ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mektovi 15 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 15 mg Binimetinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 133,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Gelbe bis dunkelgelbe, bikonvexe ovale Filmtabletten ohne Bruchkerbe, etwa 12 mm lang und etwa 5 mm breit. Auf der einen Seite der Tablette ist das Logo „A“ aufgeprägt, auf der anderen Seite „15“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Binimetinib in Kombination mit Encorafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib sollte von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Binimetinib beträgt 45 mg (3 Tabletten zu 15 mg) zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 90 mg.

Dosisanpassungen
Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).

Für Patienten, die 45 mg Binimetinib zweimal täglich erhalten, beträgt die empfohlene reduzierte Dosis von Binimetinib 30 mg zweimal täglich. Eine Dosisreduktion unter 30 mg zweimal täglich wird nicht empfohlen. Die Therapie sollte abgebrochen werden, wenn der Patient die Dosis von 30 mg zweimal täglich oral nicht verträgt.

Wenn die zu einer Dosisreduktion führende Nebenwirkung wirksam behandelt wird, kann eine Re-Eskalation auf 45 mg zweimal täglich erwogen werden. Wenn die Dosisreduktion aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion (LVD) oder irgendeiner Grad 4 Toxizität erfolgt ist, wird eine Re-Eskalation der Dosis auf 45 mg zweimal täglich nicht empfohlen.

Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind nachstehend und in den Tabellen 1 und 2 angegeben.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten unter Binimetinib in Kombination mit Encorafenib sollte die Dosis beider Arzneimittel gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für Encorafenib erforderlich sind (Nebenwirkungen, die in erster Linie in Zusammenhang mit Encorafenib stehen): palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES), Uveitis einschließlich Iritis und Iridozyklitis und QTc-Verlängerung.

Wenn eine dieser Toxizitäten auftritt, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib für Anweisungen zur Dosisanpassung von Encorafenib.

Wenn die Behandlung mit Binimetinib vorübergehend unterbrochen wird, sollte Encorafenib während dieser Zeit auf 300 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Tabelle 1 und 2), da Encorafenib als Einzelwirkstoff in der Dosis von 450 mg nicht gut verträglich ist. Wenn Binimetinib dauerhaft abgesetzt wird, sollte die Behandlung mit Encorafenib ebenfalls abgesetzt werden.

Wenn die Behandlung mit Encorafenib vorübergehend unterbrochen wird (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib), sollte auch die Behandlung mit Binimetinib unterbrochen werden. Wenn Encorafenib dauerhaft abgesetzt wird, sollte auch Binimetinib abgesetzt werden. Informationen zur Dosierung und zu empfohlenen Dosisanpassungen für Encorafenib siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen für Binimetinib (bei Anwendung in Kombination mit Encorafenib) bei ausgewählten Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung[a]	**Binimetinib**
Hautreaktionen	
• Grad 2	Die Behandlung mit Binimetinib sollte fortgesetzt werden. Wenn sich der Hautausschlag innerhalb von 2 Wochen unter Behandlung verschlechtert bzw. nicht verbessert, sollte die Behandlung mit Binimetinib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben Dosis (bei erstmaligem Auftreten) oder mit reduzierter Dosis (bei erneutem Auftreten von Grad 2) wieder aufgenommen werden.
• Grad 3	Die Behandlung mit Binimetinib sollte ausgesetzt werden bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 und danach mit derselben Dosis (bei erstmaligem Auftreten) oder mit reduzierter Dosis (bei erneutem Auftreten von Grad 3) wieder aufgenommen werden.
• Grad 4	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Schweregrad der Nebenwirkung[a]	**Binimetinib**
Okuläre Nebenwirkungen	
• Symptomatische Ablösung des retinalen Pigmentepithels (RPED) (Grad 2 oder 3)	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 2 Wochen ausgesetzt und die ophthalmologische Kontrolle wiederholt werden einschließlich Prüfung der Sehschärfe. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 sollte die Behandlung mit Binimetinib mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden. • Nach Abklingen auf Grad 2 sollte die Behandlung mit Binimetinib mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung auf Grad 2 eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
• Symptomatische RPED (Grad 4) assoziiert mit verminderter Sehschärfe (Grad 4)	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
• Netzhautvenenverschluss (RVO)	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
Kardiale Nebenwirkungen	
• Grad 2 linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) Verringerung oder asymptomatische, absolute Verringerung der LVEF um mehr als 10 % im Vergleich zum Ausgangswert auf Werte unterhalb der unteren Grenze des Normbereichs (LLN)	Die LVEF sollte alle 2 Wochen beurteilt werden. • Falls asymptomatisch: Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen ausgesetzt werden. Die Behandlung mit Binimetinib sollte mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden, wenn alle folgenden Kriterien innerhalb von 4 Wochen erfüllt sind: o LVEF ≥ LLN, o Absolute Verringerung im Vergleich zum Ausgangswert beträgt 10 % oder weniger. • Wenn sich die LVEF nicht innerhalb von 4 Wochen normalisiert, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
• Grad 3 oder 4 LVEF Verringerung oder symptomatische linksventrikuläre Dysfunktion (LVD)	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden. Die LVEF sollte alle 2 Wochen bis zur Normalisierung beurteilt werden.

Schweregrad der Nebenwirkung[a]	**Binimetinib**
Rhabdomyolyse / Anstieg der Kreatinkinase (CK)	
• Grad 3 (CK > 5 – 10 x Obergrenze des Normbereichs (ULN)), asymptomatisch	Die Binimetinib-Dosis sollte beibehalten werden und es sollte sichergestellt werden, dass der Patient ausreichend hydriert ist.
• Grad 4 (CK > 10 x ULN), asymptomatisch	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt werden. Es sollte sichergestellt werden, dass der Patient ausreichend hydriert ist.
• Grad 3 oder 4 (CK > 5x ULN) mit Muskelsymptomen oder Nierenfunktionsstörung	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt werden. • Bei Normalisierung innerhalb von 4 Wochen sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden oder • Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
Venöse Thromboembolie (VTE)	
• Unkomplizierte tiefe Beinvenenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (LE) ≤ Grad 3	Die Behandlung mit Binimetinib sollte ausgesetzt werden. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
• LE Grad 4	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Schweregrad der Nebenwirkung[a]	Binimetinib
Abnormale Leberwerte	
• Grad 2 (Aspartat-Amino-Transferase (AST) oder Alanin-Amino-Transferase (ALT) > 3 x – ≤ 5 x ULN)	Die Binimetinib-Dosis sollte beibehalten werden. Wenn innerhalb von 2 Wochen keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Binimetinib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte pausiert und danach mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.
• Erstes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT > 5 x ULN und Bilirubin im Blut > 2 x ULN)	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen ausgesetzt werden. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
• Erstes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT > 20 ULN)	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. Ausgangswerte sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden. Oder Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
• Erneutes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT > 5 x ULN und Bilirubin im Blut > 2 x ULN)	Es sollte in Erwägung gezogen werden, Binimetinib dauerhaft abzusetzen.
• Erneutes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT > 20 ULN)	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis	
• Grad 2	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn kein Abklingen innerhalb von 4 Wochen erfolgt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
• Grad 3 oder Grad 4	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 4.03

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für Binimetinib (bei Anwendung in Kombination mit Encorafenib) bei sonstigen Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung	Binimetinib
• Erneut auftretende oder nicht akzeptable Nebenwirkungen Grad 2 • Erstes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
• Erstes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 4	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden. Oder Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
• Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3	Es sollte in Erwägung gezogen werden, Binimetinib dauerhaft abzusetzen.
• Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 4	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Dauer der Behandlung
Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Vergessene Dosen
Falls eine Binimetinib-Dosis vergessen wurde, sollte diese nicht nachträglich eingenommen werden, wenn die Dauer bis zur nächsten Dosis weniger als 6 Stunden beträgt.

Erbrechen
Falls es nach der Einnahme von Binimetinib zum Erbrechen kommt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen und die nächste Dosis wie geplant einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten ab 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Da Encorafenib bei Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden sollte, wird die Gabe von Binimetinib bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib).

Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Binimetinib bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Mektovi ist zum Einnehmen.
Die Tabletten müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Binimetinib kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Binimetinib wird in Kombination mit Encorafenib gegeben. Für zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Encorafenib-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Encorafenib.

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

Vor der Einnahme von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib muss bei den Patienten eine BRAF-V600-Mutation mittels eines validen Tests nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurde nur für Patienten mit Tumoren, die eine BRAF V600E und V600K Mutation exprimieren, belegt. Binimetinib in Kombination mit Encorafenib darf nicht bei Patienten mit einem malignen Melanom vom BRAF-Wildtyp angewendet werden.

Binimetinib in Kombination mit Encorafenib bei Patienten mit Progress unter einem BRAF-Inhibitor

Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung der Kombination von Binimetinib und Encorafenib bei Patienten, deren Tumorerkrankung unter einem zuvor verabreichten BRAF-Inhibitor zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF V600-Mutation fortgeschritten ist, vor. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist.

Binimetinib in Kombination mit Encorafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Es liegen nur eingeschränkte Wirksamkeitsdaten vor zur Kombination von Binimetinib und Encorafenib bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom mit Hirnmetastasen (siehe Abschnitt 5.1).

Linksventrikuläre Dysfunktion (LVD)

Bei Anwendung von Binimetinib kann eine LVD, definiert als symptomatische oder asymptomatische Verminderung der Auswurffraktion, auftreten.
Es wird empfohlen, die LVEF mittels Echokardiogramm oder MUGA (Multigated Acquisition)-Scan vor Therapiebeginn mit Binimetinib, einen Monat nach Behandlungsbeginn und während der Behandlung ca. alle 3 Monate oder bei klinischer Indikation häufiger zu bestimmen. Im Falle des Auftretens eines Abfalls der LVEF sollte die Behandlung unterbrochen werden, eine Dosisreduktion erfolgen oder die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Sicherheit von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib bei Patienten mit einer Ausgangs-LVEF unter 50 % oder unterhalb des Normbereichs (LLN) der jeweiligen Einrichtung wurde nicht

nachgewiesen. Daher sollte Binimetinib bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten einer symptomatischen linksventrikulären Dysfunktion, einer LVEF Grad 3 bis 4 oder einem absoluten Abfall der LVEF vom Ausgangswert um ≥ 10 % sollte Binimetinib abgesetzt und die LVEF alle 2 Wochen bis zur Erholung auf den Ausgangswert untersucht werden.

Blutungen

Bei Anwendung von Binimetinib können Blutungen, inklusive größerer Blutungsereignisse, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzien und Thrombozyten-Aggregationshemmern kann das Blutungsrisiko ansteigen. Blutungsereignisse Grad ≥ 3 sollten mittels Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2) und nach klinischer Indikationsstellung behandelt werden.

Okuläre Nebenwirkungen

Bei Anwendung von Binimetinib können okuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich RPED und RVO. Bei Patienten, die Binimetinib in Kombination mit Encorafenib erhielten, traten Fälle von Uveitis, einschließlich Iridozyklitis und Iritis, auf (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Binimetinib bei Patienten mit einer RVO in der Anamnese wird nicht empfohlen. Die Sicherheit von Binimetinib bei Patienten mit Risikofaktoren für eine RVO (unkontrolliertes Glaukom, erhöhter Augeninnendruck, unkontrollierter Diabetes mellitus oder Hyperviskositäts- bzw. Hyperkoagulabilitäts-Syndrom in der Anamnese) ist nicht erwiesen. Daher sollte Binimetinib bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Die Patienten sollten bei jeder Visite auf die Symptome neu aufgetretener oder sich verschlimmernder Sehstörungen untersucht werden. Falls Symptome einer neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden Sehstörung, einschließlich Einschränkung des zentralen Gesichtsfelds, verschwommenem Sehen oder Sehverlust, festgestellt werden, wird eine sofortige ophthalmologische Untersuchung empfohlen.
Wenn eine symptomatische RPED auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, eine Dosisreduktion erfolgen oder die Behandlung abgebrochen werden (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2). Bei Auftreten einer RVO sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Wenn während der Behandlung eine Uveitis auftritt, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib.

CK-Anstieg und Rhabdomyolyse

Bei Patienten, die Binimetinib erhielten, wurde ein asymptomatischer CK-Anstieg beobachtet (siehe Abschnitt 4.8); Rhabdomyolyse wurde gelegentlich als Nebenwirkung gemeldet. Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen in Assoziation mit CK-Anstieg und Rhabdomyolyse erfordern besondere Aufmerksamkeit.

Die CK- und Kreatininwerte sollten während der ersten 6 Monate der Behandlung monatlich sowie entsprechend der klinischen Indikation überwacht werden. Patienten müssen während der Behandlung ausreichend Flüssigkeit trinken. Abhängig vom Schweregrad der Symptome und dem Grad des CK- bzw. Kreatinin-Anstiegs kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder das dauerhafte Absetzen der Binimetinib-Behandlung erforderlich sein (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Hypertonie

Bei der Anwendung von Binimetinib kann eine Hypertonie oder die Verschlimmerung einer vorbestehenden Hypertonie auftreten. Der Blutdruck sollte zu Beginn der Behandlung gemessen, im Behandlungsverlauf überwacht und bei Bedarf mit einer antihypertensiven Standardtherapie kontrolliert werden. Im Fall einer schweren Hypertonie wird eine vorübergehende Unterbrechung der

Behandlung mit Binimetinib empfohlen, bis die Hypertonie unter Kontrolle gebracht wurde (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).

Venöse Thromboembolien (VTE)

Bei der Anwendung von Binimetinib kann eine VTE auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit vorangehender VTE oder einem entsprechenden Risiko sollte Binimetinib mit Vorsicht angewendet werden.
Entwickelt der Patient während der Behandlung eine VTE oder Lungenembolie, ist diese durch Behandlungsunterbrechung, Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung zu behandeln (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Pneumonitis / Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Bei der Behandlung mit Binimetinib kann eine Pneumonitis/ILD auftreten. Von einer Behandlung mit Binimetinib sollte bei Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis oder ILD, einschließlich Patienten mit neu auftretenden oder fortschreitenden Lungensymptomen oder Befunden wie Husten, Dyspnoe, Hypoxie, retikulären Verdichtungen oder Lungeninfiltraten, abgesehen werden (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einer behandlungsbedingten Pneumonitis oder ILD sollte die Behandlung mit Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.

Neue primäre maligne Erkrankungen

Bei mit BRAF-Inhibitoren behandelten Patienten wurden neue primäre kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen beschrieben; diese können bei Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Kutane maligne Erkrankungen
Bei Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurde das Auftreten kutaner maligner Erkrankungen wie Plattenepithelkarzinom der Haut (cuSCC) einschließlich Keratoakanthom beobachtet.
Dermatologische Beurteilungen sollten vor Einleitung der Behandlung mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Kombination erfolgen. Verdächtige Hautläsionen sollten mittels dermatologischer Exzision inkl. dermatopathologischer Beurteilung behandelt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt umgehend über die Entwicklung neuer Hautläsionen zu informieren. Die Behandlung mit Binimetinib und Encorafenib sollte ohne Dosisanpassung fortgesetzt werden.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen
Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Encorafenib maligne Erkrankungen fördern, die mit der RAS-Aktivierung durch Mutation oder andere Mechanismen assoziiert sind. Bei Patienten, die Binimetinib in Kombination mit Encorafenib erhalten, sollten vor Einleitung, während und am Ende der Behandlung entsprechend der klinischen Indikation Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereichs, CT-(computertomographische) Aufnahmen von Thorax/Abdomen, Untersuchungen des Anal- und (bei Frauen) des Beckenbereichs sowie vollständige Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden.
Bei Patienten, die nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation entwickeln, sollte das dauerhafte Absetzen von Binimetinib und Encorafenib erwogen werden. Bei Patienten mit früherer oder bestehender Krebserkrankung mit RAS-Mutation sollten Nutzen und Risiken vor der Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib sorgfältig abgewogen werden.

Abnormale Leberwerte

Unter der Anwendung von Binimetinib können abnormale Leberwerte, darunter Erhöhungen von AST und ALT, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberwerte sollten vor Einleitung der Therapie mit Binimetinib und Encorafenib, während den ersten 6 Behandlungsmonaten mindestens monatlich und danach entsprechend der klinischen Indikation kontrolliert werden. Sollten sich abnormale Leberwerte

zeigen, sollte eine Dosisunterbrechung, -reduktion oder das Absetzen der Behandlung erfolgen (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Binimetinib wird primär über die Leber mittels Glukuronidierung metabolisiert und eliminiert (siehe Abschnitt 5.2). Da Encorafenib bei Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden sollte, wird die Anwendung von Binimetinib bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Lactoseintoleranz

Mektovi enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem vollständigen Lactasemangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Binimetinib

Binimetinib wird vorwiegend durch UGT1A1-vermittelte Glukuronidierung metabolisiert. Das Ausmaß von UGT1A1-vermittelten Wechselwirkungen mit Arzneimitteln ist wahrscheinlich klinisch nicht relevant (siehe Abschnitt 5.2); da dies jedoch nicht in einer formellen klinischen Studie untersucht wurde, sollten UGT1A1-Induktoren (z. B. Rifampicin und Phenobarbital) und -Inhibitoren (z. B. Indinavir, Atazanavir, Sorafenib) mit Vorsicht angewendet werden.

Obgleich Encorafenib ein relativ starker, reversibler Inhibitor von UGT1A1 ist, wurden bei Anwendung von Binimetinib und Encorafenib klinisch keine Unterschiede in der Binimetinib-Exposition festgestellt (siehe Abschnitt 5.2).

Induktoren von CYP1A2-Enzymen (z. B. Carbamazepin und Rifampicin) und Induktoren des Pgp-Transportsystems (z. B. Johanniskraut oder Phenytoin) können die Binimetinib-Exposition verringern, was zu einer Abnahme der Wirksamkeit führen kann.

Auswirkungen von Binimetinib auf andere Arzneimittel

Binimetinib ist ein potenzieller Induktor von CYP1A2; daher ist Vorsicht geboten, wenn es mit empfindlichen Substraten (z. B. Duloxetin oder Theophyllin) verwendet wird.

Binimetinib ist ein schwacher Inhibitor von OAT3; daher ist Vorsicht geboten, wenn es mit empfindlichen Substraten (z. B. Pravastatin oder Ciprofloxacin) verwendet wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen / Verhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Binimetinib und für mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Binimetinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Binimetinib wird während der Schwangerschaft sowie bei gebärfähigen Frauen, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen. Wenn Binimetinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während der Behandlung mit Binimetinib schwanger wird, muss sie über die potentiellen Risiken für das ungeborene Kind aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Binimetinib oder seine Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob das Stillen beendet oder die Mektovi-Therapie abgesetzt wird. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter in Betracht zu ziehen.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Binimetinib auf die Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Binimetinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien sind bei Patienten unter Binimetinib Sehstörungen aufgetreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, keine Fahrzeuge zu lenken oder Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen auftreten, die ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Binimetinib (45 mg oral zweimal täglich) in Kombination mit Encorafenib (450 mg oral einmal täglich) wurde in 274 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation (im Weiteren als gepoolte Combo 450 Population bezeichnet) im Rahmen zweier Phase-II-Studien (CMEK162X2110 und CLGX818X2109) und einer Phase-III-Studie (CMEK162B2301, Teil 1) untersucht. Bei Anwendung der empfohlenen Dosis von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (n = 274) waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 25 %), die auftraten: Fatigue, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Netzhautablösung, Abdominalschmerzen, Arthralgie, Anstieg der CK im Blut und Myalgie.

Die Sicherheit von Encorafenib (300 mg oral einmal täglich) in Kombination mit Binimetinib (45 mg oral zweimal täglich) wurde bei 257 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation (im Weiteren als Combo 300 Population bezeichnet) auf Grundlage der Phase-III-Studie (CMEK162B2301, Teil 2) untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥25 %) bei Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Binimetinib behandelt wurden, waren Fatigue, Übelkeit und Diarrhoe.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet und gemäß den folgenden Definitionen nach der Häufigkeit geordnet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (die Häufigkeit ist auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten, die Binimetinib in Kombination mit Encorafenib in der empfohlenen Dosis erhielten (n = 274)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit (alle Grade)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Plattenepithelkarzinom der Haut[a]	Häufig
	Basalzellkarzinom*	Häufig
	Papillom der Haut*	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit[b]	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie*	Sehr häufig
	Schwindelgefühl*	Sehr häufig
	Kopfschmerzen*	Sehr häufig
	Geschmackstörung	Häufig
	Gesichtslähmung[c]	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Sehstörung*	Sehr häufig
	RPED*	Sehr häufig
	Uveitis*	Häufig
Herzerkrankungen	Linksventrikuläre Dysfunktion[d]	Häufig
Gefäßerkrankungen	Blutungen[e]	Sehr häufig
	Hypertonie*	Sehr häufig
	Venöse Thromboembolie[f]	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Abdominalschmerzen*	Sehr häufig
	Diarrhoe*	Sehr häufig
	Erbrechen *	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Obstipation	Sehr häufig
	Kolitis[g]	Häufig
	Pankreatitis*	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperkeratose*	Sehr häufig
	Hautausschlag*	Sehr häufig
	Trockene Haut*	Sehr häufig
	Pruritus*	Sehr häufig
	Alopezie*	Sehr häufig
	Photosensitivität*	Häufig
	Akneiforme Dermatitis*	Häufig
	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES)	Häufig
	Erythem*	Häufig
	Pannikulitis*	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie*	Sehr häufig
	Muskelerkrankungen/Myalgie[h]	Sehr häufig
	Rückenschmerzen	Sehr häufig
	Schmerzen in den Extremitäten	Sehr häufig
	Rhabdomyolyse	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenversagen*	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie*	Sehr häufig
	Peripheres Ödem[i]	Sehr häufig
	Fatigue*	Sehr häufig

Untersuchungen	Anstieg der Kreatinkinase im Blut	Sehr häufig
	Anstieg der Transaminasen*	Sehr häufig
	Anstieg der Gamma-Glutamyl-Transferase*	Sehr häufig
	Anstieg des Kreatinins im Blut*	Häufig
	Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Häufig
	Anstieg der Amylase	Häufig
	Anstieg der Lipase	Häufig

* zusammengesetzte Begriffe, die mehr als einen bevorzugten Begriff (preferred term) enthielten
[a] beinhaltet: Keratoakanthom, Plattenepithelkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Lippe und Plattenepithelkarzinom der Haut
[b] beinhaltet: Angioödem, Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln, Überempfindlichkeit, Überempfindlichkeits-bedingte Vaskulitis und Urtikaria.
[c] beinhaltet: Erkrankung des Fazialisnerven, Gesichtslähmung, Lähmung des Fazialisnerven
[d] beinhaltet: linksventrikuläre Dysfunktion, Verminderung der Auswurffraktion, Herzinsuffizienz und abnormale Auswurffraktion
[e] beinhaltet: Blutungen an verschiedenen Stellen einschließlich Hirnblutung
[f] beinhaltet: Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Embolie, Thrombophlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis und Thrombose
[g] beinhaltet: Kolitis, ulzerierende Kolitis, Enterokolitis und Proktitis
[h] beinhaltet: Myalgie, Muskelschwäche, Muskelkrampf, Muskelverletzung, Myopathie, Myositis
[i] beinhaltet: Flüssigkeitsretention, peripheres Ödem, lokalisiertes Ödem.

Bei Verwendung einer Encorafenib-Dosis von 300 mg einmal täglich in Kombination mit Binimetinib 45 mg zweimal täglich (Combo 300) in der Studie CMEK162B2301-Teil 2, war die Häufigkeitskategorie für die folgenden Nebenwirkungen im Vergleich zur gepoolten Combo 450-Population niedriger: Anämie, periphere Neuropathie, Blutungen, Hypertonie, Pruritus (häufig); und Kolitis, Anstieg der Amylase und Anstieg der Lipase (gelegentlich).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kutane maligne Erkrankungen
Bei Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurden Fälle von cuSCC berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Encorafenib).

Okuläre Nebenwirkungen
In der gepoolten Combo 450 Population trat bei 29,6 % (81/274) der Patienten eine RPED auf. Die RPED wurde bei 21,2 % (58/274) der Patienten mit Grad 1 (asymptomatisch), bei 6,6 % (18/274) mit Grad 2 und bei 1,8 % (5/274) mit Grad 3 angegeben. Die meisten Ereignisse wurden als Retinopathie, Netzhautablösung, subretinale Flüssigkeit, Makulaödem und Chorioretinopathie beschrieben und führten bei 4,7 % (13/274) der Patienten zu einer Unterbrechung der Behandlung oder zu Dosisanpassungen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten RPED-Ereignisses (alle Grade) betrug 1,5 Monate (Spanne: 0,03 bis 17,5 Monate).
Sehstörungen, einschließlich verschwommenem Sehen und verminderter Sehschärfe, trat bei 21,5 % (59/274) der Patienten auf. Sehstörungen waren im Allgemeinen reversibel.
Bei der Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurden auch Fälle von Uveitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Encorafenib).

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo 300 Arm, wurde eine RPED bei 12,5 % (32/257) der Patienten beobachtet, 0,4 % (1/257) dieser Ereignisse waren Grad 4.

Linksventrikuläre Dysfunktion
In der gepoolten Combo 450 Population trat bei 8,4 % (23/274) der Patienten eine LVD auf. Grad 3-Ereignisse traten bei 1,1 % (3/274) der Patienten auf. LVD führte bei 0,4 % (1/274) der Patienten zum Absetzen der Behandlung und bei 6,6 % (18/274) zu einer Unterbrechung der Behandlung oder einer Dosisreduktion.

Bei Patienten, die eine Reduktion der LVEF auf unter 50 % zeigten, betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer LVD (alle Grade) 4,4 Monate (Spanne: 0,03 bis 21,3 Monate). Der mittlere LVEF-Wert sank in der gepoolten Combo 450 Population um 5,9 % von durchschnittlich 63,9 % zu Beginn auf 58,1 %. Generell war die LVD nach einer Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung reversibel.

Blutungen
In der gepoolten Combo 450 Population wurden bei 17,9 % (49/274) der Patienten Blutungsereignisse beobachtet. Die meisten Ereignisse wurden mit Grad 1 oder 2 (14,6 %) und 3,3 % mit Grad 3-4 angegeben. Bei wenigen Patienten (0,7 % oder 2/274) war eine Unterbrechung der Behandlung bzw. eine Dosisreduktion erforderlich. Bei 1,1 % (3/274) der Patienten führten Blutungsereignisse zum Absetzen der Behandlung. Die häufigsten Blutungsereignisse waren Hämaturie bei 3,3 % (9/274) der Patienten, Rektalblutung bei 2,9 % (8/274) und blutiger Stuhl bei 2,9 % (8/274). Zu einer letalen Blutung aus einem Magengeschwür mit Multiorganversagen als begleitender Todesursache kam es bei einem Patienten. Zu einer Hirnblutung kam es bei 1,5 % (4/274) der Patienten, mit letalem Ausgang bei 3 Patienten. Die zuletzt genannten Ereignisse traten bei Vorliegen von neuen oder progressiven Hirnmetastasen auf.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo 300 Arm, wurden Blutungsereignisse bei 6,6 % (17/257) der Patienten beobachtet, 1,6% (4/257) der Patienten zeigten Grad 3-4 Ereignisse.

Hypertonie
Bei 11,7 % (32/274) der Patienten unter der Combo 450 wurde erstmals ein erhöhter Blutdruck oder eine Verschlechterung der bereits bestehenden Hypertonie berichtet. Die Hypertonie wurde bei 5,5 % (15/274) der Patienten mit Grad 3 angegeben, einschließlich hypertensiver Krise (0,4 % (1/274)). Eine Hypertonie führte bei 2,9 % der Patienten zur Unterbrechung der Behandlung oder Dosisanpassung. Bei 8,4 % (22/274) war aufgrund Hypertonie-bedingter Nebenwirkungen eine zusätzliche Therapie erforderlich.

Venöse Thromboembolien
Bei 4,7 % (13/274) der Patienten trat eine VTE unter der Combo 450 auf; darunter waren 2,2 % (6/274) Patienten, die eine Lungenembolie entwickelten. In der gepoolten Combo 450 Population wurde eine VTE bei 3,6 % (10/274) der Patienten mit Grad 1 oder 2 und bei 1,1 % (3/274) mit Grad 3 oder 4 angegeben. Eine VTE führte bei 1,1 % (3/274) der Patienten zur Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung und 4,7 % (13/274) der Patienten benötigten eine zusätzliche Therapie.

Pankreatitis
Bei der Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurden Fälle von Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Encorafenib).

Dermatologische Reaktionen
Dermatologische Reaktionen können auftreten, wenn Binimetinib in Kombination mit Encorafenib angewendet wird.

Hautausschlag
In der gepoolten Combo 450 Population trat bei 19,7 % (54/274) der Patienten ein Hautausschlag auf. Die meisten Ereignisse hatten eine milde Ausprägung; bei 0,7 % (2/274) der Patienten wurde ein Grad 3 oder 4 angegeben. Bei 0,4 % (1/274) der Patienten führte der Hautausschlag zum Absetzen der Behandlung und bei 1,1 % (3/274) zur Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung.

Akneiforme Dermatitis
Bei Patienten unter der Combo 450 trat akneiforme Dermatitis bei 4,4 % (12/274) der Patienten auf; diese Ereignisse wurden mit Grad 1 und 2 angegeben und keines führte zum Abbruch der Behandlung. Bei 0,7 % (2/274) der Patienten erfolgte eine Dosisanpassung.

Palmar-Plantares Erythrodysästhesie-Syndrom
Bei Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib kann ein PPES auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Encorafenib).

Photosensitivität
In der gepoolten Combo 450 Population wurde bei 4,0 % (11/274) der Patienten eine Photosensitivität beobachtet. Die meisten Ereignisse wurden mit Grad 1-2 angegeben, wobei Grad 3 bei 0,4 % (1/274) der Patienten berichtet wurde und keines der Ereignisse zum Absetzen der Behandlung führte. Bei 0,4 % (1/274) der Patienten wurde von einer Unterbrechung der Behandlung oder bzw. einer Dosisanpassung berichtet.

Gesichtslähmung
Bei der Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurden einzelne Fälle von Gesichtslähmungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Encorafenib).

CK-Anstieg / Rhabdomyolyse
In der gepoolten Combo 450 Population wurde bei 27,0 % (74/274) der Patienten ein zumeist mild ausgeprägter, asymptomatischer Anstieg der CK im Blut beschrieben. Die Häufigkeit von Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen betrug 5,8 % (16/274). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 2,7 Monate (Spanne: 0,5 bis 17,5 Monate).

Eine Rhabdomyolyse trat bei 0,4 % (1/274) der Patienten auf, die Encorafenib in Kombination mit Binimetinib erhielten. Bei diesem Patienten wurde gleichzeitig ein symptomatischer Anstieg der CK (Grad 4) beobachtet.

Nierenfunktionsstörungen
Bei der Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib zeigte sich ein Ansteigen des Kreatininspiegels im Blut und Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Encorafenib).

Abnormale Leberwerte
Die Häufigkeiten der in der gepoolten Combo 450 Population festgestellten abnormalen Leberwerte sind nachstehend aufgelistet:

- Anstieg der Transaminasen: 15,7 % (43/274) insgesamt – Grad 3-4: 5,5 % (15/274)
- Anstieg der GGT: 14,6 % (40/274) insgesamt – Grad 3-4: 8,4 % (23/274)

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2 im Combo-300-Arm, betrugen die Häufigkeiten der abnormalen Leberwerte:

- Anstieg der Transaminasen: 13,2 % (34/257) insgesamt – Grad 3-4: 5,4 % (14/257)
- Anstieg der GGT: 14,0 % (36/257) insgesamt - Grad 3-4: 4,7 % (12/257)

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes
In der gepoolten Combo450 Population wurde bei 38 % (104/274) der Patienten eine Diarrhoe festgestellt. Bei 3,3 % (9/274) dieser Patienten zeigte sich ein Grad 3-4 Ereignis. Bei 0,4 % der Patienten führte die Diarrhoe zum Behandlungsabbruch, bei 4,4 % zu einer Behandlungsunterbrechung oder einer Dosisanpassung. Obstipation trat bei 24,1 % (66/274) der Patienten auf und wurde mit Grad 1 oder 2 angegeben. Abdominalschmerzen wurden bei 27,4 % (75/274) der Patienten beobachtet. Bei 2,6 % (7/274) zeigte sich ein Grad 3 Ereignis. Übelkeit trat bei 41,6 % (114/274) der Patienten auf und wurde bei 2,6 % (7/274) mit Grad 3 oder 4 eingestuft. Erbrechen trat bei 28,1 % (77/274) der Patienten auf und wurde bei 2,2 % (6/274) mit Grad 3 oder 4 eingestuft.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo 300 Arm, wurde bei 27,2 % (70/257) der Patienten Übelkeit beobachtet, Grad 3 Ereignisse zeigten sich bei 1,6 % (4/257). Erbrechen trat bei 15,2 % (39/257) der Patienten auf, Grad 3 Ereignisse zeigten sich bei 0,4 % (1/257) der Patienten. Diarrhoe trat bei 28,4% (73/257) der Patienten auf, Grad 3 Ereignisse wurden bei 1,6% (4/257) der Patienten beobachtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurden in der Regel mit Standardtherapien behandelt.

Anämie
In der gepoolten Combo 450 Population wurde bei 19,7 % (54/274) der Patienten eine Anämie festgestellt; 4,7 % (13/274) der Patienten hatten ein Grad 3 oder 4 Ereignis. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Anämie ab; bei 1,5 % (4/274) wurde eine Behandlungsunterbrechung bzw. eine Dosisanpassung erforderlich.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo 300 Arm, wurde bei 9,7 % (25/257) der Patienten eine Anämie beobachtet, 2,7 % (7/257) der Patienten zeigten Grad 3-4 Ereignisse.

Kopfschmerzen
In der gepoolten Combo 450 Population traten Kopfschmerzen bei 21,5 % (59/274) der Patienten auf, einschließlich Grad 3 bei 1,5 % (4/274).

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo 300 Arm, wurden Kopfschmerzen bei 12,1 % (31/257) der Patienten festgestellt,0,4 % (1/257) der Patienten zeigte ein Grad 3 Ereignis.

Fatigue
In der gepoolten Combo 450 Population trat bei 43,8 % (120/274) der Patienten eine Fatigue auf, 2,9 % (8/274) der Patienten zeigte ein Grad 3 Ereignis.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo 300 Arm, wurde bei 33,5 % (86/257) der Patienten eine Fatigue beobachtet, 1,6 % (4/257) der Patienten zeigten Grad 3-4 Ereignisse.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Patientenpopulation (n = 274), die mit der Combo 450 behandelt wurden, waren 194 Patienten (70,8 %) jünger als 65 Jahre, 65 Patienten (23,7 %) waren 65-74 Jahre alt und 15 Patienten (5,5 %) waren älter als 75 Jahre. Bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit wurden zwischen älteren (≥ 65) und jüngeren Patienten keine Unterschiede festgestellt. Die Anteile der Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftraten, waren bei Patienten im Alter von < 65 Jahren und bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ähnlich. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren im Vergleich zu Patienten im Alter von < 65 Jahren mit größerer Häufigkeit berichtet wurden, beinhalten Diarrhoe, Juckreiz, Anstieg der GGT und der alkalischen Phosphatase im Blut. In der kleinen Gruppe von Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren (n = 15) war die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führten, höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchste Dosis von Binimetinib als Einzelsubstanz, die im Rahmen klinischer Studien verabreicht wurde, betrug 80 mg oral zweimal täglich. Sie war mit Nebenwirkungen assoziiert, welche die Augen (Chorioretinopathie) und die Haut (akneiforme Dermatitis) betrafen.

Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung. Bei Überdosierung sollte nach Bedarf eine unterstützende Behandlung mit angemessener Überwachung erfolgen.
Da Binimetinib in hohem Ausmaß an Plasmaproteine bindet, ist eine Hämodialyse zur Behandlung einer Binimetinib-Überdosierung wahrscheinlich nicht wirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE41

Wirkmechanismus

Binimetinib ist ein nicht-ATP-kompetitiver, reversibler Inhibitor der Kinaseaktivität der mitogen-aktivierten extrazellulär signalregulierten Kinase 1 (MEK1) und MEK2. In einem zellfreien System hemmt Binimetinib MEK1 und MEK2 mit halb-maximalen inhibitorischen Konzentrationen (IC_{50}) von 12-46 nM. Die MEK-Proteine sind vorgeschaltete Regulatoren des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (ERK), der die Zellproliferation fördert. Beim Melanom und anderen Krebsarten ist dieser Signalweg oft aktiviert durch mutierte Formen von BRAF, die MEK aktivieren. Binimetinib hemmt die Aktivierung von MEK durch BRAF sowie die MEK-Kinaseaktivität. Binimetinib hemmt das Wachstum von Melanom-Zelllinien mit BRAF-V600-Mutation und zeigt Antitumor-Wirkungen in Tiermodellen mit BRAF-V600-mutiertem Melanom.

Kombination mit Encorafenib

Binimetinib und Encorafenib (ein BRAF-Inhibitor, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Encorafenib) hemmen beide den MAP-Kinase-Signalweg, was zu einer höheren Antitumor-Aktivität führt.
Darüber hinaus verhinderte die Kombination Encorafenib plus Binimetinib *in vivo* bei humanen Melanom-Xenografts mit BRAF-V600E-Mutation die Entwicklung einer Resistenz.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-Mutation
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurde in einer 2-teiligen, randomisierten (1:1:1), wirkstoff-kontrollierten, offenen, multi-zentrischen Phase-III-Studie (CMEK162B2301) in Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600E- oder -K-Mutation untersucht, die mittels BRAF-Assay detektiert wurden. Die Patienten hatten ein histologisch bestätigtes kutanes Melanom oder ein histologisch bestätigtes Melanom mit unbekanntem Primärtumor; Patienten mit Aderhaut- oder Schleimhautmelanom waren jedoch von der Studienteilnahme ausgeschlossen worden. Eine vorherige adjuvante Therapie sowie eine vorherige Immuntherapie-Linie zur Behandlung der nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung waren zulässig. Eine vorherige Behandlung mit BRAF-/MEK-Inhibitoren war nicht zulässig.

Studie CMEK162B2301, Teil 1
Im ersten Teil der Studie erhielten die Patienten randomisiert entweder Binimetinib 45 mg oral zweimal täglich plus Encorafenib 450 mg oral einmal täglich (Combo 450, n = 192), Encorafenib 300 mg oral einmal täglich (im Weiteren bezeichnet als Enco 300, n = 194) oder Vemurafenib 960 mg oral zweimal täglich (im Weiteren bezeichnet als Vem, n = 191). Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Die Randomisierung wurde nach AJCC (American Joint Committee on Cancer)-Stadium (IIIB, IIIC, IVM1a oder IVM1b vs. IVM1c) und Allgemeinzustand gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) (0 vs. 1) sowie nach vorheriger Immuntherapie der nicht-resezierbaren oder metastasierten Erkrankung (Ja vs. Nein) stratifiziert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das durch ein verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS) unter Combo 450 im Vergleich zu Vemurafenib. Die Beurteilung des PFS durch die Prüfärzte (Prüfarztbewertung) stellte eine unterstützende Analyse dar. Ein zusätzlicher sekundärer Endpunkt war das PFS unter Combo 450 verglichen mit Enco 300. Weitere sekundäre Wirksamkeitsvergleiche zwischen Combo 450 und Vemurafenib bzw. Enco 300 umfassten das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechens (DoR) und die Krankheitskontrollrate (DCR), beurteilt durch das BIRC und auf Basis der Prüfarztbewertung.

Das mediane Alter der Patienten betrug 56 Jahre (Spanne: 20-89), 58 % waren männlich, 90 % waren kaukasischer Abstammung und bei 72 % lag ein ECOG PS-Ausgangswert von 0 vor. Die meisten Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung (95 %) und befanden sich im Stadium IVM1c (64 %); 27 % der Patienten wiesen erhöhte LDH (Laktatdehydrogenase)-Ausgangswerte im Serum auf. Bei 45 % waren in den Ausgangsuntersuchungen mindestens 3 Organe vom Tumor befallen und bei 3,5 % lagen Hirnmetastasen vor. 27 Patienten (5 %) hatten zuvor Checkpoint-Inhibitoren (Anti-PD1/PDL1 oder Ipilimumab) erhalten (8 (4 %) der Patienten im Combo-450-Arm, 7 (4 %) der Patienten im Vemurafenib-Arm, 12 (6 %) der Patienten im Enco-300-Arm), darunter 22 Patienten in der metastasierten Situation (6 Patienten im Combo-450-Arm; 5 Patienten im Vemurafenib-Arm; 11 Patienten im Enco-300-Arm) und 5 Patienten in der adjuvanten Situation (2 Patienten in Combo-450-Arm; 2 Patienten im Vemurafenib-Arm; 1 Patient in Enco-300-Arm).

Die mediane Expositionsdauer betrug 11,7 Monate im Combo-450-Arm, 7,1 Monate bei den mit Enco 300 behandelten Patienten und 6,2 Monate bei den mit Vemurafenib behandelten Patienten. Die mediane relative Dosisintensität (RDI) betrug im Combo-450-Arm 99,6 % für Binimetinib und 100 % für Encorafenib; die mediane RDI für Enco 300 war 86,2 % und für Vemurafenib 94,5 %.

In Teil 1 der Studie CMEK162B2301 wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS bei Patienten unter Combo 450 gegenüber Patienten unter Vemurafenib nachgewiesen. In Tabelle 4 und Abbildung 1 sind das PFS und andere Wirksamkeitsergebnisse auf Basis der zentralen Datenauswertung durch ein verblindetes, unabhängiges radiologisches Komitee zusammengefasst.

Die Wirksamkeitsergebnisse auf Basis der Prüfarztbewertung stimmten mit der unabhängigen zentralen Bewertung überein. In unstratifizierten Subgruppenanalysen zeigten sich Punktschätzer zugunsten von Combo 450, einschließlich der Subgruppen bezüglich LDH-Ausgangswert, ECOG-PS und AJCC-Stadium.

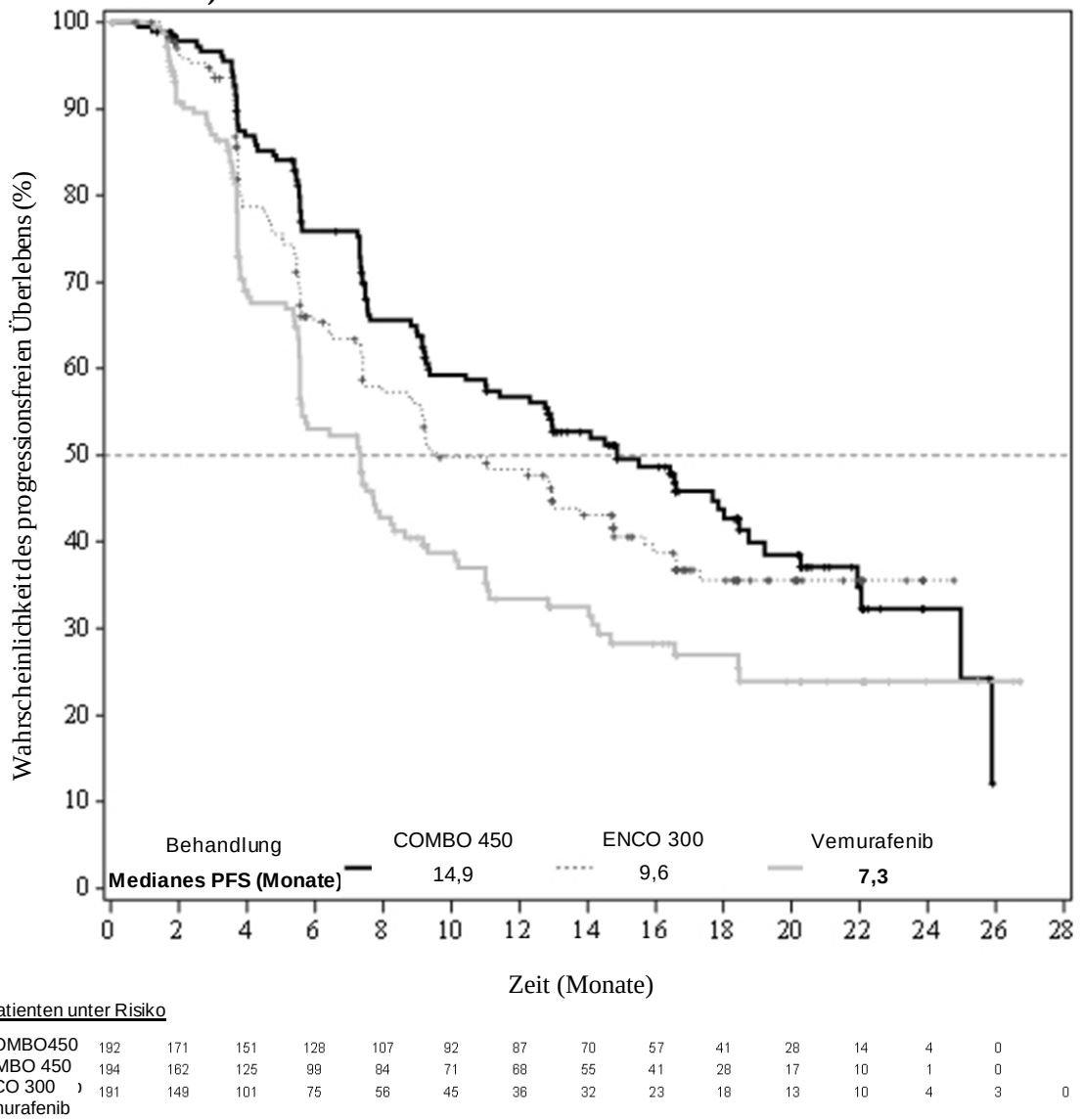
Tabelle 4: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben und bestätigten Gesamtansprechen (Unabhängige zentrale Bewertung)

	Encorafenib + Binimetinib n = 192 (Combo 450)	**Encorafenib n = 194 (Enco 300)**	**Vemurafenib n = 191 (Vem)**
Cutoff-Datum: 19. Mai 2016			
PFS (Primäranalyse)			
Anzahl der Ereignisse (Krankheitsprogression (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Median, Monate (95 %-KI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR[a] (95 %-KI) (vs. Vem) p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test)[b]	0,54 (0,41; 0,71) < 0,001		
HR[a] (95 %-KI) (vs. Vem) Nomineller p-Wert		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR[a] (95 %-KI) (vs. Enco 300) p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test)[b]	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Bestätigtes Gesamtansprechen			
Gesamtansprechrate, n (%) (95 %-KI)	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 %-KI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Dauer des Ansprechens			
Median, Monate (95 % -KI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)
Aktualisierte Analyse, Cutoff-Datum: 07. November 2017			
PFS			
Anzahl der Ereignisse (Krankheitsprogression) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Median, Monate (95 %-KI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7.3 (5,6; 7,9)
HR[a] (95 %-KI) (vs. Vem) Nomineller p-Wert	0,51 (0,39; 0,67) < 0,001		
HR[a] (95 %-KI) (vs. Vem) Nomineller p-Wert		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR[a] (95 %-KI) (vs. Enco 300) Nomineller p-Wert	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; DCR = Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD + Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gilt nur für Patienten ohne Zielläsion, bei denen keine CR erreicht

wurde oder PD vorliegt); HR = Hazard Ratio; NE = nicht abschätzbar; PFS = progressionsfreies Überleben; PR = partielle Remission; SD = stabile Erkrankung; Vem = Vemurafenib.
[a] Hazard Ratio basierend auf einem stratifizierten proportionalen Hazardmodell nach Cox
[b] Log-Rank p-Wert (2-seitig)

Abbildung 1: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens nach unabhängiger zentraler Bewertung (Cutoff-Datum 19. Mai 2016)

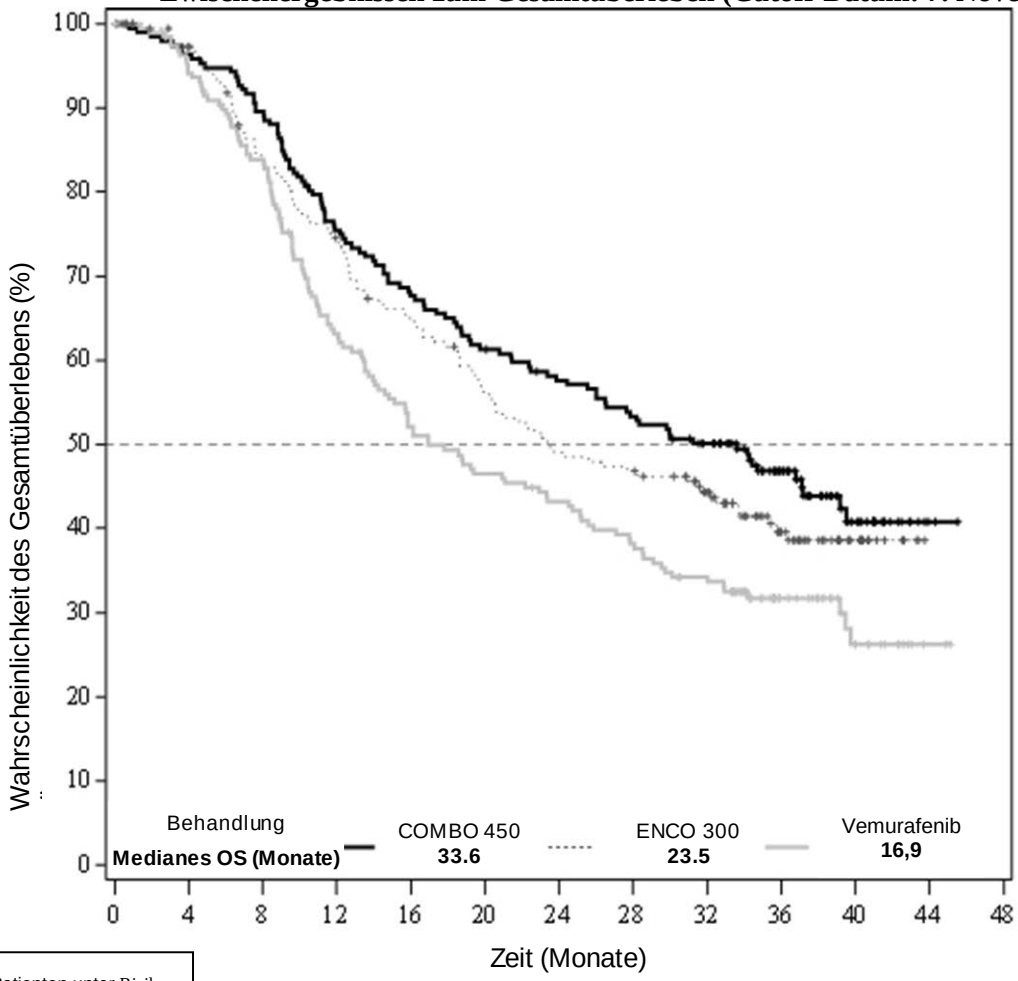


Eine OS-Zwischenanalyse des ersten Teils der Studie CMEK162B2301 (Cutoff-Datum 07. November 2017) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für Combo450 gegenüber Vemurafenib (siehe Tabelle 5 und Abbildung 2).
Ein ähnlicher Anteil der Patienten in jedem Behandlungsarm erhielt eine Nachfolgebehandlung mit Checkpoint-Inhibitoren, hauptsächlich Pembrolizumab, Nivolumab und Ipilimumab (34,4 % Combo450-Arm, 36,1 % Encorafenib-Arm, 39,8 % Vemurafenib-Arm).

Tabelle 5: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Zwischenergebnisse zum Gesamtüberleben (Cutoff-Datum: 7. November 2017)

	Encorafenib + Binimetinib n = 192 (Combo 450)	**Encorafenib n = 194 (Enco 300)**	**Vemurafenib n = 191 (Vem)**
OS			
Anzahl der Ereignisse (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Median, Monate (95 %-KI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Überleben nach 12 Monaten (95 %-KI)	75,5 % (68,8; 81,0)	74,6 % (67,6; 80,3)	63,1 % (55,7; 69,6)
Überleben nach 24 Monaten (95 %-KI)	57,6 % (50,3; 64,3)	49,1 % (41,5; 56,2)	43,2 % (35,9 ; 50,2)
HR (95 %-KI) (vs. Vem) p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test)	0,61 (0,47; 0,79) < 0,0001		
HR (95 %-KI) (vs. Enco 300) p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

Abbildung 2: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Kaplan-Meier-Diagramm mit Zwischenergebnissen zum Gesamtüberleben (Cutoff-Datum: 7. November 2017)



Patienten unter Risiko

COMBO450	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
ENCO300	194	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	
Vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

Lebensqualität (QoL) (Cutoff Datum: 19. Mai 2016)

Zur Erfassung von Patienten-berichteten Ergebnissen (PRO) in Bezug auf krankheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsfähigkeit, Melanom-Symptome und behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden folgende Fragebögen herangezogen: 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) und EQ-5D-5L (EuroQoL-5 Dimension-5 Level). Die definitive Verschlechterung um 10 % in Bezug auf die Fragebögen FACT-M und EORTC QLQ-C30 war bei Patienten im Combo-450-Arm relativ zu den anderen Behandlungen signifikant verzögert. Die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 10 % im FACT-M-Score wurde im Combo-450-Arm nicht erreicht; im Vemurafenib-Arm betrug sie 22,1 Monate (95 %-KI: 15,2; nicht abschätzbar) mit einer HR für den Unterschied von 0,46 (95 %-KI: 0,29; 0,72). Eine Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 10 % im EORTC QLQ-C30-Score ergab vergleichbare Resultate.

Patienten unter Combo 450 berichteten bezüglich des EQ-5D-5L-Index-Score bei allen Visiten entweder keine Veränderung oder eine leichte Verbesserung der mittleren Differenz gegenüber dem Ausgangswert, während Patienten unter Vemurafenib oder Encorafenib bei allen Visiten eine Verschlechterung verzeichneten (mit statistisch signifikanten Unterschieden). Eine Bewertung der Score-Änderung im Zeitverlauf ergab denselben Trend für EORTC QLQ-C30 und bei allen Visiten für FACT-M.

Studie CMEK162B2301, Teil 2:

Teil 2 der Studie CMEK162B2301 diente der Beurteilung des Beitrags von Binimetinib zur Kombination Encorafenib und Binimetinib.
Das PFS für Encorafenib 300 mg oral einmal täglich in Kombination mit Binimetinib 45 mg oral zweimal täglich (Combo 300, n = 258) wurde mit dem PFS für Enco 300 (n = 280, darunter 194 Patienten aus Teil 1 und 86 Patienten aus Teil 2) verglichen. Der Patienteneinschluss in Teil 2 begann, nachdem alle Teil 1 Patienten randomisiert waren.

Vorläufige Teil-2-Daten zum Cutoff-Datum am 9. November 2016 zeigten den Beitrag von Binimetinib mit einem verbesserten medianen PFS-Schätzer von 12,9 Monaten (95 %-KI: 10,1; 14,0) für Combo 300 verglichen mit 9,2 Monaten (95 %-KI: 7,4; 11,0) für Enco 300 (Teile 1 und 2) im Rahmen der unabhängigen zentralen Bewertung (BIRC). Die Prüfarztbewertung ergab ähnliche Ergebnisse.
Die bestätigte ORR basierend auf der BIRC-Bewertung betrug 65,9 % (95 %-KI: 59,8; 71,7) für Combo 300 und 50,4 % (95 %-KI: 44,3; 56,4) für Enco 300 (Teile 1 und 2). Die mediane DoR für bestätigtes Ansprechen nach BIRC-Bewertung betrug 12,7 Monate (95 %-KI: 9,3; 15,1) für Combo 300 und 12,9 Monate (95 %-KI: 8,9; 15,5) für Enco 300. Die mediane Behandlungsdauer war unter Combo 300 länger als unter Enco 300 (52,1 vs. 31,5 Wochen).

Kardiale Elektrophysiologie
In der Sicherheitsanalyse der gepoolten Studien mit Encorafenib 450 mg einmal täglich in Kombination mit Binimetinib 45 mg zweimal täglich (Combo 450) betrug die Häufigkeit einer neu auftretenden QTc-Verlängerung > 500 ms 0,7 % (2/268) in der Gruppe mit Encorafenib 450 mg plus Binimetinib und 2,5 % (5/203) in der Encorafenib-Monotherapie-Gruppe. Eine QTc-Verlängerung um > 60 ms im Vergleich zu Werten vor Behandlungsbeginn wurde bei 4,9 % (13/268) der Patienten in der Gruppe mit Encorafenib plus Binimetinib und bei 3,4 % (7/204) in der Encorafenib-Monotherapie-Gruppe beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Encorafenib).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Binimetinib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen beim Melanom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Anwendung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Binimetinib wurde in gesunden Probanden und in Patienten mit soliden Tumoren einschließlich fortgeschrittener und nicht-resezierbarer oder metastasierter kutaner Melanome untersucht. Nach wiederholter zweimal täglicher Gabe zusammen mit Encorafenib wurden Steady-State-Bedingungen für Binimetinib innerhalb von 15 Tagen ohne größere Akkumulation erreicht. Die mittlere (CV %) $C_{max,ss}$ betrug 654 ng/ml (34,7 %) und der Mittelwert der AUC_{ss} 2,35 µg.h/ml (28,0 %) in Kombination mit Encorafenib, wie per Populations-PK-Modell geschätzt. Die Pharmakokinetik von Binimetinib verhält sich in etwa dosislinear.

Resorption

Nach der Einnahme wird Binimetinib rasch resorbiert mit einer medianen T_{max} von 1,5 Stunden. Nach oraler Einzelgabe von 45 mg [^{14}C] Binimetinib wurden bei gesunden Probanden mindestens 50 % der Binimetinib-Dosis resorbiert. Bei Anwendung einer Einzeldosis von 45 mg Binimetinib zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit sank die maximale Binimetinib-Konzentration (C_{max}) um 17 %, die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) blieb jedoch unverändert. Eine Wechselwirkungsstudie in gesunden Probanden hat gezeigt, dass sich das Ausmaß der Binimetinib-Exposition in Anwesenheit eines Wirkstoffs zur Änderung des Magen-pH-Werts (Rabeprazol) nicht verändert.

Verteilung

Binimetinib bindet *in vitro* zu 97,2 % an humane Plasmaproteine. Die Verteilung von Binimetinib erfolgt zu einem größeren Teil im Plasma als im Blut. Bei Menschen beträgt das Blut-Plasma-Verhältnis 0,718. Bei gesunden Probanden betrug das scheinbare Verteilungsvolumen (Vz/F) nach oraler Einzelgabe von 45 mg [^{14}C] Binimetinib 374 l.

Biotransformation

Bei gesunden Probanden wurde nach oraler Einzelgabe von 45 mg [^{14}C] Binimetinib festgestellt, dass die primären Biotransformationswege von Binimetinib beim Menschen Glukuronidierung, N-Dealkylierung, Amid-Hydrolyse und Verlust von Ethandiol aus der Seitenkette umfasst. Der maximale Beitrag der direkten Glukuronidierung zur Binimetinib-Clearance wurde mit 61,2 % berechnet. Nach oraler Einzelgabe von 45 mg [^{14}C] Binimetinib konnten bei gesunden Probanden etwa 60 % der AUC der zirkulierenden Radioaktivität im Plasma Binimetinib zugeordnet werden. *In vitro* katalysieren CYP1A2 und CYP2C19 die Bildung des aktiven Metaboliten, der klinisch weniger als 20 % der Binimetinib-Exposition ausmacht.

Elimination

Nach oraler Einzelgabe von 45 mg [^{14}C] Binimetinib wurde die Radioaktivität bei gesunden Probanden im Mittel zu 62,3 % über die Fäzes und zu 31,4 % über den Urin ausgeschieden. Im Urin wurden 6,5 % der Radioaktivität als Binimetinib ausgeschieden. Die mittlere (CV %) scheinbare Clearance (CL/F) von Binimetinib betrug 28,2 l/h (17,5 %). Die mediane (Spanne) terminale Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von Binimetinib betrug 8,66 h (8,10 - 13,6 h).

Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkung von UGT1A1-Induktoren oder -Inhibitoren auf Binimetinib
Binimetinib wird vorwiegend durch UGT1A1-vermittelte Glukuronidierung metabolisiert. In der Subanalyse einer klinischen Studie wurde jedoch kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Binimetinib-Exposition und dem UGT1A1-Mutationsstatus festgestellt. Darüber hinaus wurde anhand von Simulationen zur Wirkung von 400 mg Atazanavir (UGT1A1-Inhibitor) auf die Exposition von 45 mg Binimetinib eine ähnliche C_{max} für Binimetinib mit oder ohne Atazanavir vorausberechnet. Daher ist das Ausmaß von UGT1A1-vermittelten Arzneimittel-Wechselwirkungen minimal und wahrscheinlich klinisch nicht relevant; da dies jedoch nicht in einer formalen klinischen Studie untersucht wurde, sollten UGT1A1-Induktoren oder -Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden.

Wirkung von CYP-Enzymen auf Binimetinib
In vitro katalysieren CYP1A2 und CYP2C19 die Bildung des aktiven Metaboliten AR00426032 (M3) durch oxidative N-Demethylierung.

Wirkung von Binimetinib auf CYP-Substrate
Binimetinib ist ein schwacher reversibler Inhibitor von CYP1A2 und CYP2C9.

Wirkung von Transportern auf Binimetinib
In vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Binimetinib ein Substrat des P-Glycoproteins (P-gp) und des Brustkrebsresistenz-Proteins (BCRP) ist. Es ist unwahrscheinlich, dass die Hemmung von P-gp oder BCRP zu einem klinisch relevanten Anstieg der Binimetinib-Konzentration führt, da Binimetinib über eine moderate bis hohe passive Permeabilität verfügt.

Wirkung von Binimetinib auf Transporter:
Binimetinib ist ein schwacher Inhibitor von OAT3. Es werden durch Binimetinib keine klinisch signifikanten Arzneimittel-Wechselwirkungen auf andere Transporter erwartet.

Binimetinib wird durch UGTs und CYP1A2 verstoffwechselt und ist ein Substrat für P-gp. Spezifische Induktoren dieser Enzyme wurden nicht untersucht und könnten zu einem Verlust der Wirksamkeit führen.

Besondere Patientengruppen

Alter, Körpergewicht
Basierend auf einer Populations-pharmakokinetischen Analyse haben Alter und Körpergewicht keinen klinisch relevanten Einfluss auf die systemische Binimetinib-Exposition.

Geschlecht
Basierend auf einer Populations-pharmakokinetischen Analyse ist die Pharmakokinetik von Binimetinib bei Männern und Frauen vergleichbar.

Ethnische Zugehörigkeit
Zur Beurteilung potentieller Unterschiede in der Binimetinib-Exposition nach ethnischer Zugehörigkeit oder Gruppe liegen keine ausreichenden Daten vor.

Leberfunktionsstörungen
Da Binimetinib vorwiegend über die Leber metabolisiert und eliminiert wird, kann die Exposition bei Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein. Ergebnisse einer entsprechenden klinischen Studie nur mit Binimetinib zeigen ähnliche Expositionen bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) und Probanden mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde ein Anstieg der Exposition (AUC) um das Doppelte beobachtet (siehe Abschnitt 4.2). Dieser Anstieg erhöht sich sowohl bei moderater als auch bei schwerer Leberfunktionsstörung auf das Dreifache, wenn die Exposition mit ungebundenem Binimetinib berücksichtigt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Gilbert-Syndrom
Binimetinib wurde bei Patienten mit Gilbert-Syndrom nicht untersucht. Da Binimetinib in der Leber hauptsächlich über Glukuronidierung metabolisiert wird, sollte die Entscheidung über eine Behandlung durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses getroffen werden.

Nierenfunktionsstörungen
Binimetinib unterliegt einer minimalen renalen Elimination. Die Ergebnisse einer entsprechenden klinischen Studie haben bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR $\leq$ 29 ml/min/1,73 m^2) im Vergleich zu gesunden Probanden einen Anstieg der Exposition (AUC_{inf}) um 29 % , einen Anstieg der C_{max} um 21 % sowie eine Verringerung der CL/F um 22 % gezeigt. Diese Unterschiede lagen in beiden Kohorten dieser Studie innerhalb des Variabilitätsbereichs dieser Parameter (25 % - 49 %) sowie der zuvor in klinischen Patientenstudien beobachteten Variabilität. Entsprechend sind diese Unterschiede wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurde klinisch nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten führte die wiederholte orale Gabe von Binimetinib über bis zu 6 Monate zu Weichteilmineralisierung, Magenschleimhautschädigung und reversiblen, minimal bis leicht ausgeprägten, klinisch-pathologischen Veränderungen bei der 7-12,5fachen human-therapeutischen Exposition. In einer Studie zur Magenreizung an Ratten wurde eine erhöhte Häufigkeit von oberflächlichen Schleimhautschäden und blutenden Ulzera beobachtet. Bei Cynomolgus-Affen war die orale Gabe von Binimetinib mit gastrointestinaler Unverträglichkeit, moderaten klinisch-pathologischen Veränderungen, hyperzellulärem Knochenmark und mikroskopischen Befunden einer

gastrointestinalen Entzündung assoziiert; diese Erscheinungen waren unter den niedrigsten Dosen, die unter den human-therapeutischen Expositionen lagen, reversibel.

Das kanzerogene Potential von Binimetinib wurde nicht untersucht. Die Standardstudien zur Genotoxizität von Binimetinib waren negativ.

Die potentielle Wirkung von Binimetinib auf die embryofetale Entwicklung wurde an Ratten und Kaninchen untersucht. Bei Ratten wurden eine geringere Zunahme des Gestationsgewichts und ein geringeres fetales Körpergewicht sowie eine verminderte Anzahl ossifizierter fetaler Sternebrae verzeichnet. Bei dem 14-fachen der human-therapeutischen Exposition wurden keine Effekte festgestellt. Bei Kaninchen wurden Mortalität, körperliche Anzeichen einer maternalen Toxizität, ein geringeres Gestationsgewicht sowie Aborte beobachtet. Die Anzahl der lebensfähigen Feten und das fetale Körpergewicht war verringert, die Zahl der Postimplantationsverluste und der Resorptionen erhöht. In den Würfen wurden unter den höchsten Dosierungen eine erhöhte Häufigkeit fetaler Ventrikelseptumdefekte sowie von Veränderungen am Truncus pulmonalis festgestellt. Bei dem 3-fachen der human-therapeutischen Exposition wurden keine Effekte festgestellt.

Mit Binimetinib wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe ließ die pathologische Untersuchung der Reproduktionsorgane von Ratten und Affen keine Gefahr im Hinblick auf die Fertilität erkennen.

Binimetinib besitzt *in vitro* ein phototoxisches Potential.
In vivo wurde für eine orale Dosis, mit der eine 3,8-mal höhere Exposition erreicht wurde als mit der für den Menschen empfohlenen Dosis, ein minimales Risiko für eine Photosensibilisierung nachgewiesen. Diese Daten zeigen, dass bei Patienten, die Binimetinib in therapeutischen Dosen erhalten, ein minimales Risiko für Phototoxizität besteht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460i)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Talkum (E533b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackung mit 12 Tabletten. Jede Packung enthält entweder 84 oder 168 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1315/001 84 Filmtabletten
EU/1/18/1315/002 168 Filmtabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pierre Fabre Médicament Production
Aquitaine Pharm International 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Frankreich

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mektovi 15 mg Filmtabletten
Binimetinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 15 mg Binimetinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Die Tabletten enthalten auch Lactose.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

84 Filmtabletten
168 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1315/001 84 Filmtabletten
EU/1/18/1315/002 168 Filmtabletten

13. Chargenbezeichnung

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

mektovi

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mektovi 15 mg Tabletten
Binimetinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pierre Fabre Médicament

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Mektovi 15 mg Filmtabletten
Binimetinib

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Mektovi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Mektovi beachten?
3. Wie ist Mektovi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Mektovi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Mektovi und wofür wird es angewendet?

Mektovi ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Binimetinib enthält. Es wird angewendet bei Erwachsenen in Kombination mit einem anderen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Encorafenib zur Behandlung einer Art des Hautkrebses, die Melanom genannt wird, wenn diese
- eine bestimmte Veränderung (Mutation) in einem Gen aufweist, welches für die Herstellung eines Proteins namens BRAF verantwortlich ist und
- in andere Körperteile gestreut hat oder nicht operativ entfernt werden kann.

Mutationen im BRAF-Gen können zur Bildung von Proteinen führen, die das Melanom wachsen lassen. Mektovi richtet sich gegen ein anderes Protein namens „MEK”, welches das Wachstum von Krebszellen stimuliert. Bei Anwendung von Mektovi in Kombination mit Encorafenib (das sich gegen das veränderte „BRAF”-Protein richtet), verlangsamt oder stoppt die Kombination das Wachstum Ihres Tumors.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Mektovi beachten?

Vor Behandlungsbeginn wird Ihr Arzt das Vorliegen der BRAF-Mutation überprüfen.

Da Mektovi in Kombination mit Encorafenib angewendet werden muss, lesen Sie bitte die Packungsbeilage von Encorafenib sowie die vorliegende Packungsbeilage sorgfältig durch.

Mektovi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Binimetinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal über all Ihre Erkrankungen bevor Sie Mektovi einnehmen, insbesondere wenn bei Ihnen eine der Folgenden vorliegt:

- Herzprobleme
- Blutungsprobleme oder wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Blutungen hervorrufen können
- Augenprobleme, einschließlich Glaukom oder erhöhter Augeninnendruck
- Muskelbeschwerden
- Bluthochdruck
- Blutgerinnsel
- Lungen- oder Atemprobleme
- Leberprobleme

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Verschluss in einer Vene hatten, die das Blut vom Auge abführt (retinaler Venenverschluss), da Mektovi in diesen Fällen nicht empfohlen wird.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bereits eine andere Krebsart als das Melanom hatten, da Binimetinib bei gleichzeitiger Einnahme mit Encorafenib bestimmte andere Krebsarten verschlimmern kann.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen während der Einnahme dieses Arzneimittels folgende Beschwerden auftreten:

- Herzprobleme: Mektovi kann die Funktion ihres Herzens beeinträchtigen oder bestehende Herzprobleme verschlimmern. Ihr Arzt wird vor und während Ihrer Behandlung mit diesem Arzneimittel überprüfen, ob Ihr Herz richtig funktioniert. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie irgendwelche Symptome feststellen, die auf Herzprobleme hindeuten können, wie Schwindelgefühl, Müdigkeit, Benommenheit, Kurzatmigkeit, Gefühl, dass das Herz pocht, rast oder unregelmäßig schlägt oder Schwellung der Beine.

- Blutungsprobleme: Mektovi kann schwerwiegende Blutungsprobleme hervorrufen. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie irgendwelche Symptome feststellen, die auf Blutungsprobleme hindeuten können, wie Husten von Blut, Blutgerinnsel, Blut im Erbrochenen oder Erbrochenes, das wie „Kaffeesatz" aussieht, roter oder schwarzer teerartiger Stuhl, , Blut im Urin, Magen-(Bauch-)schmerzen, ungewöhnliche vaginale Blutungen. Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Schwäche haben.

- Augenprobleme: Mektovi kann schwerwiegende Augenprobleme hervorrufen. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie verschwommen sehen, einen Verlust der Sehkraft oder andere Sehstörungen (z. B. farbige Punkte in Ihrem Sichtfeld), einen Halo (verschwommene Konturen um Objekte herum) feststellen. Während der Einnahme von Mektovi wird Ihr Arzt Ihre Augen untersuchen, um jegliche Art von Sehproblemen festzustellen.

- Muskelbeschwerden: Mektovi kann zur Muskelschädigung (Rhabdomyolyse) führen. Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung Blutuntersuchungen durchführen, um zu überprüfen, ob Muskelprobleme vorliegen. Als Vorsichtsmaßnahme sollten Sie während der Behandlung viel Flüssigkeit zu sich nehmen. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie Muskelschmerzen, -krämpfe, -steifheit oder -zuckungen oder dunklen Urin bekommen.

- Bluthochdruck: Mektovi kann zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihren Blutdruck vor und während der Behandlung mit Mektovi überprüfen. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie starke Kopfschmerzen haben, sich

schwindlig oder benommen fühlen oder wenn Ihr zu Hause gemessener Blutdruck viel höher ist als üblich.

- Blutgerinnsel: Mektovi kann Blutgerinnsel in Ihren Armen oder Beinen verursachen. Wenn ein Gerinnsel in die Lunge gelangt, kann dies zum Tod führen. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie Brustschmerzen, plötzliche Kurzatmigkeit, Atemprobleme, Schmerzen in Ihren Beinen mit oder ohne Schwellung oder Schwellungen in Ihren Armen und Beinen bekommen oder sich ein Arm oder Bein kühl anfühlt oder blass ist. Wenn nötig, wird Ihr Arzt Ihre Behandlung unterbrechen oder ganz abbrechen.

- Lungen- oder Atemprobleme: Dieses Arzneimittel kann Lungen- oder Atemprobleme verursachen, einschließlich einer Lungenentzündung (Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung); Anzeichen und Symptome können sein: Husten, Kurzatmigkeit oder Müdigkeit. Wenn nötig, wird Ihr Arzt Ihre Behandlung unterbrechen oder ganz abbrechen.

- Hautveränderungen: Mektovi kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Encorafenib andere Arten von Hautkrebs, wie Plattenepithelkarzinom der Haut, verursachen. Ihr Arzt wird Ihre Haut vor der Behandlung, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach dem Absetzen dieser Arzneimittel auf jegliche neue Hautkrebserkrankungen untersuchen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie während und nach der Behandlung Hautveränderungen bemerken, einschließlich: neuer Warzen, wunder Stellen oder rötlicher Erhebungen, die bluten oder nicht heilen, oder Leberflecken, deren Größe oder Farbe sich verändert hat.
  Darüber hinaus muss Ihr Arzt Ihren Kopf, Hals, Mund sowie Ihre Lymphknoten nach Plattenepithelkarzinomen untersuchen und regelmäßig CT-Aufnahmen machen. Dies ist eine Vorsichtsmaßnahme für den Fall, dass ein Plattenepithelkarzinom in Ihrem Körper entsteht. Auch Untersuchungen des Genitalbereichs (bei Frauen) und des Analbereichs werden vor und am Ende der Behandlung empfohlen.

- Leberprobleme: Mektovi kann zu abnormalen Ergebnissen von Bluttests führen, die mit der Funktionsweise Ihrer Leber zusammenhängen (erhöhte Leberenzymspiegel). Ihr Arzt wird Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leber vor und während der Behandlung zu überwachen.

Kinder und Jugendliche
Mektovi wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen. Das Arzneimittel wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Einnahme von Mektovi zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.
Einige Arzneimittel können die Wirkung von Mektovi beeinträchtigen oder die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen erhöhen. Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines aus dieser Liste oder irgendein anderes Arzneimittel einnehmen:

- einige Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen wie Rifampicin, Ciprofloxacin
- einige Arzneimittel, die üblicherweise zur Behandlung von Epilepsie (Krampfanfällen) eingesetzt werden, wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin
- einige Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion wie Indinavir, Atazanavir
- ein Arzneimittel zur Behandlung von Karzinomen namens Sorafenib
- ein pflanzliches Mittel gegen Depressionen: Johanniskraut
- Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen, wie Duloxetin
- Arzneimittel, die üblicherweise zur Behandlung von hohem Cholesterinspiegel eingesetzt werden, wie Pravastatin
- ein Arzneimittel zur Behandlung von Atembeschwerden, Theophyllin

Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
Die Anwendung von Mektovi während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Es kann bleibende Schäden oder Geburtsfehler beim ungeborenen Kind verursachen.
Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.
Wenn Sie eine Frau sind und schwanger werden könnten, müssen Sie während der Einnahme von Mektovi und bis mindestens 1 Monat nach Einnahme Ihrer letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Mektovi schwanger werden.

Stillzeit
Die Anwendung von Mektovi während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Mektovi in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Mektovi kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Vermeiden Sie es Fahrzeuge zu lenken oder Maschinen zu bedienen, wenn bei Ihnen während der Einnahme von Mektovi Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen auftreten, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich bezüglich Ihrer Verkehrstüchtigkeit nicht sicher sind.

Mektovi enthält Lactose
Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Mektovi einzunehmen?

Dosierung
Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Absprachen mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von Mektovi beträgt 45 mg (3 Tabletten zu 15 mg) zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden **(**entsprechend einer Tagesdosis von 90 mg). Sie werden zusätzlich mit einem anderen Medikament, Encorafenib, behandelt.

Sollten bei Ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen (z. B. Herz-, Augen- oder Hautprobleme) auftreten, wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis senken bzw. die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft abbrechen.

Wie ist Mektovi einzunehmen?
Schlucken Sie die Tabletten als Ganzes mit Wasser.
Mektovi kann mit oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn Sie sich übergeben müssen
Falls Sie zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Einnahme von Mektovi erbrechen, nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Mektovi eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Zeigen Sie wenn möglich diese Packungsbeilage und die Arzneimittelpackung vor.

Wenn Sie die Einnahme von Mektovi vergessen haben
Wenn Sie eine Einnahme von Mektovi vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Falls der eigentliche Einnahmezeitpunkt jedoch mehr als 6 Stunden zurückliegt, lassen Sie diese Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie anschließend Ihre Tabletten wieder zu den üblichen Zeiten ein.
Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Mektovi abbrechen
Es ist wichtig, dass Sie Mektovi solange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt. Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nur, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Mektovi kann schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen irgendeine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen entweder erstmals auftritt oder sich verschlimmert (siehe auch Abschnitt 2):

Herzprobleme: Mektovi kann die Herzfunktion beeinträchtigen (verminderte linksventrikuläre Auswurffraktion); Anzeichen und Symptome sind u. a.:
- Schwindelgefühl, Müdigkeit oder Benommenheit
- Kurzatmigkeit
- Gefühl, dass das Herz pocht, rast oder unregelmäßig schlägt
- Schwellung der Beine

Bluthochdruck: Mektovi kann den Blutdruck erhöhen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen starke Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Benommenheit auftreten oder wenn Ihr zu Hause gemessener Blutdruck viel höher ist als üblich.

Blutgerinnsel: Mektovi kann Blutgerinnsel verursachen (venöse Thromboembolien einschließlich Lungenembolie); Anzeichen und Symptome sind u. a.:
- Brustschmerz
- plötzliche Kurzatmigkeit oder Atemprobleme
- Schmerzen in Ihren Beinen mit oder ohne Schwellung
- Schwellungen in Ihren Armen und Beinen
- ein Arm oder Bein fühlt sich kühl an oder ist blass

Augenprobleme: Mektovi kann das Austreten von Flüssigkeit unter die Netzhaut im Auge verursachen, was zur Ablösung verschiedener Schichten im Auge führt (Ablösung des Pigmentepithels der Netzhaut); dies kann resultieren in:
- verschwommenem Sehen, Verlust der Sehkraft oder anderen Sehstörungen (wie farbige Punkte im Sichtfeld)
- Halo (Sehen von verschwommenen Umrissen um Gegenstände)
- Augenschmerzen, -schwellungen oder -rötungen

Muskelbeschwerden: Mektovi kann eine Muskelschädigung (Rhabdomyolyse) verursachen, welche unter Umständen zu Nierenschädigung und tödlichem Verlauf führen kann; Anzeichen und Symptome sind u. a.:

- Muskelschmerzen, -krämpfe, -steifheit oder -zuckungen
- dunkler Urin

Blutungsprobleme: Mektovi kann schwerwiegende Blutungsprobleme hervorrufen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen ungewöhnliche Blutungen oder Anzeichen einer Blutung auftreten, u. a.:
- Kopfschmerzen, Benommenheit oder Schwäche
- Bluthusten oder Blutgerinnsel
- Blut im Erbrochenen oder Erbrochenes, das wie „Kaffeesatz" aussieht
- roter oder schwarzer, teerartiger Stuhl
- Blut im Urin
- Magen-/Bauchschmerzen
- ungewöhnliche Vaginalblutungen

Andere Hautkrebsarten: Bei gleichzeitiger Einnahme von Mektovi mit Encorafenib können Patienten andere Arten von Hautkrebs wie etwa ein Plattenepithelkarzinom der Haut entwickeln. Normalerweise sind diese Hauttumore (siehe auch Abschnitt 2) auf ein kleines Gebiet begrenzt und können operativ entfernt werden und die Behandlung mit Mektovi (und Encorafenib) kann ohne Unterbrechung fortgeführt werden.

Andere Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von Mektovi und Encorafenib:
Neben den bereits erwähnten schwerwiegenden Nebenwirkungen können bei gleichzeitiger Einnahme von Mektovi und Encorafenib auch die folgenden Nebenwirkungen auftreten.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- verminderte Anzahl roter Blutzellen (Anämie)
- Nervenstörungen, die Schmerzen, Gefühlsverlust oder Kribbeln in Händen und Füßen hervorrufen können
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Blutungen an verschiedenen Stellen im Körper
- Probleme mit der Sehkraft (Sehstörungen)
- Magenschmerzen
- Durchfall
- Erbrechen
- Übelkeit
- Verstopfung
- Juckreiz
- trockene Haut
- Haarausfall oder Dünnerwerden der Haare (Alopezie)
- verschiedene Arten von Hautausschlag
- Verdickung der äußeren Hautschichten
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe
- Rückenschmerzen
- Gliederschmerzen
- Fieber
- Anschwellen von Händen oder Füßen (peripheres Ödem), örtlich begrenzte Schwellung
- Müdigkeit
- abnormale Ergebnisse von Bluttests für die Leberfunktion
- abnormale Ergebnisse von Bluttests bezogen auf die Kreatinkinase, die auf eine Schädigung des Herzens und der Muskulatur hindeuten

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- bestimmte Arten von Hauttumoren wie Hautpapillom und Basalzellkarzinom
- allergische Reaktion, möglicherweise mit Gesichtsschwellung und Atemnot
- verändertes Geschmacksempfinden

- Augenentzündung (Uveitis)
- Dickdarmentzündung (Kolitis)
- Gerötete, spröde oder rissige Haut
- Entzündung des Unterhautfettgewebes, die sich u. a. in druckempfindlichen Hautknötchen äußert
- Hautausschlag mit einem flachen, verfärbten Bereich oder akneähnlichen Erhebungen (akneiforme Dermatitis)
- Rötung, Hautabschälung oder Blasenbildung an Händen und Füßen (palmar-plantare Erythrodysästhesie oder Hand-Fuß-Syndrom)
- Nierenversagen
- abnormale Nierenwerte (Kreatinin-Anstieg)
- abnormale Ergebnisse von Bluttests für die Leberfunktion (alkalische Phosphatase im Blut)
- abnormale Ergebnisse von Bluttests für die Funktion der Bauchspeicheldrüse (Amylase, Lipase)
- erhöhte Hautempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Schwäche und Lähmung der Gesichtsmuskulatur
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), die starke Bauchschmerzen verursacht

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Mektovi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Mektovi enthält
- Der Wirkstoff ist: Binimetinib. Jede Filmtablette enthält 15 mg Binimetinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose (E460i), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Croscarmellose-Natrium (E468) und Magnesiumstearat (E470b). Siehe Abschnitt 2 „Mektovi enthält Lactose”.
  - Tablettenfilmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Macrogol 3350 (E1521), Titandioxid (E171), Talkum (E533b), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172).

Wie Mektovi aussieht und Inhalt der Packung
Mektovi Filmtabletten sind gelbe/dunkelgelbe, bikonvexe ovale Filmtabletten ohne Bruchkerbe mit der Prägung „A“ auf der einen und „15“ auf der anderen Seite.

Mektovi ist in Packungen mit 84 Tabletten (7 Blisterpackungen mit je 12 Tabletten) oder 168 Tabletten (14 Blisterpackungen mit je 12 Tabletten) erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Frankreich

Hersteller
Pierre Fabre Médicament Production
Aquitaine Pharm International 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Frankreich

oder

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.