

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mektovi 15 mg filmoverttrukne tabletter

Mektovi 45 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Mektovi 15 mg filmoverttrukne tabletter

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 15 mg binimetinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 133,5 mg lactosemonohydrat.

Mektovi 45 mg filmoverttrukne tabletter

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 45 mg binimetinib.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 234,9 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukken tablet (tablet).

Mektovi 15 mg filmoverttrukne tabletter

Gule til mørkegule, bikonvekse, ovale, filmoverttrukne tabletter uden delekærv, der måler cirka 12 mm i længden og 5 mm i bredden, og som er præget med et "A"-logo på den ene side og med "15" på den anden side.

Mektovi 45 mg filmoverttrukne tabletter

Hvide til råhvide, bikonvekse, ovale, filmoverttrukne tabletter uden delekærv, der måler cirka 15 mm i længden og 6 mm i bredden, og som er præget med "45" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Melanom

Binimetinib i kombination med encorafenib er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med en BRAF V600-mutation.

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Binimetinib i kombination med encorafenib er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungecancer med en BRAF V600E-mutation.

4.2 Dosering og administration

Behandling med binimetinib i kombination med encorafenib skal indledes og kontrolleres af en læge med erfaring i brug af lægemidler mod cancer.

Test for BRAF-mutation

Inden brug af binimetinib i kombination med encorafenib, skal det bekræftes, at patienten har BRAF V600E-mutation ved hjælp af CE-mærket medicinsk udstyr til *in vitro*-diagnostik (IVD) med et tilsvarende erklæret formål. Hvis der ikke er CE-mærket IVD til rådighed, skal der anvendes en anden valideret test.

Der er kun påvist virkning og sikkerhed af binimetinib i kombination med encorafenib hos patienter med melanomtumorer, der udtrykker BRAF V600E- og V600K-mutationer, eller NSCLC, der udtrykker BRAF V600E-mutation. Binimetinib i kombination med encorafenib bør ikke anvendes hos patienter med malignt melanom med vildtype-BRAF eller NSCLC med vildtype-BRAF.

Dosering

Den anbefalede dosis af binimetinib er 45 mg (tre 15 mg tabletter eller én 45 mg tablet) to gange dagligt med cirka 12 timers mellemrum, svarende til en total daglig dosis på 90 mg.

Dosisjustering

Håndteringen af bivirkninger kan kræve dosisreduktion, pausering eller seponering af behandlingen (se tabel 1 og tabel 2 nedenfor).

Til patienter, der får 45 mg binimetinib to gange dagligt, er den anbefalede reducerede dosis af binimetinib 30 mg to gange dagligt. Det frarådes at reducere dosis til under 30 mg to gange dagligt. Behandlingen bør seponeres, hvis patienten ikke kan tåle 30 mg oralt to gange dagligt. Hvis den bivirkning, der var årsag til dosisreduktionen, kommer under effektiv kontrol, kan det overvejes at øge dosis til 45 mg to gange dagligt. Det frarådes at øge dosis til 45 mg to gange dagligt, hvis dosisreduktionen skyldes dysfunktion i venstre ventrikel (LVD) eller toksicitet af grad 4.

De anbefalede dosisjusteringer i tilfælde af bivirkninger er anført i tabel 1 og 2 nedenfor.

Hvis der opstår behandlingsrelateret toksicitet under kombinationsbehandling med binimetinib og encorafenib, bør doseringen af begge behandlinger reduceres, pauseres eller seponeres samtidigt. Undtagelser, hvor det kun er nødvendigt at reducere encorafenib-dosen (bivirkningerne er primært relateret til encorafenib): palmoplantart erythrodysæstesisyndrom (PPES), uveitis inklusive iritis og iridocyclitis og QT-forlængelse.

Se vejledningen vedrørende dosisjustering af encorafenib i pkt. 4.2 i produktresuméet) for encorafenib, hvis en af disse toksiske virkninger opstår.

Hvis binimetinib pauseres, skal encorafenib reduceres til 300 mg én gang dagligt i perioden med pausering af binimetinib (se tabel 1 og 2), da encorafenib ikke er veltolereret i dosen 450 mg som monoterapi. Hvis binimetinib bliver seponeret permanent, skal encorafenib seponeres.

Hvis encorafenib bliver pauseret (se pkt. 4.2 i produktresuméet for encorafenib), skal binimetinib seponeres. Hvis encorafenib bliver seponeret permanent, skal binimetinib seponeres. Se oplysninger om dosering og anbefalede dosisjusteringer af encorafenib i pkt. 4.2 i produktresuméet for encorafenib.

Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer af binimetinib (anvendt i kombination med encorafenib) ved udvalgte bivirkninger

Bivirkningens sværhedsgrad ^a	Binimetinib
<i>Kutane reaktioner</i>	
Grad 2	Binimetinib skal fortsættes. Hvis udslættet bliver værre eller ikke bliver bedre i løbet af 2 uger med behandling, skal binimetinib pauseres indtil bedring til grad 0 eller 1. Herefter genoptages binimetinib i samme dosis, hvis det var første forekomst, eller i reduceret dosis, hvis det var tilbagevendende grad 2.
Grad 3	Binimetinib skal pauseres indtil bedring til grad 0 eller 1, og herefter genoptages i samme dosis, hvis det var første forekomst, eller i reduceret dosis, hvis det var tilbagevendende grad 3.
Grad 4	Binimetinib skal seponeres permanent.
<i>Okulære hændelser</i>	
Symptomatisk løsning af retinalt pigmentepitel (RPED) (grad 2 eller 3)	Binimetinib skal pauseres i op til 2 uger, og oftalmisk monitorering, herunder synsstyrkevurdering, skal gentages. - Ved forbedring til grad 0 eller 1 skal binimetinib genoptages i samme dosis. - Ved bedring til grad 2 skal binimetinib genoptages i en lavere dosis. - Hvis der ikke ses bedring til grad 2, skal binimetinib seponeres permanent.
Symptomatisk RPED (grad 4) forbundet med nedsat synsstyrke (grad 4)	Binimetinib skal seponeres permanent.
Retinal veneokklusion (RVO)	Binimetinib skal seponeres permanent.
<i>Kardielle hændelser</i>	
Reduceret ejektionsfraktion i venstre ventrikel (LVEF) af grad 2 eller asymptomatisk, absolut fald i LVEF, der er over 10 % i forhold til baseline, og som er under nedre normalgrænse (LLN)	LVEF skal vurderes hver 2. uge - Hvis asymptomatisk: Binimetinib skal pauseres i op til 4 uger. Binimetinib skal genoptages i reduceret dosis, hvis samtlige af følgende kriterier bliver nået i løbet af 4 uger: - LVEF er lig med eller over LLN - Absolut fald i forhold til baseline er 10 % eller mindre. - Hvis LVEF ikke normaliseres i løbet af 4 uger, skal binimetinib seponeres permanent.
Fald i LVEF af grad 3 eller 4 eller symptomatisk dysfunktion af venstre ventrikel (LVD)	Binimetinib skal seponeres permanent. LVEF skal vurderes hver 2. uge indtil normalisering.
<i>Rabdomyolyse/stigning i kreatinfosfokinase (CK)</i>	
Grad 3 (CK > 5 – 10x øvre normalgrænse (ULN)), asymptomatisk	Binimetinib-dosen skal fastholdes, og der skal sørges for tilstrækkelig hydrering af patienten.
Grad 4 (CK 10x ULN), asymptomatisk	Binimetinib skal pauseres indtil bedring til grad 0 eller 1. Der skal sørges for tilstrækkelig hydrering af patienten.

Bivirkningens sværhedsgrad^a	Binimetinib
Grad 3 eller grad 4 (CK > 5x ULN) med muskelsymptomer eller nedsat nyrefunktion	Binimetinib skal pauseres indtil bedring til grad 0 eller 1. - Binimetinib skal genoptages i reduceret dosis ved bedring i løbet af 4 uger, eller - Binimetinib skal pauseres permanent.
<i>Venøs tromboemboli (VTE)</i>	
Ukompliceret dyb venetrombose (DVT) eller lungeemboli (PE) ≤ grad 3	Binimetinib skal pauseres. - Ved bedring til grad 0 eller 1 skal binimetinib genoptages i reduceret dosis. - Hvis der ikke ses bedring, skal binimetinib seponeres permanent.
PE af grad 4	Binimetinib skal seponeres permanent.
<i>Abnorme levertal</i>	
Grad 2 aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) > 3x – ≤ 5x øvre normalgrænse (ULN))	Binimetinib-dosen skal fastholdes. Hvis der ikke ses bedring i løbet af 2 uger, skal binimetinib pauseres indtil bedring til grad 0 eller 1, hvorefter samme dosis genoptages.
Første forekomst af grad 3 (ASAT eller ALAT > 5x ULN og blodbilirubin > 2x ULN)	Binimetinib skal pauseres i op til 4 uger. - Ved bedring til grad 0 eller 1 eller til baselineniveau skal binimetinib genoptages i reduceret dosis - Hvis der ikke ses bedring, skal binimetinib seponeres permanent.
Første forekomst af grad 4 (ASAT eller ALAT > 20 ULN)	Binimetinib skal pauseres i op til 4 uger. - Ved bedring til grad 0 eller 1 eller til baselineniveau skal binimetinib genoptages i reduceret dosis - Hvis der ikke ses bedring, skal binimetinib seponeres permanent. Eller binimetinib skal seponeres permanent.
Tilbagevendende grad 3 (ASAT eller ALAT > 5x ULN og blodbilirubin > 2x ULN)	Det bør overvejes at seponere binimetinib permanent.
Tilbagevendende grad 4 (ASAT eller ALAT > 20 ULN)	Binimetinib skal seponeres permanent.
<i>Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis</i>	
Grad 2	Binimetinib skal pauseres i op til 4 uger. - Binimetinib skal genoptages i reduceret dosis, hvis der er bedring til grad 0 eller 1, eller - Hvis der ikke ses bedring i løbet af 4 uger, skal binimetinib seponeres permanent.
Grad 3 eller grad 4	Binimetinib skal seponeres permanent.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03

Tabel 2: Anbefalede dosisjusteringer af binimetinib (anvendt i kombination med encorafenib) ved andre bivirkninger

Bivirkningens sværhedsgrad	Binimetinib
- Tilbagevendende eller intolerable bivirkninger af grad 2 - Første forekomst af bivirkninger af grad 3	Binimetinib skal pauseres i op til 4 uger. - Ved bedring til grad 0 eller 1 eller til baselineniveau skal binimetinib genoptages i reduceret dosis - Ved manglende bedring skal binimetinib seponeres permanent.
Første forekomst af bivirkninger af grad 4	Binimetinib skal pauseres i op til 4 uger. - Ved bedring til grad 0 eller 1 eller til baselineniveau skal binimetinib genoptages i reduceret dosis - Ved manglende bedring skal binimetinib seponeres permanent. Eller binimetinib skal seponeres permanent.
Tilbagevendende bivirkninger af grad 3	Det bør overvejes at seponere binimetinib permanent.
Tilbagevendende bivirkninger af grad 4	Binimetinib skal seponeres permanent.

Behandlingsvarighed

Behandlingen bør fortsættes, indtil patienten ikke får nogen gavn af den længere, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Glemte doser

Hvis en dosis af binimetinib bliver glemt, skal dosen ikke tages, hvis der er mindre end 6 timer til den næste dosis.

Opkastning

I tilfælde af opkastning efter administration af binimetinib skal patienten ikke tage en ekstra dosis men blot tage næste dosis som planlagt.

Særlige populationer

Ældre patienter

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter på 65 år og derover (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A).

Da encorafenib ikke anbefales til patienter med moderat (Child Pugh B) eller svært nedsat nyrefunktion (Child-Pugh C), anbefales administration af binimetinib ikke til disse patienter (se pkt. 4.2 i produktresuméet for encorafenib).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Binimetinibs sikkerhed og virkning hos børn og unge er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Mektovi er til oral anvendelse.

Tabletterne skal synkes hele med vand. De kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Binimetinib skal gives i kombination med encorafenib. Se pkt. 4.4 i produktresuméet for encorafenib vedrørende yderligere oplysninger om advarsler og forsigtighedsregler relateret til behandling med encorafenib.

Binimetinib i kombination med encorafenib hos patienter, der er progredieret under behandling med en BRAF-hæmmer

Der er begrænsede data for brug af kombinationsbehandling med binimetinib og encorafenib hos patienter, som er progredieret under tidligere BRAF-hæmmerbehandling, som er givet til behandling af inoperabel eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutation. Disse data viser, at virkningen af kombinationen ville være lavere hos disse patienter.

Binimetinib i kombination med encorafenib hos patienter med hjernemetastaser

Der er begrænsede virkningsdata fra kombinationsbehandling med binimetinib og encorafenib hos patienter med melanomer med BRAF V600-mutation eller NSCLC med BRAF V600E-mutation, der er metastaseret til hjernen (se pkt. 5.1).

Dysfunktion af venstre ventrikel (LVD)

LVD, defineret som symptomatisk eller asymptomatisk fald i ejektionsfraktionen, kan forekomme ved administration af binimetinib.

Det anbefales at måle LVEF ved hjælp af ekkokardiogram eller MUGA-scanning inden opstart af binimetinib, 1 måned efter behandlingsopstart og cirka hver 3. måned under behandlingen, eller hyppigere hvis klinisk relevant. Fald i LVEF kan håndteres ved at pausere eller reducere doseringen eller seponere behandlingen (se pkt. 4.2).

Sikkerheden af binimetinib i kombination med encorafenib er ikke blevet klarlagt hos patienter med LVEF ved baseline, som enten er under 50 % eller under LLN. Hos sådanne patienter bør binimetinib derfor anvendes med forsigtighed, og i tilfælde af symptomatisk dysfunktion af venstre ventrikel, LVEF af grad 3-4 eller absolut fald i LVEF ≥ 10 % i forhold til baseline bør binimetinib seponeres og LVEF vurderes hver 2. uge indtil normalisering.

Blødning

Blødninger, herunder alvorlige blødningshændelser, kan forekomme i forbindelse med administration af binimetinib (se pkt. 4.8). Risikoen for blødning kan være højere ved samtidig brug af antikoagulantia og trombocythæmmende lægemidler. Forekomsten af blødningshændelser af grad ≥ 3 bør håndteres med pausering eller reduktion af doseringen eller seponering af behandlingen (se tabel 2 i pkt. 4.2) og som klinisk indiceret.

Okulær toksicitet

Okulær toksicitet, herunder RPED og RVO, kan forekomme i forbindelse med administration af binimetinib.

Der er rapporteret om uveitis, herunder iridocyclitis og iritis, hos patienter, der blev behandlet med binimetinib i kombination med encorafenib (se pkt. 4.8).

Det frarådes at anvende binimetinib hos patienter med RVO i anamnesen. Binimetinibs sikkerhed er ikke blevet klarlagt hos patienter med disponerende faktorer for RVO, herunder ukontrolleret glaukom, okulær hypertension, ukontrolleret diabetes mellitus eller tidligere hyperviskositets- eller hyperkoagulabilitetsyndrom. Binimetinib bør derfor anvendes med forsigtighed hos sådanne patienter.

Patienterne bør vurderes for symptomer på nye eller forværrede synsforstyrrelser ved alle besøg. Hvis der konstateres symptomer på nye eller forværrede synsforstyrrelser, herunder nedsat centralsyn, sløret syn eller synstab, anbefales det, at patienten omgående får en oftalmologisk undersøgelse. Symptomatisk RPED kan håndteres med pausering eller reduktion af doseringen eller seponering af behandlingen (se tabel 1 i pkt. 4.2).

Binimetinib bør seponeres permanent i tilfælde af RVO (se tabel 1 i pkt. 4.2).

Se vejledningen i pkt. 4.2 i produktresuméet for encorafenib, hvis patienten udvikler uveitis i løbet af behandlingen

CK-stigning og rabdomyolyse

Der er set asymptomatiske CK-stigninger hos patienter i behandling med binimetinib (se pkt. 4.8), og rabdomyolyse er indberettet med hyppigheden 'ikke almindelig'. Der bør udvises særlig forsigtighed hos patienter med neuromuskulære tilstande forbundet med CK-stigninger og rabdomyolyse.

CK- og kreatininniveauerne bør kontrolleres en gang om måneden i de første 6 måneder af behandlingen og efter klinisk behov. Patienten skal informeres om at indtage tilstrækkelig væske under behandlingen. Afhængigt af symptomernes sværhedsgrad, graden af CK-stigning eller kreatininstigning kan det være nødvendigt at reducere eller pausere doseringen eller seponere binimetinib permanent (se tabel 1 i pkt. 4.2).

Hypertension

Hypertension eller forværring af eksisterende hypertension kan forekomme i forbindelse med brug af binimetinib. Blodtrykket bør måles ved baseline og overvåges under behandlingen, og hypertension bør kontrolleres med standardbehandling efter behov. I tilfælde af svær hypertension anbefales det at pausere binimetinib, indtil hypertensionen er under kontrol (se tabel 2 i pkt. 4.2).

Venøs tromboembolisme (VTE)

VTE kan forekomme i forbindelse med administration af binimetinib (se pkt. 4.8). Binimetinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for VTE eller med VTE i anamnesen. Hvis patienten får VTE eller lungeemboli under behandlingen, bør dette håndteres ved at pausere eller reducere doseringen eller seponere behandlingen (se tabel 1 i pkt. 4.2).

Pneumonitis/Interstitiel lungesygdom

Pneumonitis/ILD kan forekomme med binimetinib. Behandlingen med binimetinib bør pauseres hos patienter med formodet pneumonitis eller ILD, herunder patienter med nye eller progressive lungesymptomer eller fund såsom hoste, dyspnø, hypoksi, retikulære uklarheder eller lungeinfiltrater (se tabel 1 i pkt. 4.2). Binimetinib bør seponeres permanent hos patienter, der får diagnosticeret behandlingsrelateret pneumonitis eller ILD.

Nye primære maligniteter

Der er set nye primære maligniteter, både kutane og ikke-kutane, hos patienter i behandling med BRAF-hæmmere, og sådanne maligniteter kan forekomme ved administration af binimetinib i kombination med encorafenib (se pkt. 4.8).

Kutane maligniteter

Der er set kutane maligniteter, såsom kutant planocellulært karcinom (cuSCC), herunder keratoakantom, hos patienter i behandling med binimetinib i kombination med encorafenib. Der bør gennemføres dermatologiske vurderinger inden opstart af behandling med binimetinib i kombination med encorafenib, hver 2. måned under behandlingen og i op til 6 måneder efter seponering af kombinationen. Mistænkelige hudlæsioner bør håndteres med dermatologisk excision og dermatopatologisk evaluering. Patienter bør instrueres i omgående at informere deres læge, hvis de udvikler nye hudlæsioner. Binimetinib og encorafenib bør fortsættes uden dosisjustering.

Ikke-kutane maligniteter

Med udgangspunkt i stoffets virkningsmekanisme kan encorafenib fremme maligniteter forbundet med aktivering af RAS via mutation eller andre mekanismer. Hos patienter, der får binimetinib i kombination med encorafenib, bør der gennemføres en hoved- og halsundersøgelse, CT-scanning af brystet/abdomen, undersøgelse af endetarmen og underlivet (hos kvinder) og komplette blodtællinger inden opstart af behandlingen og under og efter behandlingen efter klinisk behov. Permanent seponering af binimetinib og encorafenib bør overvejes hos patienter, der udvikler RAS-mutationspositive ikke-kutane maligniteter. Fordele og ulemper bør overvejes nøje inden administration af binimetinib i kombination med encorafenib hos patienter med tidligere eller samtidig cancer forbundet med RAS-mutation.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Der er set tilfælde af TLS, som kan være fatalt, i forbindelse med brugen af binimetinib i kombination med encorafenib (se pkt. 4.8). Risikofaktorerne for TLS omfatter høj tumorbyrde, forudeksisterende kronisk nyreinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotension og sur urin. Sådanne patienter bør monitoreres tæt og straks behandles som klinisk indiceret, og profylaktisk hydrering bør overvejes.

Abnorme levertal

Abnorme levertal, herunder ASAT- og ALAT-stigninger, kan forekomme med binimetinib (se pkt. 4.8). Levertallene bør kontrolleres inden opstart af binimetinib og encorafenib og mindst en gang om måneden i de første 6 måneder af behandlingen og herefter som klinisk indiceret. Abnorme levertal bør håndteres med pausering, dosisreduktion eller seponering af behandlingen (se tabel 1 i pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Binimetinib elimineres hovedsageligt via metabolisering i leveren, primært via glukuronidering (se pkt. 5.2). Da encorafenib frarådes hos patienter med moderat (Child Pugh B) og svært nedsat leverfunktion (Child Pugh C), frarådes administration af binimetinib hos disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Lactoseintolerans

Mektovi indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkning af andre lægemidler på binimetinib

Binimetinib metaboliseres primært via UGT1A1-medieret glukuronidering. Omfanget af lægemiddelinteraktioner medieret via UGT1A1 vil sandsynligvis ikke være af klinisk relevans (se pkt. 5.2); da dette imidlertid ikke er blevet undersøgt i et formelt klinisk studie, bør samtidig administration af UGT1A1-induktorer (såsom rifampicin og phenobarbital) og -hæmmere (såsom indinavir, atazanavir, sorafenib) ske med forsigtighed.

Selvom encorafenib er en relativt potent reversibel UGT1A1-hæmmer, er der ikke set nogen forskel i eksponeringen for binimetinib ved klinisk samtidig administration af binimetinib og encorafenib (se pkt. 5.2).

Inducere af CYP1A2-enzymet (såsom carbamazepin og rifampicin) og inducere af P-gp-transport (såsom prikbladet perikon eller fenytoin) kan mindske binimetinib-eksponeringen, hvilket kunne resultere i mindsket virkning.

Virkning af binimetinib på andre lægemidler

Binimetinib er en potentiel inducer af CYP1A2, og der skal udvises forsigtighed, når det bruges sammen med følsomme substrater (såsom duloxetin eller theophyllin).

Binimetinib er en svag hæmmer af OAT3, og der skal udvises forsigtighed, når det bruges sammen med følsomme substrater (såsom pravastatin eller ciprofloxacin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 1 måned efter sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af binimetinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Binimetinib bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Hvis binimetinib anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager binimetinib, skal hun oplyses om de mulige risici for fostret.

Amning

Det er ukendt, om binimetinib/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for ammede nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Mektovi skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende binimetinibs indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Binimetinib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er rapporteret om synsforstyrrelser hos patienter, der fik behandling med binimetinib i kliniske studier.

Patienter bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller anvende maskiner, hvis de oplever synsforstyrrelser eller andre bivirkninger, der kan påvirke deres evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af binimetinib (45 mg oralt to gange dagligt) i kombination med encorafenib (450 mg oralt én gang dagligt) er blevet evalueret i den integrerede sikkerhedspopulation (ISP) med 372 patienter, herunder patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutation og fremskreden NSCLC med BRAF V600E-mutation (herefter benævnt Combo 450-ISP). I Combo 450-ISP fik 274 patienter kombinationen til behandling af inoperabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutation (i to fase II-studier (CMEK162X2110 og CLGX818X2109) og ét fase III-studie (CMEK162B2301, del 1), og 98 fik kombinationen til behandling af fremskreden NSCLC med BRAF V600E-mutation (i ét ikke-randomiseret fase II-studie (ARRAY-818-202)) (se pkt. 5.1).

De mest almindelige bivirkninger ($\geq 25\%$) hos patienter, der fik binimetinib i kombination med encorafenib, var træthed, kvalme, diarré, opkastning, mavesmerter, myopati/muskelforstyrrelser og artralgi.

Sikkerheden af encorafenib (300 mg oralt én gang dagligt) i kombination med binimetinib (45 mg oralt to gange dagligt) er blevet evalueret hos 257 patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutation (herefter benævnt Combo 300-populationen), på baggrund af fase III-studiet (CMEK162B2301, del 2). De mest almindelige bivirkninger ($\geq 25\%$) hos patienter, der fik encorafenib 300 mg i kombination med binimetinib, var træthed, kvalme og diarré.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er angivet efter systemorganklasse i henhold til MedDRA og med anvendelse af følgende benævnelser: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 3: Bivirkninger hos patienter, der fik binimetinib i kombination med encorafenib i den anbefalede dosis (n = 372)

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed (alle grader)
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer	Kutant planocellulært karcinom ^a	Almindelig
	Hudpapillom [*]	Almindelig
	Basalcellekarcinom [*]	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Anæmi	Meget almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed ^b	Almindelig
Metabolisme og ernæring	Tumorlysesyndrom	Ikke kendt
Nervesystemet	Perifer neuropati [*]	Meget almindelig
	Svimmelhed [*]	Meget almindelig
	Hovedpine [*]	Meget almindelig
	Dysgeusi	Almindelig
	Facialisparese ^c	Ikke almindelig
Øjne	Nedsat syn [*]	Meget almindelig
	RPED [*]	Meget almindelig
	Uveitis [*]	Almindelig
Hjerte	Dysfunktion af venstre ventrikel ^d	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed (alle grader)
Vaskulære sygdomme	Blødning ^c	Meget almindelig
	Hypertension [*]	Meget almindelig
	Venøs tromboemboli ^f	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Mavesmerter [*]	Meget almindelig
	Diarré [*]	Meget almindelig
	Opkastning [*]	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig
	Obstipation	Meget almindelig
	Colitis ^g	Almindelig
	Pancreatitis [*]	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Hyperkeratose [*]	Meget almindelig
	Udslæt [*]	Meget almindelig
	Tør hud [*]	Meget almindelig
	Pruritus [*]	Meget almindelig
	Alopeci [*]	Meget almindelig
	Lysfølsomhed [*]	Almindelig
	Akneiform dermatitis [*]	Almindelig
	Palmoplantart erythrodysæstesisyndrom (PPES)	Almindelig
	Erytem [*]	Almindelig
	Panniculitis [*]	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi [*]	Meget almindelig
	Myopati/muskelforstyrrelser ^b	Meget almindelig
	Rygsmarter [*]	Meget almindelig
	Ekstremitetssmerter	Meget almindelig
	Rabdomyolyse	Ikke almindelig
Nyrer og urinveje	Nyresvigt [*]	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi [*]	Meget almindelig
	Perifert ødem ⁱ	Meget almindelig
	Træthed [*]	Meget almindelig
Undersøgelser	Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	Meget almindelig
	Øgede transaminaser [*]	Meget almindelig
	Forhøjet gamma-glutamyltransferase [*]	Meget almindelig
	Forhøjet kreatinin i blodet [*]	Almindelig
	Forhøjet basisk fosfatase i blodet	Almindelig
	Forhøjet amylase	Almindelig
	Forhøjet lipase	Almindelig

*sammensatte termer, som omfattede mere end én foretrukken term

^a Omfatter keratoakantom, planocellulært karcinom og planocellulært karcinom i huden

^b Omfatter, men er ikke begrænset til, angioødem, lægemiddeloverfølsomhed, overfølsomhed, overfølsomhedsvaskulitis og nældefeber

^c Omfatter facialisnerveforstyrrelser, facialisparalyse, facialisparese, Bells parese

^d Omfatter dysfunktion af venstre ventrikel, nedsat ejektionsfraktion, hjertesvigt og abnorm ejektionsfraktion

^e Omfatter blødning på forskellige steder, herunder, men ikke begrænset til, cerebral blødning, intrakraniell blødning, vaginal blødning, kraftig menstruationsblødning, intermenstruel blødning, hæmatokesi, hæmoptyse, hæmothorax, gastrointestinal blødning og hæmaturi

^f Omfatter, men er ikke begrænset til, lungeemboli, dyb venetrombose, emboli, tromboflebitis, overfladisk tromboflebitis, trombose, flebitis, vena cava superior-syndrom, mesenterialtrombose og trombose i vena cava.

^g Omfatter colitis, ulcerøs colitis, enterocolitis og proctitis

^h Omfatter myalgi, muskelsvaghed, muskelsammentrækninger, muskelskader, myopati, myositis

ⁱ Omfatter, men er ikke begrænset til, væskeretention, perifert ødem, lokalt ødem, generaliseret ødem og hævelse

Når encorafenib blev anvendt i en dosis på 300 mg én gang dagligt i kombination med binimetinib 45 mg to gange dagligt (Combo 300) i studiet CMEK162B2301-del 2, var frekvenskategorien lavere sammenlignet med den samlede Combo 450-population for følgende bivirkninger: anæmi, perifer neuropati, blødning, hypertension, pruritus (almindelig); og colitis, øget amylase og øget lipase (ikke almindelig).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kutane maligniteter

CuSCC blev indberettet ved brug af binimetinib i kombination med encorafenib (se pkt. 4.8 i produktresuméet for encorafenib).

Okulære hændelser

I Combo 450-ISP blev der rapporteret om RPED hos 22,3 % (83/372) af patienterne. RPED var af grad 1 (asymptomatisk) hos 15,6 % (58/372) af patienterne, grad 2 hos 5,1 % (19/372) og grad 3 hos 1,6 % (6/372). De fleste af disse hændelser blev indberettet som retinopati, retinal løsning, subretinal væske, makulaødem og central serøs korioretinopati og førte til pausering eller justering af doseringen hos 3,8 % (14/372) af patienterne. Mediantiden til indtræden af første RPED-hændelse (alle grader) var 1,4 måneder (område 0,0 til 17,5 måneder).

Synsnedsettelse, herunder sløret syn og nedsat synsstyrke, forekom hos 23,1 % (86/372) af patienterne. Synsnedsettelse var generelt reversibel.

Der blev også indberettet uveitis, når binimetinib blev anvendt i kombination med encorafenib. Se pkt. 4.8 i produktresuméet for encorafenib.

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen, blev RPED observeret hos 12,5 % (32/257) af patienterne med 0,4 % (1/257) grad 4-hændelse.

Dysfunktion af venstre ventrikel

I Combo 450-ISP blev der rapporteret om LVD hos 9,4 % (35/372) af patienterne. Hændelser af grad 3 forekom hos 1,3 % (5/372) af patienterne. LVD førte til seponering hos 0,8 % (3/372) af patienterne og medførte pausering eller reduktion af doseringen hos 6,2 % (23/372) af patienterne. Mediantiden til indtræden af første LVD (alle grader) var 5,2 måneder (interval 0,0 til 25,7 måneder) hos patienter, der fik LVEF under 50 %. Den gennemsnitlige LVEF-værdi faldt med 5,3 % i Combo 450-ISP fra et gennemsnit på 63,3 % ved baseline til 58,0 %. LVD var generelt reversibelt efter dosisreduktion eller pausering.

Blødning

Der blev set blødningshændelser hos 16,7 % (62/372) af patienterne i Combo 450-ISP. De fleste hændelser var af grad 1 eller 2: 13,2 % (49/372), og 3,5 % (13/372) var af grad ≥ 3 . Hos nogle få patienter var det nødvendigt at pausere behandlingen eller reducere dosis (2,4 % eller 9/372). Blødningshændelserne førte til seponering af behandlingen hos 0,8 % (3/372) af patienterne. De hyppigste blødningshændelser var hæmaturi hos 2,7 % (10/372) af patienterne, hæmatokesi hos 2,7 % (10/372) og rektal blødning hos 2,2 % (8/372) af patienterne. Letal blødning fra mavesår, med multipelt organsvigt som samtidig dødsårsag, forekom hos én patient. Cerebral blødning/intrakraniel blødning forekom hos 1,3 % (5/372) af patienterne med dødelig udgang hos 4 patienter. Alle hændelser forekom i forbindelse med nye eller progressive hjernemetastaser.

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen, blev der observeret blødningshændelser hos 6,6 % (17/257) af patienterne med grad 3-4 hos 1,6 % (4/257) af patienterne.

Hypertension

Der blev rapporteret om indtræden af forhøjet blodtryk eller forværring af eksisterende hypertension hos 11,0 % (41/372) af de patienter, der blev behandlet med Combo 450-ISP.

Hypertensionshændelserne blev indberettet som grad 3 hos 5,1 % (19/372) af patienterne, inklusive hypertensiv krise (0,3 % (1/372)). Hypertension førte til pausering eller dosisjustering hos 2,2 %

(8/372) af patienterne. Hypertensive bivirkninger krævede yderligere behandling hos 7,5 % (28/372) af patienterne.

Venøs tromboemboli

I Combo 450-ISP forekom VTE hos 4,8 % (18/372) af patienterne, inklusive lungeemboli hos 1,9 % (7/372) af patienterne. VTE blev rapporteret som grad 1 eller 2 hos 4,0 % (15/372) af patienterne og grad 3 eller 4 hos 0,8 % (3/372) af patienterne. VTE førte til pausering eller dosisjustering hos 1,1 % (4/372) af patienterne og til yderligere behandling hos 4,6 % (17/372) af patienterne.

Pancreatitis

Pancreatitis blev indberettet ved brug af binimetinib i kombination med encorafenib. Se pkt. 4.8 i produktresuméet for encorafenib.

Dermatologiske reaktioner

Der kan forekomme dermatologiske reaktioner, når binimetinib bruges i kombination med encorafenib.

Udslæt

I Combo 450-ISP forekom udslæt hos 20,4 % (76/372) af patienterne. De fleste hændelser var milde; hændelser af grad 3 eller 4 blev indberettet hos 1,1 % (4/372) af patienterne. Udslæt førte til seponering hos 0,8 % (3/372) af patienterne og til pausering eller dosisjustering hos 2,4 % (9/372) af patienterne.

Akneiform dermatitis

Akneiform dermatitis forekom hos 4,0 % (15/372) af patienterne i Combo 450-ISP. Akneiform dermatitis blev rapporteret som grad 1 eller 2 hos 3,8 % (14/372) af patienterne og grad 3 hos 0,3 % (1/372) af patienterne. Ingen hændelser førte til seponering af behandlingen. Der blev rapporteret om dosisændringer hos 0,5 % (2/372) af patienterne.

Palmoplantart erythrodysæstesisyndrom

PPES kan forekomme, når binimetinib anvendes i kombination med encorafenib. Se pkt. 4.8 i produktresuméet for encorafenib.

Lysfølsomhed

I Combo 450-ISP blev lysfølsomhed observeret hos 4,3 % (16/372) af patienterne. De fleste hændelser var af grad 1-2, mens grad 3 blev rapporteret hos 0,3 % (1/372) af patienterne, og ingen hændelser førte til seponering. Pausering eller dosisændring blev rapporteret hos 0,3 % (1/372) af patienterne.

Ansigtsparese

Der blev rapporteret om ansigtsparese, når binimetinib blev brugt i kombination med encorafenib (se pkt. 4.8 i produktresuméet for encorafenib).

CK-stigning/rabdomyolyse

I Combo 450-ISP blev der rapporteret om primært milde asymptomatiske CK-stigninger hos 23,9 % (89/372) af patienterne. Forekomsten af bivirkninger af grad 3 eller 4 var 5,1 % (19/372)). Mediantiden til indtræden af den første hændelse var 2,8 måneder (interval: 0,5 til 26 måneder).

Rabdomyolyse blev indberettet hos 0,3 % (1/372) af de patienter, der blev behandlet med encorafenib i kombination med binimetinib. Hos denne patient optrådte rabdomyolyse samtidig med symptomatisk CK-stigning af grad 4.

Nedsat nyrefunktion

Øget blodkreatinin og nyresvigt forekom ved brug af binimetinib i kombination med encorafenib. Se pkt. 4.8 i produktresuméet for encorafenib.

Abnorme levertal

De indberettede forekomster af abnorme levertal i Combo 450-ISP er angivet nedenfor:

- Forhøjede transaminaser: 16,4 % (61/372) samlet – 6,5 % (24/372) grad 3
- Forhøjet GGT: 11,3 % (42/372) samlet – 6,7 % (25/372) grad 3-4

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen, var forekomsten af abnorme levertal som anført nedenfor:

- Forhøjede transaminaser: 13,2 % (34/257) samlet – 5,4 % (14/257) grad 3-4
- Øget GGT: 14,0 % (36/257) samlet – 4,7 % (12/257) grad 3-4

Gastrointestinale forstyrrelser

Diarré blev observeret hos 41,7 % (155/372) af patienterne i Combo 450-ISP og var af grad 3-4 hos 3,8 % (14/372) af patienterne. Diarré førte til seponering hos 0,8 % af patienterne og til pausering eller dosisjustering hos 8,1 % af patienterne. Obstipation forekom hos 24,7 % (92/372) af patienterne og var af grad 1 eller 2. Mavesmerter blev indberettet hos 28,5 % (106/372) af patienterne og var af grad 3 hos 2,2 % (8/372) af patienterne. Kvalme forekom hos 46,0 % (171/372) med grad 3 hos 3,0 % (11/372) af patienterne. Opkastning forekom hos 31,2 % (116/372) af patienterne og blev indberettet som grad 3 hos 1,9 % (7/372) af patienterne.

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen blev der observeret kvalme hos 27,2 % (70/257) af patienterne med grad 3 hos 1,6 % (4/257) af patienterne. Opkastning forekom hos 15,2 % (39/257) af patienterne med grad 3 rapporteret hos 0,4 % (1/257) af patienterne. Diarré forekom hos 28,4 % (73/257) af patienterne med grad 3 rapporteret hos 1,6 % (4/257) af patienterne.

Gastrointestinale forstyrrelser blev typisk håndteret med standardbehandling.

Anæmi

I Combo 450-ISP blev der rapporteret om anæmi hos 23,1 % (86/372) af patienterne; 7,0 % (26/372) af patienterne havde hændelser af grad 3 eller 4. Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi; hos 3,2 % (12/372) var det nødvendigt at pausere behandlingen eller ændre dosis.

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen, blev der observeret anæmi hos 9,7 % (25/257) af patienterne med grad 3-4 hos 2,7 % (7/257) af patienterne.

Hovedpine

I Combo 450-ISP forekom der hovedpine hos 18,8 % (70/372) af patienterne, herunder grad 3 hos 1,1 % (4/372) af patienterne.

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen, blev der rapporteret hovedpine hos 12,1 % (31/257) af patienterne med grad 3 hos 0,4 % (1/257) af patienterne.

Træthed

I Combo 450-ISP forekom der træthed hos 48,1 % (179/372) af patienterne, herunder grad 3 eller 4 hos 4,3 % (16/372) af patienterne.

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen, blev der observeret træthed hos 33,5 % (86/257) af patienterne med 1,6 % (4/257) grad 3-4-hændelser.

Særlige populationer

Ældre

Blandt de patienter, der blev behandlet med Combo 450-ISP (n=372), var 230 patienter (61,8 %) < 65 år, 107 patienter (28,8 %) var 65-74 år, og 35 patienter (9,4 %) var > 75 år. Der blev ikke set

nogen overordnede forskelle i sikkerheden eller virkningen mellem ældre patienter (≥ 65) og yngre patienter, med undtagelse af diarré og pruritus, som blev indberettet hyppigere hos ældre patienter. I undergruppen af patienter i alderen ≥ 75 år blev bivirkninger af grad ≥ 3 (62,9 % vs. 47,5 %), bivirkninger (alle grader), der nødvendiggjorde dosisændring af studielægemiddel (60,0 % vs. 48,1 %), eller, der medførte seponering af behandlingen (25,7 % vs. 7,4 %), indberettet hyppigere end hos patienter < 75 år. De mest almindelige bivirkninger, der blev indberettet med en højere forekomst hos patienter i alderen ≥ 75 år end hos patienter < 75 år, omfattede træthed, kvalme, diarré, opkastning og anæmi.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den højeste monoterapi-dosis af binimetinib, der blev vurderet i de kliniske studier, var 80 mg administreret oralt to gange dagligt; denne dosis var forbundet med okulær toksicitet (korioretinopati) og hudtoksicitet (akneiform dermatitis).

Der er ingen specifik behandling for overdosering. I tilfælde af overdosering bør patienten have understøttende behandling med passende monitorering efter behov. Eftersom binimetinib har høj binding til plasmaproteiner er hæmodialyse sandsynligvis ineffektiv til behandling af overdosering af binimetinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, protein-kinasehæmmere; ATC-kode: L01EE03

Virkningsmekanisme

Binimetinib er en ATP-ukompetitiv, reversibel hæmmer af kinaseaktiviteten af mitogen-aktiveret ekstracellulært signalreguleret kinase 1 (MEK1) og MEK2. I et cellefrit system hæmmer binimetinib MEK1 og MEK2 med koncentrationer, der giver 50 % hæmning (IC_{50}), på 12-46 nM. MEK-proteiner er opstrømsregulatorer af den ekstracellulære signal-regulerede kinase (ERK)-signalvej, der fremmer cellulær proliferation. Ved melanomer og andre cancertyper aktiveres denne signalvej ofte af muterede former af BRAF, som aktiverer MEK. Binimetinib hæmmer aktiveringen af MEK via BRAF og hæmmer MEK-kinaseaktiviteten. Binimetinib hæmmer væksten af BRAF V600-muterede melanomcellelinjer og udviser antitumoreffekt på melanomer med BRAF V600-mutationer i dyremodeller.

Kombination med encorafenib

Binimetinib og encorafenib (en BRAF-hæmmer, se pkt. 5.1 i produktresuméet for encorafenib) hæmmer begge MAPK-signalvejen, hvilket resulterer i højere antitumoraktivitet end behandling med et af lægemidlerne alene.

Klinisk virkning og sikkerhed

Inoperabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutation

Sikkerheden og virkningen af binimetinib i kombination med encorafenib blev vurderet i et randomiseret (1:1:1), aktivt kontrolleret fase III-multicenterstudie med åben behandling af patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 E eller K-mutation (studie

CMEK162B2301), der blev påvist ved brug af en BRAF-analyse. Patienterne havde histologisk bekræftet kutant eller ukendt primært melanom, men patienter med melanomer i uvea eller slimhinder blev udelukket. Forudgående adjuverende behandling og én forudgående linje af immunterapi for inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom var tilladt. Forudgående behandling med BRAF-/MEK-hæmmere var ikke tilladt.

Studie CMEK162B2301, del 1

I del 1 blev patienterne i studiet randomiseret til behandling med binimetinib 45 mg oralt to gange dagligt plus encorafenib 450 mg oralt dagligt (Combo 450, n=192), encorafenib 300 mg oralt dagligt (herefter benævnt Enco 300, n=194) eller vemurafenib 960 mg oralt to gange dagligt (herefter benævnt Vem, n=191). Behandlingen blev givet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Randomiseringen blev stratificeret efter AJCC-stadierne fra American Joint Committee on Cancer (IIIB, IIIC, IVM1a eller IVM1b vs. IVM1c) og ECOG-performancestatuserne fra Eastern Cooperative Oncology Group (0 vs. 1) og forudgående immunterapi for inoperabel eller metastatisk sygdom (ja vs. nej).

Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) med Combo 450 sammenlignet med vemurafenib og blev vurderet af en blindet, uafhængig komité (BIRC). Den investigatorvurderede PFS (investigatorvurdering) var en understøttende analyse. Et yderligere sekundært endepunkt omfattede PFS med Combo 450 sammenlignet med Enco 300. Andre sekundære effektsammenligninger af Combo 450 i forhold til enten vemurafenib eller Enco 300 omfattede samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), responsvarighed (DoR) og sygdomskontrolrate (DCR) i henhold til BIRC og investigatorvurdering.

Patienternes medianalder var 56 år (interval 20-89), 58 % var mænd, 90 % var kaukasiere, og 72 % af patienterne havde ECOG-performancestatus 0 ved baseline. De fleste patienter havde metastatisk sygdom (95 %) og var på stadie IVM1c (64 %); 27 % af patienterne havde forhøjet laktatdehydrogenase (LDH) i serum ved baseline, og 45% af patienterne havde mindst 3 organer med tumorinvolvering ved baseline, og 3,5 % havde hjernemetastaser. 27 patienter (5 %) havde fået forudgående behandling med checkpoint-hæmmere (anti-PD1/PDL1 eller ipilimumab) (8 patienter i Combo 450-armen (4 %); 7 patienter i vemurafenib-armen (4 %); 12 patienter i Enco 300-armen (6 %)), herunder 22 patienter med metastaser (6 patienter i Combo 450-armen; 5 patienter i vemurafenib-armen; 11 patienter i Enco 300-armen) og 5 patienter, som fik adjuverende behandling, (2 patienter i Combo 450-armen; 2 patienter i vemurafenib-armen; 1 patient i Enco 300-armen).

Medianvarigheden af eksponering var 11,7 måneder hos de patienter, der blev behandlet med Combo 450, 7,1 måneder hos de patienter, der blev behandlet med encorafenib 300 mg, og 6,2 måneder hos de patienter, der blev behandlet med vemurafenib. Medianværdien af den relative dosisintensitet (RDI) for Combo 450 var 99,6 % for binimetinib og 100 % for encorafenib; median-RDI var 86,2 % for Enco 300 og 94,5 % for vemurafenib.

Del 1 af studie CMEK162B2301 blev der påvist en statistisk signifikant forbedring i PFS hos de patienter, der blev behandlet med Combo 450, i forhold til de patienter, der blev behandlet med vemurafenib. Tabel 4 opsummerer PFS og andre effektresultater baseret på en central datagennemgang udført af en blindet uafhængig radiologikomité.

Effektresultaterne baseret på investigatorvurderingen var i overensstemmelse med den uafhængige centrale vurdering. I ustratificerede undergruppeanalyser blev der påvist punktestimer til Combo 450's fordel, herunder LDH ved baseline, ECOG-performancestatus og AJCC-stadie.

Tabel 4: Studie CMEK162B2301, Del 1: Resultater vedrørende progressionsfri overlevelse og bekræftet samlet respons (uafhængig central gennemgang)

	Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Encorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Skæringsdato 19. maj 2016			
PFS (primær analyse)			
Antal hændelser (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Median, måneder (95 % CI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95 % CI) (vs. Vem) P-værdi (stratificeret log-rank) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,0001		
HR ^a (95 % CI) (vs. Vem) Nominel p-værdi		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95 % CI) (vs. Enco 300) p-værdi (stratificeret log-rank) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Bekræftet samlet respons			
Samlet responsrate, 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)
Responsvarighed			
Median, måneder (95 % CI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)

CI = konfidensinterval; CR = komplet respons; DCR = sygdomskontrolrate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gælder kun patienter uden en target-læsion, som ikke opnåede CR eller havde PD); HR = hazard ratio; NE = ikke-estimerbar; PFS = progressionsfri overlevelse; PR = delvist respons; SD = stabil sygdom. Vem = vemurafenib.

^a Hazard ratio baseret på Cox' stratificerede proportionelle risikomodel

^b P-værdi ved log-rank-test (to-sidet)

Livskvalitet (QoL) (skæringsdato: 19. maj 2016)

Patientrapporterede oplysninger (PRO) vedrørende helbredsrelateret livskvalitet, funktionsstatus, melanomsymptomer og behandlingsrelaterede bivirkninger blev indsamlet ved hjælp af FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma), EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire) og EQ-5D-5L (EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination). En definitiv 10 % forværring i FACT-M og EORTC QLQ-C30 blev signifikant udskudt hos de patienter, der blev behandlet med Combo 450, i forhold til andre behandlinger. Mediantiden til definitiv 10 % forværring i FACT-M-scoren blev ikke nået i Combo 450-armen og var 22,1 måneder (95 % CI 15,2, NE) i vemurafenib-armen med en HR for

forskellen på 0,46 (95 % CI 0,29; 0,72). En analyse af tiden til definitiv 10 % forværring i EORTC QLQ-C30-scoren viste lignende resultater.

De patienter, der fik Combo 450, rapporterede ingen ændring eller en let forbedring i den gennemsnitlige ændring i forhold til baseline i EQ-5D-5L-indeksscoren ved alle besøg, hvorimod de patienter, der fik vemurafenib eller encorafenib, rapporterede om forværring ved alle besøg (med statistisk signifikante forskelle). En evaluering af ændringer i scoren over tid viste samme tendens for EORTC QLQ-C30 og ved alle besøg for FACT-M.

Studie CMEK162B2301, del 2:

Del 2 af Studie CMEK162B2301 var designet med henblik på at vurdere binimetinibs bidrag i kombinationen af encorafenib og binimetinib.

PFS for encorafenib 300 mg oralt 1 gang dagligt taget i kombination med binimetinib 45 mg oralt 2 gange dagligt (Combo 300, n = 258) blev sammenlignet med PFS for Enco 300 (n = 280, herunder 194 patienter fra Del 1 og 86 patienter fra Del 2). Rekruttering til Del 2 startede, efter at alle Del 1-patienter var blevet randomiseret.

Endelig effektanalyse af studie CMEK 162B2301, del 1 og 2 (skæringsdato: 31. marts 2023)

Den endelige effektanalyse var overensstemmende med resultaterne af interimanalysen og viste en fordel i OS med Combo 450 i forhold til vemurafenib (HR 0,67 [95 % CI: 0,53; 0,84] med median OS på 33,6 måneder vs. 16,9 måneder). Resultaterne vedrørende PFS og ORR (ifølge BIRC) bekræftede også en numerisk fordel med Combo 450, idet den mediane PFS var 7,6 måneder længere i Combo 450-gruppen end i vemurafenibgruppen. Alle detaljerede, endelige effektresultater fremgår af tabel 5 og figur 1 og 2 nedenfor.

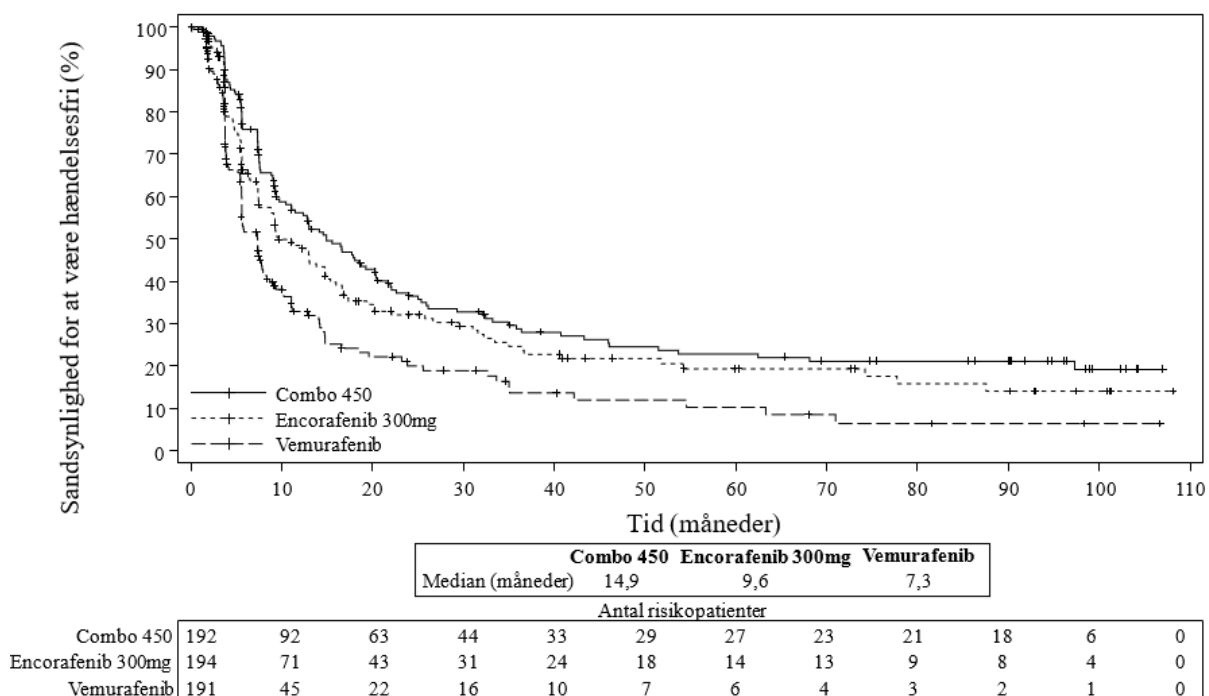
Derudover viste den endelige analyse af del 2 en numerisk forskel i OS med Combo 300 (del 2) i forhold til Enco 300-monoterapi (del 1+2) (HR 0,89 [95 % CI: 0,72; 1,09] med en median OS på 27,1 måneder [95 % CI: 21,6-33,3] vs. 22,7 måneder [95 % CI: 19,3-29,3]). Median PFS forblev længere i Combo 300-gruppen (del 2) end i Enco 300-gruppen (del 1+2) med mediane PFS-estimer på henholdsvis 12,9 måneder (95 % CI: 10,9; 14,9) og 9,2 måneder (95 % CI: 7,4; 11,1). Den bekræftede ORR (ifølge BIRC) var 67,8 % (95 % CI: 61,8; 73,5) og 51,4 % (95 % CI 45,4; 57,4) i henholdsvis Combo 300-gruppen (del 2) og Enco 300-gruppen (del 1+2). Investigators vurdering viste lignende resultater.

Tabel 5: Studie CMEK162B2301: Endelige resultater vedrørende PFS, OS og bekræftet ORR (skæringsdato: 31. marts 2023)

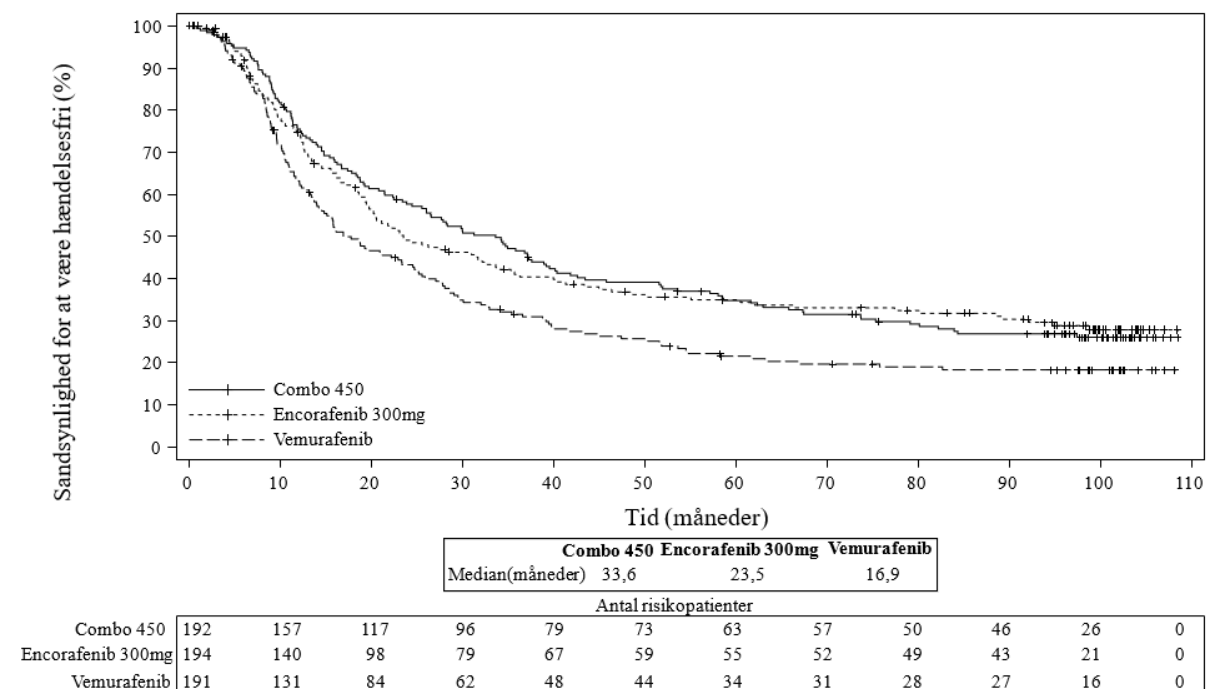
	Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Encorafenib N=194 (Enco 300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
Endelig analyse, skæringsdato: 31. marts 2023			
PFS (iht. BIRC)			
Antal hændelser (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Median ^a , måneder (95 % CI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR (95 % CI) (vs. Vem) P-værdi ved log-rank-test (1-sidet)*	0,51 (0,39; 0,66) <0,0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	
HR (95 % CI) (vs Enco 300) P-værdi ved log-rank-test (1-sidet)*	0,77 (0,60; 0,99) 0,021		

OS			
Antal hændelser (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Median ^a , måneder (95 % CI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Sandsynlighed for overlevelse ^b efter 1 år % (95 %CI)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
efter 2 år % (95 % CI)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)
efter 3 år % (95 % CI)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
efter 5 år % (95 % CI)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
efter 9 år % (95 % CI)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
HR ^c (95 % CI) (vs, Vem) P-værdi ved log-rank-test (1-sidet)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0,0063	
HR ^c (95 % CI) (vs, Enco 300) P-værdi ved log-rank-test (1-sidet)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		
Bekræftede bedste samlede respons (iht. BIRC)			
Bekræftet ORR ^d , 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 ^d , n (%) (95 % CI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	155 (81,2) (74,8; 86,4)
Varighed af respons (iht. BIRC)			
Median, måneder (95 % CI)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)
CI = konfidensinterval; CR = komplet respons; PR = Delvist respons; SD = Stabil sygdom; DCR = Sygdomskontrolrate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD); HR=hazard ratio; ORR=objektiv responsrate (CR+PR); PR og CR er bekræftet ved gentagne vurderinger, der blev udført mindst 4 uger efter første opnåelse af responskriteriet. ^a Median (tid til hændelse) og tilhørende 95 % CI'er er genereret ved KM-estimation med Brookmeyer & Crowley-metoden. ^b Sandsynlighed for overlevelse (opnået på baggrund af KM-estimerne for overlevelse; Greenwood- formelen anvendt til CI'er). ^c Både Log-rank-test og Cox' PH-model er stratificeret efter IVRS AJCC-stadie og ECOG- performancestatus. ^d Estimeret 95 % CI er opnået ved brug af Clopper-Pearsons eksakte metode *Nominel p-værdi			

Figur 1 Studie CMEK162B2301: Kaplan-Meier-kurve over PFS iht. BIRC
(skæringsdato: 31. marts 2023)



Figur 2 Studie CMEK162B2301: Kaplan-Meier-kurve over OS (skæringsdato: 31. marts 2023)



Fremskreden ikke-småcellet lungecancer med BRAF V600E-mutation – Studie ARRAY-818-202

Sikkerheden og virkningen af binimetinib i kombination med encorafenib er blevet undersøgt i et ublindet, ikke-komparativt fase II-multicenterstudie (studie ARRAY-818-202, PHAROS). Patienterne skulle have histologisk bekræftet metastatisk NSCLC med en BRAF V600E-mutation, ECOG-performancestatus på 0 eller 1 og målbar sygdom. Patienterne havde fået 0 eller 1 tidligere linje med

systemisk behandling for metastaserende sygdom. Tidligere brug af BRAF-hæmmere eller MEK-hæmmere var forbudt.

Patienterne blev inkluderet på baggrund af bestemmelse af en BRAF V600E-mutation i tumorvæv eller blod (f.eks. ctDNA-gentest) ved hjælp af en lokal laboratorieanalyse. Central bekræftelse af BRAF V600E-mutationsstatus (dvs. en hvilken som helst kort variant med proteineffekt V600E) blev udført på arkiveret eller frisk tumorvæv, der blev indhentet ved inklusionen, og ved brug af analysen FoundationOne CDx – F1CDx (væv). Analysefølsomheden blev vurderet gennem detektionsgrænsestudiet for F1CDx ved brug af hitrate-metoden (defineret som det laveste niveau med ≥ 95 % detektion) via evaluering af variantallelfrekvensen (VAF) for korte varianter. For F1CDx blev den mediane detektionsgrænse for substitution bestemt til at være 3,2 % VAF.

I alt 98 patienter blev inkluderet og behandlet med binimetinib 45 mg oralt to gange dagligt og encorafenib 450 mg oralt én gang dagligt. Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Det primære effektmål var objektiv responsrate (ORR) og var i overensstemmelse med RECIST v1.1, som vurderet ved en uafhængig radiologisk gennemgang (IRR). De sekundære endepunkter omfattede responsvarighed (DoR), sygdomskontrolrate (DCR), PFS og OS. Resultaterne af den primære analyse, der omfattede 18,2 måneder hos behandlingsnaive patienter og 12,8 måneder hos tidligere behandlede patienter, er angivet nedenfor.

Ud af de 98 patienter, der blev inkluderet i dette studie, var 59 (60,2 %) behandlingsnaive. Patienternes medianalder var 70 år (47-86), 53 % var kvinder, 88 % var hvide, og 30 % havde aldrig røget. Ved baseline havde 74 % en ECOG-performancestatus på 1 (67,8 % af deltagerne i den behandlingsnaive population og 82,1 % i den tidligere behandlede population havde en PS på 1 ved baseline). Alle patienter havde metastatisk sygdom, heraf havde 8 % hjernemetastaser ved baseline, og 97 % havde adenokarcinom.

På tidspunktet for den primære analyse var medianvarigheden af eksponering 15,1 måneder hos behandlingsnaive patienter og 5,4 måneder hos tidligere behandlede patienter. I den samlede population var den mediane relative dosisintensitet (RDI) 95,4 % for binimetinib og 99,2 % for encorafenib.

På tidspunktet for den primære analyse var det primære endepunkt, IRR-vurderet ORR, i den behandlingsnaive population 74,6 % (95 % CI: 61,6; 85,0), herunder 9 (15,3 %) CR'er og 35 (59,3 %) PR'er.

ORR ved IRR i den tidligere behandlede population var 46,2 % (95 % CI: 30,1 %; 62,8), herunder 4 (10,3 %) CR'er og 14 (35,9 %) PR'er.

Resultaterne, opdateret med yderligere 10 måneders opfølgning (medianvarighed af eksponering på 16,3 måneder hos behandlingsnaive patienter og 5,5 måneder hos tidligere behandlede patienter), er anført i tabel 6.

Tabel 6 : Studie ARRAY-818-202: Effektræsultater

	Binimetinib med encorafenib	
	Behandlingsnaive (N=59)	Tidligere behandlede (N=39)
ORR iht. IRR		
ORR, % (95 % CI)	75 % (62; 85)	46 % (30; 63)
CR, %	15 %	10 %
PR, %	59 %	36 %
DoR iht. IRR	N=44	N=18
Median DoR, måneder (95 % CI)	40,0 (23,1; NE) *	16,7 (7,4; NE) *
% med DoR $\geq$ 12 måneder	64 %	44 %

* Resultaterne fra en følsomhedsanalyse, hvor ny anticancerbehandling blev betragtet som en hændelse i tillæg til progression og død, er 23,1 måneder hos behandlingsnaive patienter (14,8; NE) og 12,0 måneder (6,3; NE) hos tidligere behandlede patienter.

N = Antal patienter; ORR = Objektiv responsrate; CI = Konfidensinterval; CR = Komplet respons; PR = Delvist respons; DoR = Varighed af respons; IRR = Uafhængig radiologisk gennemgang; NE = Ikke estimerbar

Kardiel elektrofysiologi

I sikkerhedsanalysen af de samlede studier var forekomsten af ny QTcF-forlængelse > 500 ms. 1,1 % (4/363) i Combo 450-ISP (n=372) og 2,5 % (5/203) i gruppen af patienter med melanom, der fik encorafenib som monoterapi. Der blev set QTcF-forlængelse > 60 ms i forhold til værdien inden behandling hos 6,0 % (22/364) af patienterne i Combo 450-ISP og hos 3,4 % (7/204) i gruppen, der fik encorafenib som monoterapi (se pkt. 5.1 i produktresuméet for encorafenib).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med binimetinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med melanom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med binimetinib i alle undergrupper af den pædiatriske population med lungecancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Binimetinibs farmakokinetik er blevet undersøgt hos raske forsøgspatienter og hos patienter med solide tumorer. Efter gentagen dosering to gange dagligt samtidig med encorafenib blev steady-state for binimetinib nået i løbet af 15 dage uden større akkumulation. Den gennemsnitlige (CV %) $C_{\max}$ var 654 ng/ml (34,7 %), og gennemsnitligt AUC var 2,35 ug.t/ml (28,8 %) i kombination med encorafenib som estimeret ved PK-modellering af populationen hos patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutation. Binimetinibs farmakokinetik har vist sig at være stort set dosislineær.

Absorption

Efter oral administration absorberes binimetinib hurtigt med en median $T_{\max}$ på 1,5 timer. Efter en enkelt oral dosis af 45 mg [^{14}C]-binimetinib hos raske forsøgspatienter blev mindst 50 % af binimetinib-dosen absorberet. Administration af en enkelt dosis binimetinib på 45 mg sammen med et måltid med et højt fedt- og kalorieindhold reducerede den maksimale binimetinib-koncentration ($C_{\max}$) med 17 %, hvorimod arealet under koncentrations-tidskurven (AUC) forblev uændret. Et interaktionsstudie hos raske forsøgspatienter viste, at tilstedeværelse af et pH-ændrende stof (rabeprazol) ikke påvirkede eksponeringsgraden.

Fordeling

Binimetinibs bindingsgrad til humane plasmaproteiner er 97,2 %. Binimetinib har højere fordeling i plasma end i blod. Hos mennesker er blod-plasma-ratioen 0,718. Efter en enkelt oral dosis af 45 mg [¹⁴C]-binimetinib hos raske forsøgspartagere var det tilsyneladende distributionsvolumen (V_z/F) af binimetinib 374 l.

Biotransformation

Efter en enkelt oral dosis af 45 mg [¹⁴C]-binimetinib hos raske forsøgspartagere var de primære biotransformationsveje for binimetinib hos mennesker glukuronidering, N-dealkylering, amidhydrolyse og tab af ethandiol fra sidekæden. Direkte glukuronidering blev estimeret til at bidrage til binimetinibs clearance med maksimalt 61,2 %. Efter en enkelt oral dosis af 45 mg [¹⁴C]-binimetinib hos raske forsøgspartagere kunne cirka 60 % af AUC for cirkulerende radioaktivitet i plasma tilskrives binimetinib. *In vitro* katalyserer CYP1A2 og CYP2C19 dannelse af den aktive metabolit, som repræsenterer mindre end 20 % af den kliniske eksponering for binimetinib.

Elimination

Efter en enkelt oral dosis af 45 mg [¹⁴C]-binimetinib hos raske forsøgspartagere blev gennemsnitligt 62,3 % af radioaktiviteten elimineret via fæces og 31,4 % via urinen. I urinen blev 6,5 % af radioaktiviteten udskilt som binimetinib. Den gennemsnitlige (CV %) tilsyneladende clearance (CL/F) af binimetinib var 28,2 l/t (17,5 %). Medianværdien (interval) for binimetinibs terminale halveringstid (T_{1/2}) var 8,66 t (8,10 til 13,6 t).

Interaktion med andre lægemidler

Indvirkningen af UGT1A1-induktorer og -hæmmere på binimetinib

Binimetinib metaboliseres primært via UGT1A1-medieret glukuronidering. I underanalyser i kliniske studier blev der imidlertid ikke set noget tydeligt forhold mellem eksponeringen for binimetinib og UGT1A1-mutationsstatus. Simulationer med henblik på at undersøge indvirkningen af 400 mg atazanavir (UGT1A1-hæmmer) på eksponeringen for 45 mg binimetinib viste desuden ensartede C_{max}-værdier for binimetinib, hvad enten atazanavir var til stede eller ej. Det potentielle omfang af interaktioner medieret via UGT1A1 er derfor minimal og sandsynligvis uden klinisk relevans; dette er imidlertid ikke blevet vurderet i et formelt klinisk studie, og UGT1A1-induktorer og -hæmmere bør derfor administreres med forsigtighed.

CYP-enzymers indvirkning på binimetinib

In vitro katalyserer CYP1A2 og CYP2C19 dannelse af den aktive metabolit, AR00426032 (M3) via oxidativ N-desmethylering.

Binimetinibs indvirkning på CYP-substrater

Binimetinib er en svag reversibel hæmmer af CYP1A2 og CYP2C9.

Transportørers indvirkning på binimetinib

In vitro-undersøgelser viser, at binimetinib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystcancerresistent protein (BCRP). Hæmning af P-gp eller BCRP vil sandsynligvis ikke resultere i kliniske betydelige fald i binimetinib-koncentrationen, eftersom binimetinib udviser moderat til høj passiv permeabilitet.

Binimetinibs indvirkning på transportører

Binimetinib er en svag hæmmer af OAT3. Der forventes ingen klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner forårsaget af binimetinib på andre transportører.

Binimetinib metaboliseres af UGT'er og CYP1A2 og er et substrat for P-gp. specifikke inducere af disse enzymer er ikke blevet undersøgt og kan medføre et tab af effekt.

Særlige populationer

Alder, legemsvægt

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse har alder eller legemsvægt ingen klinisk betydelig indvirkning på den systemiske eksponering for binimetinib.

Køn

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse var binimetinibs farmakokinetik ensartet hos mænd og kvinder.

Race

Der er utilstrækkelige data til at evaluere potentielle forskelle i eksponeringen for binimetinib på baggrund af race eller etnicitet.

Nedsat leverfunktion

Eftersom binimetinib primært metaboliseres og elimineres via leveren, kan eksponeringen være øget hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion. Resultater fra et dedikeret klinisk studie med binimetinib alene viser ensartet eksponering hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child Pugh-klasse A) og forsøgsdeltagere med normal leverfunktion. Der blev set en tofoldig stigning i den totale eksponering for binimetinib (AUC) hos patienter med moderat nedsat (Child Pugh-klasse B) og svært nedsat (Child Pugh-klasse C) leverfunktion (se pkt. 4.2). Denne stigning er op til trefoldig ved både moderat og svært nedsat leverfunktion, når eksponeringen for ubunden binimetinib tages i betragtning (se pkt. 4.2).

Gilberts syndrom

Binimetinib er ikke blevet undersøgt hos patienter med Gilberts sygdom. Eftersom den primære hepatiske transformationsvej for binimetinib er glukuronidering, bør den behandlede læge træffe beslutning om behandling under hensyntagen til fordele og risici hos den enkelte patient.

Nedsat nyrefunktion

Den renale elimination af binimetinib er minimal. Resultaterne af et dedikeret klinisk studie viste, at patienter med svært nedsat nyrefunktion ($eGFR \leq 29$ ml/min/1,73 m²) havde en stigning på 29 % i eksponeringen (AUC_{inf}), en stigning på 21 % i C_{max}, og et fald på 22 % i CL/F i forhold til tilsvarende raske forsøgsdeltagere. Disse forskelle lå inden for den observerede variabilitet for disse parametre i begge kohorter i dette studie (25 % - 49 %) og den variabilitet, der tidligere er set hos patienter i kliniske studier. Derfor er disse forskelle sandsynligvis uden klinisk relevans.

Der er ikke foretaget kliniske undersøgelser af indvirkningen af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af binimetinib i kombination med encorafenib.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Gentagen oral administration af binimetinib i op til 6 måneder hos rotter var forbundet med mineralisering af bløddele, gastriske slimhindelæsioner og reversible minimale til milde kliniske patologiske forandringer ved eksponeringer, der var 7-12,5 gange højere end eksponeringen hos mennesker. I et studie af gastrisk irritation hos rotter blev der set en øget forekomst af overfladiske slimhindelæsioner og blødende mavesår. Hos cynomolgus-aber var oral administration af binimetinib forbundet med gastrointestinal intolerans, moderate kliniske patologiske forandringer, hypercellularitet i knoglemarven og mikroskopifund af gastrointestinal inflammation, som var reversible ved de laveste doser, som var under den terapeutiske eksponering hos mennesker.

Binimetinibs karcinogene potentiale blev ikke vurderet. Standardstudier af binimetinibs genotoksicitet var negative.

De potentielle embryoføtale virkninger af binimetinib er blevet evalueret hos rotter og kaniner. Hos rotter blev der set lavere gestationel vægtøgning og føtal kropsvægt og nedsat antal ossificerede

sternebrae hos fostrene. Der blev ikke set nogen virkninger ved eksponeringer, der var 14 gange højere end den terapeutiske eksponering hos mennesker.

Hos kaniner blev der set mortalitet, fysiske tegn på toksicitet hos moderdyrene, lavere gestationsvægt og abort. Antallet af levedygtige fostre og fostrenes kropsvægt var reduceret, og der var øgede postimplantationstab og resorptioner. Der blev set en øget forekomst af føtale ventrikulære septumdefekter og lungearterieforandringer i kuldene med de højeste doser. Der blev ikke set nogen virkninger ved eksponeringer, der var 3 gange højere end den terapeutiske eksponering hos mennesker.

Der er ikke udført fertilitetsstudier med binimetinib. I studier vedrørende toksicitet efter gentagen dosering hos rotter og aber gav patologiske undersøgelser af reproduktionsorganerne ikke anledning til bekymring, hvad angik fertiliteten.

Binimetinib har fototoksisk potentiale *in vitro*.

Der blev påvist en minimal risiko for fotosensibilisering *in vivo* med en oral dosis, der medførte en eksponering, der var 3,8 gange højere end den eksponering, der opnås hos mennesker ved brug af den anbefalede dosis. Disse data tyder på, at der er minimal risiko for fototoksicitet ved brug af binimetinib i terapeutiske doser hos patienter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460i)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Croscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertæk

Mektovi 15 mg filmovertrukne tabletter

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Macrogol 3350 (E1521)

Titandioxid (E171)

Talcum (E533b)

Jernoxid, gul (E172)

Jernoxid, sort (E172)

Mektovi 45 mg filmovertrukne tabletter

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Macrogol 4000 (E1521)

Calciumcarbonat (E170)

Talcum (E533b)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Mektovi 15 mg filmovertrukne tabletter

PVC/PVDC/Alu-blister indeholdende 12 tabletter. Hver pakning indeholder enten 84 eller 168 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Mektovi 45 mg filmovertrukne tabletter

PVC/PVDC/Alu-blister indeholdende 14 tabletter. Hver pakning indeholder enten 28 eller 56 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1315/001 84 filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1315/002 168 filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1315/003 28 filmovertrukne tabletter

EU/1/18/1315/004 56 filmovertrukne tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. september 2018

Dato for seneste fornyelse: 23. juni 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Site Progipharm, rue du Lycée
45500 GIEN
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mektovi 15 mg filmovertrukne tabletter
binimetinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 15 mg binimetinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Tabletterne indeholder også lactose. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1315/001 84 filmovertukne tabletter
EU/1/18/1315/002 168 filmovertukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

mektovi 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mektovi 15 mg tabletter
binimetinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pierre Fabre Médicament

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mektovi 45 mg filmovertrukne tabletter
binimetinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 45 mg binimetinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Tabletterne indeholder også lactose. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1315/003 28 filmovertrukne tabletter
EU/1/18/1315/004 56 filmovertrukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

mektovi 45 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mektovi 45 mg tabletter
binimetinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pierre Fabre Médicament

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Mektovi 15 mg filmovertukne tabletter

Mektovi 45 mg filmovertukne tabletter

binimetinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mektovi
3. Sådan skal du tage Mektovi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Mektovi er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof binimetinib. Det anvendes i kombination med et andet lægemiddel, der indeholder encorafenib, til at behandle en form for hudkræft hos voksne, der kaldes for melanom, eller en form for lungekræft, der kaldes for ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), når kræften har

- en bestemt forandring (mutation) i et gen, der er ansvarligt for at producere et protein, der kaldes BRAF, og
- spredt sig til andre dele af kroppen eller ikke kan fjernes ved operation.

Mutationer i BRAF-genet kan producere proteiner, der får din kræft til at vokse. Mektovi er rettet mod et andet protein, der hedder "MEK", og som stimulerer væksten af kræftceller. Når Mektovi anvendes i kombination med encorafenib (som er rettet mod det ændrede "BRAF"-protein), hæmmer kombinationen væksten af din kræft eller stopper den.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mektovi

Lægen vil undersøge dig for BRAF-mutationen, inden du starter på behandlingen.

Eftersom Mektovi skal anvendes i kombination med encorafenib, bør du også læse indlægssedlen for encorafenib grundigt.

Tag ikke Mektovi

- hvis du er allergisk over for binimetinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Mektovi, og fortæl om alle dine helbredsproblemer, især hvis du har:

- hjerteproblemer
- blødningsproblemer; eller hvis du bruger lægemidler, der kan forårsage blødning
- øjenproblemer, herunder grøn stær eller øget tryk i øjet
- muskelproblemer
- højt blodtryk
- blodpropper
- lunge- eller vejtrækningsproblemer
- leverproblemer

Fortæl det til lægen, hvis du nogensinde har haft en tilstopning af den blodåre, der fører blodet væk fra øjet (retinal veneokklusion), da Mektovi ikke bør anvendes i sådanne tilfælde.

Fortæl det til lægen, hvis du har haft en anden type kræft end melanom eller NSCLC, da binimetinib kan forværre visse andre kræfttyper, når det anvendes sammen med encorafenib.

Fortæl det omgående til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får noget af følgende, mens du tager dette lægemiddel:

- **Hjerteproblemer:** Mektovi kan få dit hjerte til at arbejde mindre godt eller forværre eksisterende hjerteproblemer. Lægen vil undersøge dit hjerte før og under behandlingen med dette lægemiddel for at sikre, at det fungerer korrekt. Tal straks med lægen, hvis du har symptomer på hjerteproblemer, som f.eks. at du føler dig svimmel, træt, omtumlet, hvis du har åndenød, hvis du føler, at dit hjerte hamrer, slår hurtigt eller uregelmæssigt, eller hvis du får hævede ben.
- **Blødningsproblemer:** Mektovi kan forårsage alvorlige blødningsproblemer. Kontakt omgående lægen, hvis du får tegn på blødningsproblemer som f.eks. at du hoster blod op eller får blodpropper, har opkast, der er blodig eller ligner "kaffegrums", har røde eller sorte afføringer, der ligner tjære, har blod i urinen, mavesmerter, usædvanlig blødning fra skeden. Kontakt ligeledes lægen, hvis du har ondt i hovedet, føler dig svimmel eller svag.
- **Øjenproblemer:** Mektovi kan forårsage alvorlige øjenproblemer. Kontakt omgående lægen, hvis du får sløret syn, synstab eller andre ændringer af synet (f.eks. farvede pletter i dit synsfelt), korona (ser et sløret omrids rundt om genstande). Lægen vil undersøge dine øjne for eventuelle synsproblemer, mens du tager Mektovi.
- **Muskelproblemer:** Mektovi kan forårsage nedbrydning af muskler (rhabdomyolyse). Lægen vil tage nogle blodprøver for at kontrollere for muskelproblemer før og under behandlingen. Som forholdsregel skal du drikke rigelig væske under behandlingen. Kontakt omgående lægen, hvis du får smerter i musklerne, kramper, stivhed, spasmer, mørkfarvet urin.
- **Højt blodtryk:** Mektovi kan forhøje blodtrykket. Lægen eller sygeplejersken kontrollerer dit blodtryk før og under behandlingen med Mektovi. Kontakt omgående lægen, hvis du får voldsom hovedpine, føler dig svimmel eller omtumlet, eller hvis du måler dit blodtryk på en blodtryksmåler derhjemme, og det er meget højere end sædvanligt.
- **Blodpropper:** Mektovi kan forårsage blodpropper i armene eller benene, og hvis en blodprop føres videre til lungerne kan den medføre døden. Kontakt omgående lægen, hvis du får smerter i brystet, pludselig åndenød, vejtrækningsproblemer, smerter i benene med eller uden hævelse, hævede arme og ben eller en kølig, bleg arm eller ditto ben. Om nødvendigt vil lægen afbryde behandlingen midlertidigt eller stoppe den helt.

- Lunge- eller vejtrækningsproblemer: Dette lægemiddel kan forårsage lunge- eller vejtrækningsproblemer, herunder lungebetændelse (pneumonitis eller interstitiel lungesygdom); tegn og symptomer herpå kan omfatte: hoste, stakåndethed eller træthed. Om nødvendigt vil lægen afbryde behandlingen midlertidigt eller stoppe den helt.
- Hudforandringer: Når Mektovi anvendes sammen med encorafenib, kan det forårsage andre typer af hudkræft, såsom kutant planocellulært karcinom. Lægen vil kontrollere din hud for ny hudkræft inden behandlingen, hver anden måned under behandlingen og i op til seks måneder, efter du er stoppet med at tage disse lægemidler. Kontakt omgående lægen, hvis du opdager eventuelle hudforandringer under eller efter behandlingen, herunder: nye vorter, sår i huden eller en rødlig bule, der bløder eller ikke heler, eller ændringer i et modermærkes størrelse eller farve.
Derudover skal lægen undersøge dit hoved, din hals, din mund og dine lymfekirtler for planocellulært karcinom, og du skal have regelmæssige CT-scanninger. Dette gøres som forholdsregel for at kontrollere for udvikling af et planocellulært karcinom i kroppen. Der bør desuden gennemføres gynækologiske undersøgelser (hos kvinder) og undersøgelser af endetarmen før og efter behandlingen.
- Leverproblemer: Mektovi kan give uregelmæssige blodprøveresultater med hensyn til, hvordan din lever virker (forhøjede niveauer af leverenzymen). Din læge vil tage nogle blodprøver før og under behandlingen for at kontrollere din lever.

Hvis du oplever følgende symptomer, skal du kontakte lægen med det samme, da det kan være en livstruende tilstand: kvalme, stakåndethed, uregelmæssigt hjerteslag, muskelkramper, krampeanfald, uklar urin, nedsat urinudskillelse og træthed. Disse symptomer kan skyldes en række stofskiftekomplikationer, der kan opstå under kræftbehandling på grund af nedbrydningsprodukter fra døende kræftceller (tumorlysesyndrom (TLS)), og kan medføre ændringer i nyrefunktionen (se også afsnit 4: Bivirkninger).

Børn og unge

Mektovi bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel er ikke blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Mektovi

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Mektovi eller øge din risiko for at få bivirkninger. Det er særligt vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager noget fra denne liste eller andre lægemidler:

- visse lægemidler til behandling af bakterieinfektioner såsom rifampicin, ciprofloxacin
- visse lægemidler, der typisk bruges til behandling af epilepsi såsom phenobarbital, phenytoin, carbamazepin
- visse lægemidler til behandling af hiv såsom indinavir, atazanavir
- et lægemiddel til karcinombehandling kaldet sorafenib
- et naturlægemiddel for depression: prikbladet perikon
- et lægemiddel, der bruges til behandling af depression såsom duloxetin
- et lægemiddel, der typisk bruges til behandling af et forhøjet kolesterol såsom pravastatin
- et lægemiddel, der bruges til behandling af vejtrækningsproblemer, theophyllin

Graviditet

Mektovi bør ikke anvendes i graviditeten. Mektovi kan forårsage permanente fosterskader eller misdannelser.

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er kvinde, og du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du tager Mektovi og i mindst 1 måned efter din sidste dosis. Kontakt omgående lægen, hvis du bliver gravid, mens du tager Mektovi.

Amning

Mektovi bør ikke anvendes under amning. Det vides ikke, om binimetinib går over i modermælken. Spørg lægen til råds, før du tager dette lægemiddel, hvis du ammer eller planlægger at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Mektovi kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Undlad at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis du får synsproblemer eller får andre bivirkninger, som kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, mens du tager Mektovi. Tal med din læge, hvis du ikke er sikker på, at du kan køre.

Mektovi indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Mektovi

Så meget skal du tage

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis af Mektovi er 45 mg (tre tabletter à 15 mg eller én tablet à 45 mg) to gange dagligt med cirka 12 timers mellemrum, svarende til en total daglig dosis på 90 mg. Du vil også blive behandlet med et andet lægemiddel, encorafenib.

Hvis du får alvorlige bivirkninger (såsom hjerte-, øjen- eller hudproblemer), kan lægen nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen midlertidigt eller permanent.

Sådan skal du tage Mektovi

Tabletterne skal synkes hele med vand. Mektovi kan tages sammen med mad eller mellem måltiderne.

Hvis du kaster op

Hvis du kaster op, efter du har taget Mektovi, skal du ikke tage en ekstra dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du har taget for meget Mektovi

Kontakt omgående lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har taget for mange tabletter. Vis dem om muligt denne indlægsseddel og pakningen.

Hvis du har glemt at tage Mektovi

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det er mere end 6 timer siden, du skulle have taget dosen, skal du dog springe den glemte dosis over og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Fortsæt så med at tage tabletterne på de normale tidspunkter.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Mektovi

Det er vigtigt, at du tager Mektovi, så længe lægen foreskriver det. Du må ikke stoppe behandlingen, medmindre lægen siger det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Mektovi kan forårsage alvorlige bivirkninger. Kontakt straks lægen, hvis du får en af følgende alvorlige bivirkninger for første gang, eller hvis den bliver værre (se også afsnit 2):

Hjerteproblemer: Mektovi kan påvirke hjertets virkning (nedsat ejektionsfraktion i venstre ventrikel); tegn og symptomer herpå kan omfatte:

- svimmelhed, træthed eller omtumlethed
- stakåndethed
- følelse af, at hjertet hamrer, galoperer eller slår uregelmæssigt
- hævelse i benene

Højt blodtryk: Mektovi kan øge blodtrykket. Kontakt straks lægen, hvis du får kraftig hovedpine, føler dig svimmel eller omtumlet, eller hvis dit blodtryk, målt på et blodtryksapparat derhjemme, er meget højere end sædvanligt.

Blodpropper: Mektovi kan forårsage blodpropper (venøs tromboemboli, herunder lungeemboli); tegn og symptomer herpå kan omfatte:

- bryst smerter
- pludselig indtræden af stakåndethed eller vejrtrækningsbesvær
- smerter i benet med eller uden hævelse
- hævelse af arme og ben
- kold, bleg arm eller ben

Øjenproblemer: Mektovi kan være årsag til, at væske siver ud under nethinden i øjet, hvilket kan føre til løsning af forskellige lag i øjet (løsning af retinalt pigmentepitel) eller blokering af en vene i øjet (retinal veneokklusion), hvilket kan forårsage:

- sløret syn, synstab eller andre synsforstyrrelser (såsom farvede prikker i synsfeltet)
- haloer (du ser uskarpe konturer omkring ting)
- smerter, hævelse eller rødme i øjet

Muskelproblemer: Mektovi kan forårsage muskelnedbrydning (rabdomyolyse), hvilket kan forårsage nyreskade og være dødelig; tegn og symptomer herpå kan omfatte:

- muskelsmerter, -kramper, -stivhed eller -sammenræknings
- mørkfarvet urin

Blødningsproblemer: Mektovi kan forårsage alvorlige blødningsproblemer. Kontakt straks lægen, hvis du får usædvanlige blødninger eller tegn på blødning, herunder:

- hovedpine, svimmelhed eller svaghed
- ophostning af blod eller blodklumper
- opkastning, der indeholder blod eller ligner ”kaffegrums”
- rød afføring eller sort, tjærelignende afføring
- blod i urinen
- mavesmerter
- usædvanlig blødning fra skeden

Andre former for hudkræft: Når Mektovi tages sammen med encorafenib, kan patienten udvikle forskellige former for hudkræft, såsom kutant planocellulært karcinom. Disse tilfælde af hudkræft (se også afsnit 2) er som regel begrænset til et lille område og kan fjernes ved en operation, og behandlingen med Mektovi (og encorafenib) kan fortsætte uden afbrydelser.

Tumorlysesyndrom: Mektovi kan forårsage hurtig nedbrydning af kræftceller, hvilket kan være dødeligt hos nogle personer. Symptomerne herpå kan omfatte kvalme, stakåndethed, uregelmæssigt hjerteslag, muskelkramper, krampeanfald, uklar urin, nedsat urinudskillelse og træthed.

Andre bivirkninger ved samtidig brug af Mektovi og encorafenib

Udover ovenstående alvorlige bivirkninger kan personer, der tager Mektovi og encorafenib sammen, også få følgende bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede)

- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- nerveproblemer, der resulterer i smerter, nedsat følesans eller snurren i hænder og fødder
- hovedpine
- svimmelhed
- blødning forskellige steder i kroppen
- problemer med synet (nedsat syn)
- mavesmerter
- diarré
- opkastning
- kvalme
- forstoppelse
- kløe
- tør hud
- hårtab eller tyndere hår (alopeci)
- forskellige typer af hududslæt
- fortykkelse af hudens yderste lag
- ledsmerter (artragi)
- muskelforstyrrelser
- rygsmerter
- smerter i arme og ben
- feber
- hævelse af hænder eller fødder (perifert ødem), lokal hævelse
- træthed
- uregelmæssige blodprøveresultater for leverfunktionen
- uregelmæssige blodprøveresultater for kreatinkinase, hvilket tyder på skader i hjertet og skeletmuskulaturen

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- visse typer af tumorer i huden, såsom hudpapillom
- allergisk reaktion, som kan omfatte hævelse af ansigtet og vejrtrækningsbesvær
- ændringer i smagssansen
- betændelse i øjet (uveitis)
- betændelse i tyktarmen (colitis)
- rødme, revner eller sprækker i huden
- betændelse i fedtlaget under huden; symptomerne omfatter ømme knuder i huden
- hududslæt med et fladt misfarvet område eller hævede knuder ligesom akne (akneiform dermatitis)
- rødme, hudafskalning eller blæredannelse på hænder og fødder (palmo-plantar erythrodysæstesi eller hånd-fod-syndrom)
- nyresvigt
- uregelmæssige resultater af nyrefunktionstest (stigning i kreatinin)
- uregelmæssige blodprøveresultater for leverfunktionen (basisk fosfatase i blodet)
- uregelmæssige blodprøveresultater af bugspytkirtelfunktionen (amylase, lipase)
- øget følsomhed i huden over for sollys

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- visse typer af tumorer i huden, såsom basalcellekarcinom
- svaghed og lammelse af ansigtsmuskler

- betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis) med svære mavesmerter til følge

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Mektovi indeholder:

Aktivt stof: binimetinib.

Mektovi 15 mg filmoverttrukken tablet: Hver filmoverttrukken tablet indeholder 15 mg binimetinib.

Mektovi 45 mg filmoverttrukken tablet: Hver filmoverttrukken tablet indeholder 45 mg binimetinib.

- Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletterne: lactosemonohydrat, cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460i), silica, kolloid vandfri (E551), croscarmellosenatrium (E468) og magnesiumstearat (E470b). Se afsnit 2 "Mektovi indeholder lactose".

- Tabletfilmoverttræk:

Mektovi 15 mg filmoverttrukken tablet: poly(vinylalkohol) (E1203), macrogol 3350 (E1521), titandioxid (E171), talcum (E533b), gul jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).

Mektovi 45 mg filmoverttrukken tablet: poly(vinylalkohol) (E1203), macrogol 4000 (E1521), calciumcarbonat (E170), talcum (E533b).

Udseende og pakningsstørrelser

Mektovi 15 mg filmoverttrukne tabletter

De filmoverttrukne tabletter er gule/mørkegule, bikonvekse, ovale, filmoverttrukne tabletter uden delekærv, der er præget med "A" på den ene side og "15" på den anden side.

Mektovi 15 mg filmoverttrukne tabletter fås i pakninger med 84 tabletter (7 blisterkort med 12 tabletter hver) eller 168 tabletter (14 blisterkort med 12 tabletter hver).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Mektovi 45 mg filmoverttrukne tabletter

De filmoverttrukne tabletter er hvide til råhvide, bikonvekse, ovale, filmoverttrukne tabletter uden delekærv, der er præget med "45" på den ene side.

Mektovi 45 mg filmoverttrukne tabletter fås i pakninger med 28 tabletter (2 blisterkort med 14 tabletter hver) eller 56 tabletter (4 blisterkort med 14 tabletter hver).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Frankrig

Fremstiller

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.