирани таблетки

Блистер от PVC/PVDC/алуминий, съдържащ 14 таблетки. Всяка опаковка съдържа или 28, или 56 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mektovi 15 mg филмирани таблетки

EU/1/18/1315/001 84 филмирани таблетки

EU/1/18/1315/002 168 филмирани таблетки

Mektovi 45 mg филмирани таблетки

EU/1/18/1315/003 28 филмирани таблетки

EU/1/18/1315/004 56 филмирани таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 септември 2018 г.

Дата на последно подновяване: 23 юни 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Site Progiopharm, rue du Lycée
45500 GIEN
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мектови 15 mg филмирани таблетки
биниметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg биниметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Таблетките съдържат също и лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

84 филмирани таблетки
168 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1315/001 84 филмирани таблетки
EU/1/18/1315/002 168 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mektovi 15 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мектови 15 mg таблетки
биниметиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Pierre Fabre Médicament

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мектови 45 mg филмирани таблетки
биниметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg биниметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Таблетките съдържат също и лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1315/003 28 филмирани таблетки
EU/1/18/1315/004 56 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

mektovi 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мектови 45 mg таблетки
биниметиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Pierre Fabre Médicament

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Mektovi 15 mg филмирани таблетки

Mektovi 45 mg филмирани таблетки

биниметиниб (binimetinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Mektovi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mektovi
3. Как да приемате Mektovi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Mektovi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Mektovi и за какво се използва

Mektovi е противораково лекарство, което съдържа активното вещество биниметиниб. То се използва при възрастни в комбинация с друго лекарство, съдържащо енкарафениб, за лечение на тип рак на кожата, наречен меланом, или вид рак на белия дроб, наречен недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), когато ракът

- има особена промяна (мутация) в ген, отговорен за производството на белтък, наречен BRAF, и
- се е разпространил към други части на тялото или не може да бъде отстранен по хирургичен път.

Мутациите в гена BRAF могат да доведат до производство на белтъци, които да накарат рака Ви да расте. Mektovi е насочен към друг белтък, наречен MEK, който стимулира растежа на раковите клетки. Когато Mektovi се използва в комбинация с енкарафениб (който е насочен към променения белтък BRAF), това забавя или спира растежа на рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mektovi

Преди началото на лечението лекарят ще Ви провери за BRAF мутация.

Тъй като Mektovi трябва да се използва в комбинация с енкарафениб, освен настоящата листовка внимателно прочетете и листовката на енкарафениб.

Не приемайте Mektovi

- ако сте алергични към биниметиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Mektovi, за всички заболявания, които имате, особено някои от следните:

- проблеми със сърцето;
- проблеми, свързани с кръвене, ако приемате лекарства, които могат да предизвикат кръвене;
- проблеми с очите, включително глаукома или повишено вътреочно налягане;
- проблеми с мускулите;
- високо кръвно налягане;
- кръвни съсиреци;
- проблем с белите дробове или дишането;
- проблеми с черния дроб.

Кажете на лекаря си, ако някога сте имали запушване на вената, отвеждаща кръвта от окото (оклузия на ретиналната вена), тъй като Mektovi не се препоръчва в такива случаи.

Кажете на лекаря си, ако сте имали рак, различен от меланом или НДКРБД, тъй като биниметиниб, приеман заедно с енкарафениб, може да причини влошаване на определени типове рак.

Кажете незабавно на лекаря, фармацевта или медицинската си сестра, ако получите следното, докато приемате това лекарство:

- **Проблеми със сърцето:** Mektovi може да накара сърцето Ви да работи по-зле или да влоши съществуващи проблеми със сърцето. Лекарят Ви ще провери дали сърцето Ви функционира правилно преди и по време на лечението Ви с това лекарство. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате някакви симптоми на проблеми със сърцето, като замайване, умора, примайване, ако имате задух, ако имате силно, ускорено или неравномерно биене на сърцето или ако имате подуване на краката.
- **Проблеми, свързани с кръвене:** Mektovi може да причини сериозни проблеми, свързани с кръвене. Кажете незабавно на лекаря си, ако имате някакви симптоми на проблеми, свързани с кръвене, като кашляне на кръв, кръвави съсиреци, повърнати материи, съдържащи кръв, или такива, които приличат на утайка от кафе, червени или черни изпражнения, които приличат на катран, отделяне на кръв в урината, болка в стомаха (корема), необичайно вагинално кръвене. Също така кажете на Вашия лекар, ако имате главоболие, замайване или слабост.
- **Проблеми с очите:** Mektovi може да причини сериозни проблеми с очите. Говорете с Вашия лекар, ако получите замъглено зрение, загуба на зрение или други промени на зрението (като цветни точки в зрителното поле), ореол (да виждате замъглен контур около обектите). Лекарят ще прегледа очите Ви за всякакви проблеми със зрението, докато приемате Mektovi.
- **Проблеми с мускулите:** Mektovi може също да причини разрушаване на мускули (рабдомиолиза). Лекарят Ви ще направи кръвни изследвания, за да провери за проблеми с мускулите преди и по време на лечението. Като предпазна мярка трябва да пиете много течности по време на лечението. Кажете на Вашия лекар незабавно, ако получите болка в мускулите, крампи, схващане, спазми, тъмна урина.
- **Високо кръвно налягане:** Mektovi може да повиши кръвното налягане. Вашият лекар или медицинска сестра ще проверява кръвното Ви налягане преди и по време на лечението с Mektovi. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако получите силно главоболие, почувствате замайване, примайване или ако кръвното Ви налягане, което сте измерили с апарат за кръвно налягане в домашни условия, е много по-високо от обичайното.

- **Кръвни съсиреци:** Mektovi може да причини образуване на кръвни съсиреци в ръцете или краката Ви, а ако съсирек се придвижи до белите дробове, това може да доведе до смърт. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако имате гръдна болка, внезапен задух, затруднено дишане, болка в краката със или без подуване, подуване на ръцете и краката или хладна, бледа кожа на ръка или крак. Ако е необходимо, лекарят Ви може да спре лечението временно или окончателно.
- **Проблеми с белите дробове или дишането:** Това лекарство може да причини проблеми с белите дробове или дишането, включително възпаление на белите дробове (пневмонит или интерстициална белодробна болест). Признаците и симптомите може да включват: кашлица, задух или умора. Ако е необходимо, лекарят Ви може да спре лечението временно или окончателно.
- **Промени на кожата:** Mektovi, когато се приема с енкарафениб, може да причини други типове рак на кожата, като кожен плоскоклетъчен карцином. Лекарят Ви ще проверява кожата Ви преди започване на лечението, на всеки 2 месеца по време на лечението и до 6 месеца, след като спрете да приемате тези лекарства, за да проверява за нов рак на кожата. Кажете незабавно на лекаря си, ако забележите каквито и да е било промени на кожата по време на лечението или след него, включително: нова брадавица, болезнена или зачервена подутина по кожата, която кърви или не преминава, или промяна в размера или цвета на бенка. Освен това лекарят трябва да провери за плоскоклетъчен карцином на главата, шията, устата и лимфните Ви възли и също така редовно ще Ви се прави компютърна томография. Това е предпазна мярка, в случай че се развие плоскоклетъчен карцином в тялото Ви. Също така се препоръчват прегледи на гениталиите (за жени) и ануса преди започването и в края на лечението Ви.
- **Проблеми с черния дроб:** Mektovi може да причини отклонения в кръвните изследвания, свързани с черния дроб (повишени нива на чернодробни ензими). Лекарят Ви ще направи кръвни изследвания, за да провери черния Ви дроб, преди и по време на лечението.

Ако почувствате някой от тези симптоми, обърнете се към Вашия лекар незабавно, тъй като това може да е животозастрашаващо състояние: гадене, задух, неравномерен сърдечен ритъм, мускулни крампи, гърчове, помътняване на урината, намаляване отделянето на урина и умора. Тези симптоми могат да бъдат породени от група метаболитни усложнения, които могат да настъпят по време на лечението на рак, причинени от продуктите от разграждането на умиращи ракови клетки (синдром на туморен разпад), и могат да доведат до промени в бъбречната функция (вижте също точка 4: Възможни нежелани ефекти).

Деца и юноши

Mektovi не се препоръчва за деца и юноши на възраст под 18 години. Лекарството не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Mektovi

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Някои лекарства могат да повлияят върху действието на Mektovi или да увеличат вероятността да получите нежелани реакции. По-конкретно информирайте лекаря си, ако приемате някое от лекарствата от този списък или други лекарства:

- някои лекарства за лечение на бактериални инфекции, като рифампицин, ципрофлоксацин;
- някои лекарства, които обичайно се използват за лечение на епилепсия, като фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин;
- някои лекарства за лечение на ХИВ, като индинавир, атазанавир;

- лекарство за лечение на карцином, наречено сорафениб;
- билково лечение за депресия: жълт кантарион;
- лекарство, използвано за лечение на депресия, като дулоксетин;
- лекарство, което обичайно се използва за лечение на висок холестерол, като правастатин;
- лекарство, което се използва за лечение на проблеми с дишането, теофилин.

Бременност

Mektovi не се препоръчва по време на бременност. Той може да причини трайно увреждане или вродени дефекти на плода.

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате надеждна контрацепция, докато приемате Mektovi, и да продължите да я използвате поне 1 месец след приема на последната си доза. Свържете се незабавно с лекаря си, ако забременеете, докато приемате Mektovi.

Кърмене

Mektovi не се препоръчва по време на кърмене. Не е известно дали Mektovi преминава в кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с лекаря си, преди да приемете това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Mektovi може да засегне способността Ви за шофиране и работа с машини. Докато приемате Mektovi, избягвайте да шофирате и да работите с машини, ако имате проблеми със зрението или други нежелани реакции, които могат да засегнат способността Ви да шофирате или работите с машини (вижте точка 4). Консултирайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурни дали може да шофирате.

Mektovi съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, консултирайте се с него, преди да приемете това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Mektovi

По колко да приемате

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Mektovi е 45 mg (3 таблетки по 15 mg или една таблетка по 45 mg) два пъти дневно, приблизително през 12 часа, съответстващи на дневна доза 90 mg. Ще получавате и лечение с друго лекарство, енкарафениб.

Ако получите сериозни нежелани реакции (като проблеми със сърцето, очите или кожата), лекарят Ви може да понижи дозата или да спре лечението временно или окончателно.

Как да приемате Mektovi

Поглъщайте таблетките цели с вода. Mektovi може да се приема с храна или между храненията.

Ако не можете да поглъщате таблетките цели, можете да разтворите таблетките Mektovi 15 mg в малка чаша с приблизително 10 ml (около 2 чаени лъжички) с вода, или портокалов сок, или ябълков сок и да приемете съдържанието веднага. Чашата трябва да се изплакне с още 10 ml (около 2 чаени лъжички) вода, или портокалов сок или ябълков сок, и съдържанието да се изпие веднага. Ако не се приеме в рамките на 30 минути, изхвърлете сместа и пригответе нова.

Ако повръщате

Ако повърнете по което и да е време след приема на Mektovi, не приемайте допълнителна доза. Приемете следващата доза по график.

Ако сте приели повече от необходимата доза Mektovi

Ако сте приели повече от необходимите таблетки, свържете се незабавно с лекаря, фармацевта или медицинската си сестра. По възможност им покажете тази листовка и опаковката на лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете Mektovi

Ако пропуснете доза Mektovi, приемете я веднага щом си спомните. Ако обаче сте пропуснали дозата преди повече от 6 часа, не приемайте тази доза, а направо следващата в обичайното време. След това продължете да приемате таблетките си на редовни интервали, както обикновено.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Mektovi

Важно е да приемате Mektovi толкова дълго, колкото е предписал лекарят Ви. Не спирайте да приемате това лекарство, освен ако не Ви каже лекарят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Mektovi може да причини сериозни нежелани реакции. Кажете незабавно на лекаря си, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции, независимо дали се е появила за пръв път, или се е влошила (вижте също точка 2)

Проблеми със сърцето: Mektovi може да засегне работата на сърцето Ви (понижаване на левокамерната фракция на изтласкване). Признаците и симптомите може да включват:

- замайване, умора или примаяване;
- задух;
- усещане за засилено, ускорено или неравномерно сърцебиене;
- подуване на краката.

Високо кръвно налягане: Mektovi може да повиши кръвното налягане. Кажете незабавно на лекаря си, ако получите силно главоболие, замайване или примаяване или ако кръвното Ви налягане, което сте измерили с апарат за кръвно налягане в домашни условия, е много по-високо от обичайното.

Кръвни съсиреци: Mektovi може да причини образуване на кръвни съсиреци (венозна тромбоемболия, включително белодробна емболия). Признаците и симптомите може да включват:

- болка в гърдите;
- внезапен задух или затруднено дишане;
- болка в краката със или без подуване;
- подуване на ръцете и краката;
- хладна и бледа кожа на ръка или крак.

Проблеми с очите: Mektovi може да причини изтичане на течност под ретината на окото, което води до отлепване на различни слоеве в окото (отлепване на пигментния епител на ретината) и може да доведе до следните симптоми:

- замъглено зрение, загуба на зрението или други промени в зрението (например цветни петна);
- ореол (замъглен контур около обектите);
- болка, подуване или зачервяване на окото.

Проблеми с мускулите: Mektovi може да причини разрушаване на мускули (рабдомиолиза), което да доведе до бъбречно нарушение и да е фатално. Признаците и симптомите може да включват:

- болка, крампи, схващане или спазъм на мускул;
- тъмна урина.

Проблеми, свързани с кръвене: Mektovi може да причини сериозни проблеми, свързани с кръвене. Кажете незабавно на лекаря си, ако имате необичайно кръвене или признаци на кръвене, включително:

- главоболие, замайване или слабост;
- кашляне на кръв или кръвни съсиреци;
- повърнати материи, съдържащи кръв, или такива, които приличат на утайка от кафе;
- червени или черни изпражнения, които приличат на катран;
- кръв в урината;
- болка в стомаха (корема);
- необичайно вагинално кръвене.

Други типове рак на кожата: Когато Mektovi се приема с енкарафениб, пациентът може да развие различни типове рак на кожата, като кожен плоскоклетъчен карцином. Обикновено тези кожни ракови заболявания (вижте също точка 2) са ограничени на малка площ и могат да се отстранят по хирургичен път и лечението с Mektovi (и енкарафениб) може да продължи без прекъсване.

Синдром на туморен разпад: Mektovi може да предизвика бързо разпадане на раковите клетки, което при някои хора може да е фатално. Симптомите включват гадене, задух, неравномерен сърдечен ритъм, мускулни крампи, гърчове, помътняване на урината, намаляване отделянето на урината и умора.

Други нежелани реакции, когато Mektovi и енкарафениб се приемат заедно

Освен сериозните нежелани реакции, описани по-горе, хората, които приемат Mektovi заедно с енкарафениб, могат да получат и следните нежелани реакции.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- понижен брой червени кръвни клетки (анемия)
- проблем с нервите, който може да предизвика болка, загуба на усещане или изтръпване на ръцете и стъпалата
- главоболие
- замайване
- кръвене на различни места в тялото
- проблеми със зрението (зрително увреждане)
- болка в стомаха
- диария
- повръщане
- гадене
- запек
- сърбеж
- суха кожа

- загуба или оредяване на косата (алопеция)
- различни типове кожен обрив
- удебеляване на външните слоеве на кожата
- болка в ставите (артралгия)
- мускулни нарушения
- болка в гърба
- болка в крайниците
- повишена температура
- подуване на ръцете или краката (периферен оток), локализирано подуване
- умора
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания за функцията на черния дроб
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания, свързани с креатинфосфокиназата в кръвта, които свидетелстват за увреждане на сърцето и мускулите

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- някои типове кожни тумори, като кожен папилом
- алергична реакция, която може да включва подуване на лицето и затруднено дишане
- промяна на вкуса
- възпаление на окото (увеит)
- възпаление на дебелото черво (колит)
- зачервяване, напукване или нацепване на кожата
- възпаление на мастния слой под кожата, симптомите включват болезнени кожни възли
- кожен обрив с равен участък от кожата с променен цвят или подутини, подобни на акне (акнеiformен дерматит)
- зачервяване, белене на кожата или мехури по ръцете и краката (палмарно-плантарна еритродизестезия или синдром „ръка-крак“)
- бъбречна недостатъчност
- отклонения в резултатите от бъбречни изследвания (повишен креатинин)
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания на чернодробната функция (алкална фосфатаза в кръвта)
- отклонения в резултатите от кръвни изследвания за функцията на панкреаса (амилаза, липаза)
- повишена чувствителност на кожата към слънчева светлина

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- някои видове кожни тумори, като базалноклетъчен карцином
- слабост и парализа на лицевите мускули
- възпаление на панкреаса (панкреатит), което причинява силна болка в корема

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Mektovi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Mektovi

- Активното вещество е биниметиниб.
Mektovi 15 mg филмирана таблетка: всяка филмирана таблетка съдържа 15 mg биниметиниб.
Mektovi 45 mg филмирана таблетка: всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg биниметиниб.
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза (E460i), колоиден безводен силициев диоксид (E551), кроскармелоза натрий (E468) и магнезиев стеарат (E470b). Вижте точка 2 „Mektovi съдържа лактоза“.
 - Филмово покритие на таблетката:
Mektovi 15 mg филмирана таблетка: поли(винилов алкохол) (E1203), макрогол 3350 (E1521), титанов диоксид (E171), талк (E533b), жълт железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172).
Mektovi 45 mg филмирана таблетка: поли(винилов алкохол) (E1203), макрогол 4000 (E1521), калциев карбонат (E170), талк (E533b).

Как изглежда Mektovi и какво съдържа опаковката

Mektovi 15 mg филмирани таблетки

Филмираните таблетки са жълти до тъмножълти, двойноизпъкнали, овални, филмирани таблетки без делителна черта, с вдлъбнато релефно означение „A“ от едната страна и „15“ от другата.

Mektovi 15 mg филмирани таблетки се предлага в опаковки по 84 таблетки (7 блистера по 12 таблетки) или 168 таблетки (14 блистера по 12 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Mektovi 45 mg филмирани таблетки

Филмираните таблетки са бели до почти бели, без делителна черта, двойноизпъкнали, овални филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "45" от едната страна.

Mektovi 45 mg филмирани таблетки се предлага в опаковки по 28 таблетки (2 блистера по 14 таблетки) или 56 таблетки (4 блистера по 14 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Франция

Производител

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site ProgiPharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.