

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metkovi 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg binimetiniibi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 133,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielikku loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Kollane kuni tumekollane, poolitusjooneta kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett ligikaudu 12 mm pikk ja 5 mm lai. Tableti ühel küljel on pimestrukina logo „A“ ja teisel küljel „15“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Binimetiniib kombinatsioonis enkorafeniibiga on näidustatud BRAF V600 mutatsiooniga mitteopereeritava või metastaatilise melanoomi raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Binimetiniibi ja enkorafeniibi kombinatsioonravi alustamine ja selle jälgimine peab toimuma vähivastaste ravimpreparaatide kasutamises kogenud arsti vastutusel.

Annustamine

Soovitav annus binimetiniibi on 45 mg (kolm 15 mg tabletti) kaks korda ööpäevas (vastab ööpäevasele annusele 90 mg), umbes 12-tunniste vahedega.

Annuse kohandamine

Kõrvaltoimete kontrolli all hoidmiseks võib olla vajalik annuse vähendamine, ravi ajutine katkestamine või ravi lõpetamine (vt tabelid 1 ja 2).

Patsientidel, kes saavad 45 mg binimetiniibi kaks korda ööpäevas, on soovitatav binimetiniibi vähendatud annus 30 mg kaks korda ööpäevas. Annuse vähendamine alla 30 mg kaks korda ööpäevas ei ole soovitatav. Ravi tuleb katkestada, kui patsient ei talu suukaudset annust 30 mg kaks korda ööpäevas.

Kui kõrvaltoime, mis tingis annuse vähendamise, on kontrolli all, võib kaaluda annuse tõstmist uuesti tasemele 45 mg kaks korda ööpäevas. Annuse uuesti tõstmine 45 mg kaks korda ööpäevas ei ole

soovitav, kui annuse vähendamine on tingitud vasaku vatsakese düsfunktsioonist (VVD) või 4. astme toksilisusest.

Annuse kohandamise soovitusel kõrvaltoimete esinemise korral on ära toodud allpool ning tabelites 1 ja 2.

Kui ilmnevad raviga seotud toksilisuse nähud binimetiniibi kasutamisel kombinatsioonis enkorafeniibiga, tuleb mõlema ravi puhul annuseid korruga vähendada, katkestada või peatada. Erandjuhud, kus on vajalik vähendada vaid enkorafeniibi annust (kõrvaltoimed mis on seotud eelkõige enkorafeniibiga) on järgmised: palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPES), uveiid sealhulgas iriit ja iridotsükliit ning QTc intervalli pikenemine.

Kui ilmneb mõni neist toksilisuse nähtudest, vaadake enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.2 enkorafeniibi annuse kohandamise juhiste saamiseks.

Kui ravi binimetiniibiga on ajutiselt katkestatud, tuleb enkorafeniibi annust vähendada 300 mg-ni kord ööpäevas binimetiniibi ravi katkestuse ajaks (vt tabelid 1 ja 2), kuna enkorafeniib on ainuravimina halvasti talutav annusel 450 mg. Kui ravi binimetiniibiga katkestatakse jäädavalt, tuleb ravi enkorafeniibiga katkestada.

Kui ravi enkorafeniibiga on ajutiselt katkestatud (vt lõik 4.2 enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttes), tuleb ravi binimetiniibiga katkestada. Kui ravi enkorafeniibiga on jäädavalt lõpetatud, tuleb ravi binimetiniibiga lõpetada.

Teavet enkorafeniibi annustamise ja annuste soovituslike kohanduste kohta vaadake ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.2.

Tabel 1. Binimetiniibi soovituslikud annusekohandused (kui seda kasutatakse kombinatsioonis enkorafeniibiga) valitud kõrvaltoimete puhul

Kõrvaltoime raskusaste^a	Binimetiniib
<i>Nahareaktsioonid</i>	
• 2. aste	Binimetiniibi ravi tuleb jätkata. Kui lööve halveneb või ei parane 2-nädalase ravi jooksul, tuleb binimetiniibi ravi peatada, kuni saavutatakse 0. või 1. aste, ning seejärel tuleb ravi jätkata sama annusega, kui tegemist on esmakordse kõrvaltoimega, või jätkata ravi vähendatud annusega, kui on korduv 2. astme kõrvaltoime.
• 3. aste	Binimetiniibi ravi tuleb katkestada, kuni saavutatakse 0. või 1. aste, seejärel tuleb ravi jätkata sama annusega, kui tegemist on esmakordse kõrvaltoimega, või jätkata ravi vähendatud annusega juhul kui on korduv 3. astme kõrvaltoime.
• 4. aste	Binimetiniibi ravi tuleb jäädavalt lõpetada.

Kõrvaltoime raskusaste^a	Binimetiniib
<i>Silmahäired</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Sümptomaatiline võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (<i>retinal pigment epithelial detachments, RPED</i>) (2. või 3. aste) 	<p>Binimetiniibi ravi tuleb katkestada kuni 2 nädalaks ja oftalmoloogilist jälgimist, sealhulgas nägemisteravuse hindamist, tuleb korrata.</p> <ul style="list-style-type: none"> Binimetiniibi ravi tuleb jätkata sama annusega, kui seisund on paranenud 0. või 1. astmeni. Binimetiniibi ravi tuleb jätkata vähendatud annusega, kui seisund on paranenud 2. astmeni. Kui paranemist 2. astmeni ei toimu, tuleb binimetiniibi ravi jäädavalt lõpetada.
<ul style="list-style-type: none"> Sümptomaatiline RPED (4. aste) millega seostub nägemisteravuse langus (4. aste) 	Binimetiniibi ravi tuleb jäädavalt lõpetada.
<ul style="list-style-type: none"> Võrkkesta veeni oklusioon (<i>Retinal vein occlusion, RVO</i>) 	Binimetiniibi ravi tuleb jäädavalt lõpetada.
<i>Südame kõrvaltoimed</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (VVVF) 2. astme vähenemine või asümptomaatiline VVVF absoluutne vähenemine rohkem kui 10% lähtejoonest mis on alla normi alumise piiri (<i>lower limit of normal, LLN</i>) 	<p>VVVF-i tuleb hinnata iga 2 nädala tagant</p> <ul style="list-style-type: none"> Asümptomaatilise korral: Binimetiniibi ravi tuleb peatada kuni 4 nädalaks. Binimetiniibi ravi tuleb jätkata vähendatud annusega, kui kõik järgnevad näitajad ilmnevad 4 nädala jooksul: <ul style="list-style-type: none"> VVVF on LLN tasemel või üle selle Absoluutne vähenemine lähtejoonest on 10% või vähem. Kui VVVF ei taastu 4 nädala jooksul, tuleb binimetiniibi ravi jäädavalt lõpetada.
<ul style="list-style-type: none"> VVVF 3. või 4. astme vähenemine või sümptomaatiline vasaku vatsakese düsfunktsioon (<i>left ventricular dysfunction, LVD</i>) 	<p>Binimetiniibi ravi tuleb jäädavalt lõpetada.</p> <p>VVVF-i tuleb hinnata iga 2 nädala tagant kuni taastumiseni.</p>
<i>Rabdomüolüüsi/kreatiinfosfokinaasi (Creatine phosphokinase, CK) hindamine</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 3. aste (CK > 5 – 10x normi ülemine piir (<i>upper limit of normal, ULN</i>)) asümptomaatiline 	Binimetiniibi annust tuleb säilitada ja tuleb tagada, et patsient tarbib piisavalt vedelikku.
<ul style="list-style-type: none"> 4. aste (CK 10x ULN) asümptomaatiline 	Binimetiniibi ravi tuleb katkestada kuni paranemiseni 0. või 1. astmeni. Tuleb tagada, et patsient tarbib piisavalt vedelikku.
<ul style="list-style-type: none"> 3. või 4. aste (CK > 5x ULN) lihasnähtudega või neerukahjustus 	<p>Binimetiniibi ravi tuleb katkestada kuni paranemiseni 0. või 1. astmeni</p> <ul style="list-style-type: none"> Kui näitajad paranevad 4 nädala jooksul, tuleb binimetiniibi ravi jätkata vähendatud annusega või tuleb binimetiniibi ravi jäädavalt lõpetada.

Kõrvaltoime raskusaste^a	Binimetiniib
<i>Venoosne trombemboolia (VTE)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Komplikatsioonideta flebotromboos (<i>deep vein thrombosis, DVT</i>) või kopsuemboolia (<i>pulmonary embolism, PE</i>) ≤ aste 3 	Binimetiniibi ravi tuleb peatada. <ul style="list-style-type: none"> Kui näitajad paranevad 0. või 1. astmeni, tuleb binimetiniibi ravi jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, tuleb binimetiniibi ravi jäädavalt lõpetada.
<ul style="list-style-type: none"> Aste 4 PE 	Binimetiniibi ravi tuleb jäädavalt lõpetada.
<i>Maksanäitajate kõrvalekalded</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 2. astme aspartaadi aminotransferaas (ASAT) võialaniini aminotransferaas (ALAT) > 3 × kuni ≤ 5 × normi ülemisest piirväärtusest (ULN) 	Binimetiniibi annust tuleb säilitada. Kui paranemist ei toimu 2 nädala jooksul, tuleb binimetiniibi ravi peatada, kuni toimub paranemine 0. või 1. astmeni või lähtejoone tasemeni, seejärel tuleb ravi jätkata sama annusega.
<ul style="list-style-type: none"> 3. astme esmaesinemine (ASAT või ALAT > 5 × ULN ja vere bilirubiin > 2 × ULN) 	Binimetiniibi ravi tuleb peatada kuni 4 nädalaks. <ul style="list-style-type: none"> Kui patsiendi seisund on paranenud 0. või 1. astmeni või lähtejooneni, tuleb binimetiniibi ravi jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, tuleb binimetiniibi ravi jäädavalt lõpetada.
<ul style="list-style-type: none"> 4. astme esmaesinemine (ASAT või ALAT > 20 × ULN) 	Binimetiniibi ravi tuleb peatada kuni 4 nädalaks. <ul style="list-style-type: none"> Kui patsiendi seisund on paranenud 0. või 1. astmeni või baastasemeni, tuleb binimetiniibi ravi jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, tuleb binimetiniibi ravi jäädavalt lõpetada. Või binimetiniibi ravi tuleb jäädavalt lõpetada.
<ul style="list-style-type: none"> 3. astme korduv esinemine (ASAT või ALAT > 5 × ULN ja vere bilirubiin > 2 × ULN) 	Tuleks kaaluda binimetiniibi ravi lõpetamist jäädavat.
<ul style="list-style-type: none"> 4. astme korduv esinemine (ASAT või ALAT > 20x ULN) 	Binimetiniibi ravi tuleks jäädavalt lõpetada.
<i>Interstitsiaalne kopsuhaigus (Interstitial lung disease, ILD) / pneumoniit</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 2. aste 	Binimetiniibi ravi tuleks peatada kuni 4 nädalaks. <ul style="list-style-type: none"> Kui näitajad paranevad 0. või 1. astmeni, tuleks binimetiniibi ravi jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu 4 nädala jooksul, tuleks binimetiniibi ravi jäädavalt lõpetada.
<ul style="list-style-type: none"> 3. või 4. aste 	Binimetiniibi ravi tuleks jäädavalt lõpetada.

^a USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*), versioon 4.03

Tabel 2: Binimetiniibi soovituslikud kohandatud annused (kui seda kasutatakse kombinatsioonis enkorafeniibiga) muude kõrvaltoimete puhul

Kõrvaltoime raskusaste	Binimetiniib
<ul style="list-style-type: none"> Taasesinevad või talumatud 2. astme kõrvaltoimed 3. astme kõrvaltoimete esmaesinemine 	Binimetiniibi ravi tuleks peatada kuni 4 nädalaks. <ul style="list-style-type: none"> Kui patsiendi seisund on paranenud 0. või 1. astmeni või lähtejooneni, tuleks binimetiniibi ravi jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, tuleks binimetiniibi ravi jäädavalt lõpetada.
<ul style="list-style-type: none"> 4. astme kõrvaltoimete esmaesinemine 	Binimetiniibi ravi tuleks peatada kuni 4 nädalaks. <ul style="list-style-type: none"> Kui patsiendi seisund on paranenud 0. või 1. astmeni või baastasemeni, tuleks binimetiniibi ravi jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, tuleks binimetiniibi ravi jäädavalt lõpetada. Või tuleks kaaluda binimetiniibi ravi jäädavat lõpetamist.
<ul style="list-style-type: none"> Taasesinevad 3. astme kõrvaltoimed 	Tuleks kaaluda binimetiniibi ravi jäädavat lõpetamist.
<ul style="list-style-type: none"> Taasesinevad 4. astme kõrvaltoimed 	Binimetiniibi ravi tuleks jäädavalt lõpetada.

Ravi kestus

Ravi peab jätkuma, kuni patsient ei saa sellest enam abi või kuni tekib talumatu toksiline toime.

Vahelejäänud annused

Kui binimetiniibi annus jääb vahele, ei tohi seda võtta kui järgmise kavandatud annuseni on aega alla 6 tunni.

Oksendamine

Kui pärast binimetiniibi manustamist esineb oksendamist, ei tohiks patsient võtta täiendavat annust ning peaks võtma järgmise kavandatud annuse.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Annust ei ole vaja kohandada, kui patsient on 65 aasta vanune või vanem (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A) patsientidel.

Kuna enkorafeniib ei ole soovitatav mõõduka (Child-Pugh B) või raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidele, ei ole binimetiniibi manustamine neile patsientidele soovitatav (vt enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

Neerukahjustus

Annust ei ole vaja kohandada neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Lapsed

Binimetiniibi ohutust ja tõhusust pole lastel ja noorukitel veel määratud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Mektovi on suukaudseks kasutamiseks.

Tabletid tuleb koos veega tervelt alla neelata. Neid võib võtta toiduga või ilma toiduta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Binimetiniibi tuleb manustada kombinatsioonis enkorafeniibiga. Lisateabe saamiseks enkorafeniibi raviga seotud hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta vaadake lõiku 4.4 enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttes.

Testimine BRAF-i mutatsiooni suhtes

Enne binimetiniibi kasutamist kombinatsioonis enkorafeniibiga peab patsientidel olema BRAF V600 mutatsioon kinnitatud valideeritud testiga. Binimetiniibi ja enkorafeniibi kombinatsiooni tõhusus ja ohutus on määratud vaid neil patsientidel, kellel on BRAF V600E ja V600K mutatsioonidega tuumorid. Binimetiniibi ja enkorafeniibi kombinatsiooni ei tohi kasutada patsientidel, kellel on muteerumata BRAF-iga pahaloomuline melanoom.

Binimetiniibi ja enkorafeniibi kombinatsioon patsientidel, kelle haigus on progresseerunud BRAF-i inhibiitoriga

Andmed binimetiniibi ja enkorafeniibi kombinatsiooni kasutamise kohta patsientidel, kelle haigus on progresseerunud eelneva BRAF-i inhibiitoriga, mida anti BRAF V600 mutatsiooniga mitteopereeritava või metastaatilise melanoomi ravimiseks, on piiratud. Need andmed näitavad, et selle kombinatsiooni tõhusus oleks neil patsientidel väiksem.

Binimetiniibi ja enkorafeniibiga kombinatsiooni kasutamine ajumetastaasidega patsientidel

Andmed binimetiniibi ja enkorafeniibi kombinatsiooni tõhususe kohta BRAF V600 mutatsiooniga aju metastaseerunud melanoomi patsientidel on piiratud (vt lõik 5.1).

Vasaku vatsakese düsfunktsioon (LVD)

Vasaku vatsakese düsfunktsiooni, mis on määratletud kui väljutusfraktsiooni sümptomaatiline või asümptomaatiline vähenemine, on täheldatud juhtudel, kui kasutatakse binimetiniibi.

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (VVVF) soovitakse hinnata ehk kardigrammi või MUGA (*multi-gated acquisition*) skanneeringuga enne ravi alustamist binimetiniibiga, 1 kuu pärast ravi algust ja seejärel ligikaudu 3-kuuste intervallidega või sagedamini (olenevalt kliinilisest vajadusest) seni, kuni patsient saab ravi. VVVF-i vähenemise esinemist on võimalik kontrolli all hoida ravi katkestamise, annuse vähendamise või ravi lõpetamisega (vt lõik 4.2).

Binimetiniibi ja enkorafeniibi kombinatsiooni ohutust pole määratud patsientidel, kelle algne VVVF on alla 50% või alla sätestatud normi alampiiri. Seetõttu tuleb nendel patsientidel binimetiniibi kasutada ettevaatusega ning juhul kui esineb vasaku vatsakese mis tahes sümptomaatiline düsfunktsioon, 3. kuni 4. astme VVVF või VVVF-i absoluutne langus baastasemest $\geq 10\%$, tuleb binimetiniibi ravi peatada ja VVVF-i hinnata iga 2 nädala tagant kuni paranemiseni.

Verejooks

Binimetiniibi ravi puhul võivad esineda verejooksud, sealhulgas suured verejooksud (vt lõik 4.8). Verejooksuohu võib olla suurem, kui samal ajal kasutatakse antikoagulante ja trombotsüütidevastast

ravi. ≥ 3 . astme verejooksude esinemisel tuleb annustamine katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt tabel 2 lõik 4.2) ja ravida vastavalt kliinilisele näidustusele.

Silmakahjustused

Silmakahjustused, sealhulgas RPED ja RVO, võivad esineda binimetiniibi manustamisel. Binimetiniibi ja enkorafeniibi kombinatsiooniga ravitavatel patsientidel on täheldatud uveidi, sealhulgas iridotsükliidi ja iriidi, esinemist (vt lõik 4.8).

Binimetiniibi ei soovitata raviks patsientidel kellel on varem esinenud RVO. Binimetiniibi ohutust pole määratud patsientidel, kellel esinevad RVO-d soodustavad tegurid sealhulgas ravile allumatu glaukoom, okulaarne hüpertensioon, ravile allumatu suhkurtõbi või kellel on varem esinenud hüperviskoosuse või hüperkoagulatsiooni sündroomid. Seega tuleb nende patsientide ravis binimetiniibi kasutada ettevaatusega.

Patsiente tuleb kontrollida igal visiidil uute või halvenevate nägemishäirete sümptomite suhtes. Kui tuvastatakse uute või halvenevate nägemishäirete sümptomid, sealhulgas nõrgenenud tsentraalne nägemine, nägemise hägustumine või nägemise kadu, on soovitatav teha kohe oftalmoloogiline läbivaatus.

Sümptomaatilise RPED esinemist on võimalik kontrolli all hoida ravi katkestamise, annuse vähendamise või ravi lõpetamisega (vt tabel 1 lõik 4.2).

Binimetiniibi ravi tuleb jäädavalt peatada RVO esinemisel (vt tabel 1 lõik 4.2).

Kui patsiendil tekib ravi ajal uveitit, vaadake juhiseid enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest (lõik 4.2).

CK tõus ja rabdomüolüüs

Binimetiniibiga ravitavatel patsientidel on täheldatud asümptomaatilist CK tõusu (vt lõik 4.8), ja aegajalt esines rabdomüolüüsi. Erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele kellel esineb neuromuskulaarseid häireid, mis seostuvad CK tõusu ja rabdomüolüüsiga.

CK ja kreatiniini sisaldust tuleb esimese 6 ravikuu jooksul jälgida igakuiselt ja kliinilise vajaduse järgi. Patsienti tuleb instrueerida, et ravi ajal peab patsient tarbima piisavas koguses vedelikku. Sõltuvalt sümptomite tõsidusest, CK või kreatiniini sisalduse tõusust, võib olla vajalik annuse kohandamine, annustamise katkestamine või binimetiniibi ravi lõplik katkestamine (vt tabel 1 lõik 4.2).

Hüpertensioon

Binimetiniibi kasutamisel võib tekkida hüpertensioon või varasema hüpertensiooni ägenemine. Vererõhku tuleb mõõta enne ravi alustamist ning jälgida jooksvalt ravi kestel, hoides hüpertensiooni vajaduse järgi standardraviga kontrolli all. Raske hüpertensiooni korral on soovitatav ajutine binimetiniibi ravi katkestamine kuni hüpertensioon saadakse kontrolli alla (vt tabel 2 lõik 4.2).

Venoosne trombemboolia (VTE)

VTE võib esineda binimetiniibi ravi korral (vt lõik 4.8). Binimetiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on VTE risk või on seda varem esinenud.

Kui patsiendil tekib ravi käigus VTE või kopsuemboolia, tuleb annustamine katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt tabel 1 lõik 4.2).

Pneumoniit / Interstisiaalne kopsuhaigus

Pneumoniit/ILD võib esineda binimetiniibi ravi korral. Pneumoniidi võiILD-i kahtlusega patsientide binimetiniibi ravi tuleb katkestada, sealhulgas patsientidel, kellel ilmneb uusi või progresseeruvaid

sümptomeid või leide nagu köha, düspnoe, hüpoksia, retikulaarsed läbipaistmatud alad või kopsuinfiltraadid (vt tabel 1 lõigus 4.2). Binimetiniibi ravi tuleb jäädavalt katkestada patsientidel, kellel on diagnoositud raviga seonduv pneumoniit või ILD.

Uued esmased pahaloomulised kasvaja

Uusi esmaseid pahaloomulisi kasvaja, kutaanseid või mittekutaanseid, on täheldatud patsientidel, keda ravitakse BRAF-i inhibiitoritega, ning need võivad esineda, kui binimetiniibi manustatakse koos enkorafeniibiga (vt lõik 4.8).

Nahavähid

Nahavähke, nagu naha lamerakk-kartsinoom (*cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC), sealhulgas keratoakantoom, on täheldatud patsientidel, keda ravitakse binimetiniibi ja enkorafeniibi kombinatsiooniga.

Dermatoloogilised hindamised tuleb teha enne enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsioonravi alustamist, iga 2 kuu tagant ravi ajal ning kuni 6 kuud pärast kombinatsioonravi lõpetamist. Kahtlased nahamuutused tuleb dermatoloogiliselt eemaldada ja dermatopatoloogiliselt hinnata. Patsiente tuleb instrueerida, et nad teavitaks oma arste viivitamatult, kui märkavad endal uusi nahamuutusi. Ravi binimetiniibi ja enkorafeniibiga tuleb jätkata annuseid kohandamata.

Mittekutaansed pahaloomulised kasvaja

Tulenevalt ravimi toimemehhanismist võib enkorafeniib soodustada pahaloomuliste kasvaja teket, mis on seotud RAS-i aktiveerimisega mutatsiooni või muude mehhanismide kaudu. Patsiendid, kes saavad binimetiniibi ravi kombineeritult enkorafeniibiga, peavad läbima pea ja kaela läbivaatuse, rindkere/alakeha kompuutertomograafia (KT) skanneeringu, anal ja vaagnapiirkonna läbivaatuse (naiste puhul) ja täieliku kliinilise vere analüüsi enne ravi algust, selle kestel ja pärast ravi lõppu kliinilise vajaduse järgi.

Binimetiniibi ja enkorafeniibi ravi jäädavat katkestamist tuleks kaaluda patsientide puhul, kellel arenevad RAS mutatsioon-positiivsed mittekutaansed pahaloomulised kasvaja. Enne binimetiniibi ja enkorafeniibi kombinatsiooni manustamist patsientidele, kellel on anamneesis RAS-i mutatsiooniga seotud vähk, tuleks hoolikalt kaaluda kasu ja riske.

Maksanäitajate kõrvalekalded

Maksanäitajate kõrvalekalded, sealhulgas ASAT-i ja ALAT-i tõus võivad esineda binimetiniibi ravi korral (vt lõik 4.8). Maksanäitajate väärtusi tuleks jälgida enne enkorafeniibi ja binimetiniibi ravi alustamist ning vähemalt kord kuus esimese 6 ravikuu jooksul, seejärel kliinilise vajaduse järgi. Maksanäitajate kõrvalekallete korral tuleb annustamine katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt tabel 1 lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksa metabolism peamiselt glükuroniseerimise kaudu on binimetiniibi peamine eliminatsiooni rada (vt lõik 5.2). Kuna mõõduka (Child-Pugh B) ja raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidele ei ole enkorafeniibi ravi soovitatav, ei ole binimetiniibi manustamine nendele patsientidele soovitatav (vt lõik 4.2 ja 5.2).

Laktoositalumatus

Mektovi sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed binimetiniibile.

Binimetiniibi metabolism toimub peamiselt UGT1A1 vahendusel toimuva glükuronidatsiooni teel. UGT1A1 poolt vahendatud ravimite koostoime ulatus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline (vt lõik 5.2); kuid kuna seda pole vormikohase kliinilise uuringuga hinnatud, tuleks UGT1A1 indutseerijate (nagu rifampitsiin ja fenobarbitaal) ja inhibiitorite (nagu indinaviir, atasanaviir, sorafeniib) koosmanustamisel olla ettevaatlik.

Kuna enkorafeniib on suhteliselt tõhus UGT1A1 tagasipööratav inhibiitor, ei täheldatud binimetiniibi manustamisel koos enkorafeniibiga kliiniliselt mingeid erinevusi binimetiniibi plasmakontsentratsioonis (vt lõik 5.2).

CYP1A2-ensüümide indutseerijad (nagu karbamasepiin ja rifampitsiin) või Pgp transpordi indutseerijad (nagu naistepuna või fenütoiin) võivad vähendada binimetiniibi kontsentratsiooni, mis võib tingida tõhususe vähenemist.

Binimetiniibi toimed teistele ravimitele

Binimetiniib on potentsiaalne CYP-1A2 indutseerija ning selle kasutamisel koos tundlike substraatidega (nagu duloksetiin või teofülliin) tuleb olla ettevaatlik.

Binimetiniib on nõrk OAT3 inhibiitor ning selle kasutamisel koos tundlike substraatidega (nagu pravastatiin või tsiprofloksatsiin) tuleb olla ettevaatlik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised/ naiste kontratseptsioon

Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid nii binimetiniibi ravi ajal kui ka vähemasti 1 kuu pärast viimast annust.

Rasedus

Binimetiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Binimetiniibi ei soovitata kasutada raseduse ajal ning fertiilses eas naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni. Kui binimetiniibi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub binimetiniibi võtmise ajal, siis tuleb patsienti teavitada ravimi võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas binimetiniib/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või katkestada ravi Mektoviga, pidades silmas imetamise kasu lapsele ning ravi kasu emale.

Fertiilsus

Puuduvad andmed binimetiniibi toime kohta inimeste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Binimetiniibi mõju autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele on väike. Mõnel patsiendil, keda raviti binimetiniibiga kliiniliste uuringute käigus, esines nägemishäireid. Patsientidel tuleb soovitada vältida auto juhtimist või masinate kasutamist, kui neil tekivad nägemishäired või mis tahes muud kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada nende reaktsioonikiirust (vt lõik 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Binimetiniibi (45 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas) ohutust kombinatsioonis enkorafeniibiga (450 mg suu kaudu kord ööpäevas) (mida nimetatakse siin järgnevalt „Combo 450“) hinnati 274 patsiendil, kellel oli BRAF V600 mutatsiooniga mitteopereeritav või metastaatiline melanoom, tuginedes kahel II faasi uuringul (CMEK162X2110 ja CLG818X2109) ning ühel III faasi uuringul (CMEK162B2301, osa 1) (edaspidi Combo 450 koondpopulatsioon). Opereerimatu või metastaatilise melanoomiga patsientidel (n = 274), keda raviti binimetiniibi ja enkorafeniibi kombinatsiooniga soovituslikus annuses, olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($\geq 25\%$) väsimus, iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, võrkkesta irdumine, kõhuvalu, artralgia, vere kreatiini kinaasi taseme tõus ja müalgia.

Enkorafeniibi (300 mg suu kaudu üks kord ööpäevas) ohutust kombinatsioonis binimetiniibiga (45 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas) hinnati 257 patsiendil, kellel oli BRAF V600 mutatsiooniga mitteopereeritav või metastaatiline melanoom (mida nimetatakse siin järgnevalt populatsiooniks Combo 300), mis põhines III faasi uuringul (CMEK162B2301, osa 2). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($\geq 25\%$) patsientidel, keda raviti 300 mg enkorafeniibiga manustatuna koos binimetiniibiga, olid väsimus, iiveldus ja kõhulahtisus).

Kõrvaltoimete tabelloend

Kõrvaltoimed on loetletud allpool MeDRA organsüsteemi klasside järgi ning vastavalt järgmisele sageduste klassifikatsioonile: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3: Kõrvaltoimete esinemine patsientidel kes saavad binimetiniibi ravi kombinatsioonis enkorafeniibiga soovituslikus annuses (n = 274)

Kehasüsteemi elundklass	Kõrvaltoime	Sagedus (kõik astmed)
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja	Naha lamerakk-kartsinoom ^a	Sage
	Basaalrakuline vähk [*]	Sage
	Nahapapilloom [*]	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	Väga sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ^b	Sage
Närvisüsteemi häired	Perifeerne neuropaatia [*]	Väga sage
	Pearinglus [*]	Väga sage
	Peavalu [*]	Väga sage
	Düsgeusia	Sage
	Näoparees ^c	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Nägemishäire [*]	Väga sage
	Võrkkesta pigmentepiteeli irdumine [*]	Väga sage
	Uveit [*]	Sage
Südame häired	Vasaku vatsakese düsfunktsioon (LVD) ^d	Sage
Vaskulaarsed häired.	Verejooks ^e	Väga sage
	Hüpertensioon [*]	Väga sage
	Venoosne trombemboolia (VTE) ^f	Sage

Seedetrakti häired	Kõhuvalu [*]	Väga sage
	Kõhulahtisus [*]	Väga sage
	Oksendamise [*]	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	Kõhukinnisus	Väga sage
	Koliit ^g	Sage
	Pankreatiit [*]	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Hüperkeratoos [*]	Väga sage
	Lööve [*]	Väga sage
	Kuiv nahk [*]	Väga sage
	Sügelus [*]	Väga sage
	Alopeetsia	Väga sage
	Valgustundlikkus	Sage
	Akneformne dermatiit [*]	Sage
	Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPES)	Sage
	Erüteem [*]	Sage
	Pannikuliit [*]	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artralgia [*]	Väga sage
	Lihashäired/müalgia ^h	Väga sage
	Seljavalu	Väga sage
	Jäsemevalu	Väga sage
	Rabdomüolüüs	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	Neerupuudulikkus [*]	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Püreeksia [*]	Väga sage
	Perifeerne turse ⁱ	Väga sage
	Väsimus [*]	Väga sage
Uuringud	Vere kreatiinfosfokinaasi tõus	Väga sage
	Transaminaaside tõus [*]	Väga sage
	Gamma-glutamültransferaasi (GGT) tõus [*]	Väga sage
	Vere kreatiniini tõus	Sage
	Vere aluselise fosfataasi tõus	Sage
	Amülaasi tõus	Sage
	Lipaasi tõus	Sage

*liitterminid, mis sisaldasid enam kui üht eelistatud terminit

^a Sealhulgas keratoakantoom, lamerakk-vähk, huule lamerakk-vähk ja naha lamerakk-vähk

^b Sealhulgas angioödeem, ülitundlikkus ravimile, ülitundlikkus, ülitundlikkus-vaskuliit ja nõgestõbi

^c Sealhulgas näonärvi häire, näoparalüüs, näoparees

^d Sealhulgas vasaku vatsakese düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon, südamepuudulikkus ja normist erinev väljutusfraktsioon

^e Sealhulgas verejooks erinevates kohtades, k.a ajuveejooks

^f Sealhulgas kopsuarteri trombemboolia, süvaveenitromboos, emboolia, tromboflebiit, pindmine tromboflebiit ja tromboos

^g Sealhulgas koliit, haavandiline koliit, enterokoliit ja proktiit

^h Sealhulgas müalgia, lihaskramplikus, lihasspasm, lihasspasm, lihasspasm, müopaatia, müosiit

ⁱ Sealhulgas vedeliku retentsioon, perifeerne turse, lokaalne turse

Kui enkorafeniibi kasutati annuses 300 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis binimetiniibiga, mida manustati 45 mg kaks korda ööpäevas (Combo 300), uuringus CMEK162B2301, osa 2, oli sageduse kategooria madalam kui Combo 450 koondpopulatsioonis järgmiste kõrvaltoimete osas: aneemia,

perifeerne neuropaatia, verejooksud, hüpertensioon, sügelus (sage) ja koliit, amülaasi taseme tõus ja lipaasi taseme tõus (aeg-ajalt).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Nahavähid

Lamerakk-nahavähki raporteeriti siis, kui binimetiniibi kasutati kombinatsioonis enkorafeniibiga (vt enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8).

Silmahäired

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati RPED esinemist 29,6% (81/274) patsientidest. 1. astme (asüptomaatiline) RPED esines 21,2% (58/274) patsientidest, 2. aste 6,6% (18/274) patsientidest ja 3. aste esines 1,8% (5/274) patsientidest. Enamik nähtudest raporteeriti kui retinopaatia, võrkkesta eraldumine, subretinaalne vedelik, makulaarne ödem ja korioretinopaatia ning viisid annustamise katkestamiseni või annuse kohandamiseni 4,7% (13/274) patsiendi puhul. Mediaanaeg RPED (kõik astmed) esimese ilminguni oli 1,5 kuud (vahemik 0,03 kuni 17,5 kuud).

Nägemishäired, sealhulgas nägemise hägustumine ja vähenenud nägemisteravus, esinesid 21,5% (59/274) patsientidest. Nägemishäired olid üldiselt pöörduvad.

Uveiti raporteeriti siis, kui binimetiniibi kasutati kombinatsioonis enkorafeniibiga (vt enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte, lõik 4.8).

Uuringus CMEK162B2301, osa 2, täheldati Combo 300 rühmas RPED-d 12,5% (32/257) patsientidest, kusjuures 0,4% (1/257) patsientidest oli 4. astme kõrvaltoime.

Vasaku vatsakese düsfunktsioon

Combo 450 koondpopulatsioonis raporteeriti LVD esinemist 8,4% (23/274) patsientidest. 3. astme juhtumeid esines 1,1% (3/274) patsientidest. LVD viis ravi lõpetamiseni 0,4% (1/274) patsientidest ja annustamise katkestamiseni või annuse vähendamiseni 6,6% (18/274) patsiendi puhul. Mediaanaeg LVD (kõik astmed) esimese ilminguni oli 4,4 kuud (vahemik 0,03 kuni 21,3 kuud) patsientide puhul kellel tekkis VVVF alla 50%. Keskmise VVVF-i väärtus kukkus 5,9% võrra Combo 450 koondpopulatsioonis, baasväärtuse keskmiselt 63,9%-lt 58,1%-ni. LVD oli üldiselt pöörduv pärast annuse vähendamist või annustamise katkestamist.

Verejooks

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati verejooksujuhtumeid 17,9% (49/274) patsientidest. Enamik neist oli 1. või 2. astme juhud (14,6%) ja 3,3% olid 3. või 4. astme juhud. Vähesed patsiendid vajasid annustamise katkestamist või annuse vähendamist (0,7% või 2/274). Verejooksujuhtumite puhul, mida esines 1,1% (3/274) patsientidest, ravi katkestati. Kõige sagedamad verejooksujuhtumid olid hematuria 3,3% (9/274) patsientidest, rektaalne verejooks 2,9% (8/274) ja hematokeesia 2,9% (8/274) patsientidest. Ühel patsiendil esines fataalne maohaavandi verejooks ning kaasneva surmapõhjusena mitme organi puudulikkus. Ajuverejooks esines 1,5% (4/274) patsientidest, kellest kolmel patsiendil lõppes surmaga. Kõik juhtumid esinesid patsientidel, kellel olid uued või progresseeruvad ajumetastaasid.

Uuringus CMEK162B2301, osa 2, täheldati Combo 300 rühmas verejooksusid 6,6% (17/257) patsientidest, kusjuures need olid 3. kuni 4. astme verejooksud 1,6% (4/257) patsientidest.

Hüpertensioon

Kõrge vererõhu teke või eelneva seisundi halvenemine esines 11,7% (32/274) patsientidest keda raviti Combo 450-ga. 3. astme hüpertensiooni juhte täheldati 5,5% (15/274) patsiendil, sealhulgas hüpertensiivset kriisi (0,4% (1/274)). Hüpertensiooni puhul annustamine katkestati või annust kohandati 2,9% patsiendil. Hüpertensioon kui kõrvaltoime vajas täiendavat ravi 8,0% (22/274) patsientidest.

Venoosne trombemboolia

Patsientidel, keda raviti Combo 450-ga, esines VTE 4,7% (13/274) patsientidest, sealhulgas 2,2% (6/274) patsientidest tekkis kopsuemboolia. Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati 1. või 2. astme VTE esinemist 3,6% (10/274) patsientidel ja 3. või 4. astme esinemist 1,1% (3/274) patsientidest. VTE tingis annustamise katkestamise või annustamise kohandamise 1,1% (3/274) patsientidest ja täiendava ravi 4,7% (13/274) patsientidest.

Pankreatiit

Pankreatiiti raporteeriti kui binimetiniibi kasutati kombinatsioonis enkorafeniibiga (vt enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.8).

Dermatoloogilised reaktsioonid

Binimetiniibi kasutamisel kombinatsioonis enkorafeniibiga võivad ilmneda dermatoloogilised reaktsioonid.

Lööve

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati löövet 19,7% (54/274) patsientidest. Enamik juhtudest olid kerged; 3. või 4. astme juhte täheldati 0,7% (2/274) patsientidest. Lööve tingis ravi katkestamise 0,4% (1/274) patsientidest ja annustamise ajutise peatamise või annuse kohandamise 1,1% (3/274) patsientidest.

Akneformne dermatiit

Combo 450-ga ravitud patsientidest ilmnas 4,4% (12/274) patsientidest 1. või 2. astme akneformne dermatiit ning ükski juht ei põhjustanud ravi lõpetamist. Annuse kohandamisest teatati 0,7% (2/274) patsientidest.

Palmaar-plantaarne erütrodüsesesteesia sündroom

PPES-i raporteeriti, kui binimetiniibi kasutati kombinatsioonis enkorafeniibiga (vt enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.8).

Valgustundlikkus

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati valgustundlikkust 4,0% (11/274) patsientidest. Enamik olid 1. kuni 2. astme juhud, 3. astmest teatati 0,4% (1/274) patsientidest ning ükski juht ei põhjustanud ravi lõpetamist. Annustamise katkestamisest või annuse kohandamisest teatati 0,4% (1/274) patsientidest.

Näoparees

Näopareesist teatati, kui binimetiniibi kasutati kombinatsioonis enkorafeniibiga (vt enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.8).

CK tõus/rabdomüolüüs

Combo 450 koondpopulatsioonis esines enamasti kerge asümptomaatiline vere CK sisalduse tõus 27,0% (74/274) patsientidest. 3. ja 4. astme reaktsioone esines 5,8% (16/274). Mediaanaeg esimese ilminguni oli 2,7 kuud (vahemik: 0,5 to 17,5 kuud).

Rabdomüolüüsi täheldati 0,4% (1/274) enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsiooniga ravitud patsiendil. Selle patsiendi puhul täheldati rabdomüolüüsi samaaegselt sümptomaatilise 4. astme CK tõusuga.

Neerupuudulikkus

Vere kreatiniini tõus ja neerupuudulikkus esinesid, kui binimetiniibi kasutati kombinatsioonis enkorafeniibiga (vt enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.8).

Maksanäitajate kõrvalekalded

Allpool on loetletud Combo 450 koondpopulatsioonis esinenud maksanäitajate kõrvalekalded:

- transaminaaside tõus: 15,7% (43/274) kokku – 3. kuni 4. aste: 5,5% (15/274)
- GGT tõus: 14,6% (40/274) kokku – 3. kuni 4. aste: 8,4% (23/274)

Uuringus CMEK162B2301, osa 2, oli maksanäitajate kõrvalekallete esinemus Combo 300 rühmas järgmine:

- transaminaaside tõus: 13,2% (34/257) kokku – 3. kuni 4. aste: 5,4% (14/257)
- GGT tõus: 14,0% (36/257) kokku – 3. kuni 4. aste: 4,7% (12/257)

Seedetrakti häired

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati kõhulahtisuse esinemist 38% (104/274) patsientidest ja see vastas 3. või 4. astmele 3,3% (9/274) patsientidest. Kõhulahtisus tingis annustamise katkestamise 0,4% patsientidest ja annustamise peatamise või annuse kohandamise 4,4% patsientidest. Kõhukinnisus esines 24,1% (66/274) patsientidest ja see vastas 1. või 2. astmele. Kõhuvalu täheldati 27,4% (75/274) patsientidest ja see vastas 3. astmele 2,6% (7/274) patsientidest. Iiveldus esines 41,6% (114/274) patsientidest ja see vastas 3. või 4. astmele 2,6% (7/274) patsientidest. Oksendamine esines 28,1% (77/274) patsientidest ja see vastas 3. või 4. astmele 2,2% (6/274) patsientidest.

Uuringus CMEK162B2301, osa 2, täheldati Combo 300 rühmas iiveldust 27,2% (70/257) patsientidest ja see vastas 3. astmele 1,6% (4/257) patsientidest. Oksendamine ilmnas 15,2% (39/257) patsientidest ja see vastas 3. astmele 0,4% (1/257) patsientidest. Kõhulahtisus esines 28,4% (73/257) patsientidest ja see vastas 3. astmele 1,6% (4/257) patsientidest.

Seedetrakti häired saadi kontrolli alla üldjuhul standardraviga.

Aneemia

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati aneemia esinemist 19,7% (54/274) patsientidest; juhud vastasid 3. või 4. astmele 4,7% (13/274) patsientidest. Ükski patsient ei lõpetanud ravi aneemia tõttu, 1,5% (4/274) vajasis annustamise katkestust või annuse kohandamist.

Uuringus CMEK162B2301, osa 2, täheldati Combo 300 rühmas aneemiat 9,7% (25/257) patsientidest ja see vastas 3. kuni 4. astmele 2,7% (7/257) patsientidest.

Peavalu

Combo 450 koondpopulatsioonis ilmnas peavalu 21,5% (59/274) patsientidest ja juhud vastasid 3. astmele 1,5% (4/274) patsientidest.

Uuringus CMEK162B2301, osa 2, täheldati Combo 300 rühmas peavalu 12,1% (31/257) patsientidest ja see vastas 3. astmele 0,4% (1/257) patsientidest.

Väsimus

Combo 450 koondpopulatsioonis ilmnas väsimus 43,8% (120/274) patsientidest ja juhud vastasid 3. astmele 2,9% (8/274) patsientidest.

Uuringus CMEK162B2301, osa 2, täheldati Combo 300 rühmas väsimust 33,5% (86/257) patsientidest ja see vastas 3. kuni 4. astmele 1,6% (4/257) patsientidest.

Patsientide erirühmad

Eakad

Combo 450-ga (n = 274) ravitud patsientidest oli 194 patsienti (70,8%) vanuses < 65 eluaasta, 65 patsienti (23,7%) oli vanuses 65...74 ning 15 patsienti (5,5%) vanuses > 75. Ohutuse või tõhususe erinevusi eakate (≥ 65) ja nooremate patsientide vahel üldplaanis ei täheldatud. Kõrvaltoimeid ja raskeid kõrvaltoimeid kogevate patsientide osakaal oli sarnane patsientidel vanuses < 65 aastat ja patsientidel vanuses ≥ 65 aastat. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati suurema sagedusega patsientidel vanuses ≥ 65 aastat, võrreldes patsientidega vanuses < 65 aastat, hõlmasid kõhulahtisust, sügelust, GGT ja vere leeliselise fosfaasi taseme tõusu. Väiksel rühmal patsientidel vanuses ≥ 75

aastat (n = 15) ilmnis suurem tõenäosus raskete kõrvaltoimete ja ravi lõpetamiseni viivate kõrvaltoimete tekkeks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kõrgeim binimetiniibi monoravi annus, mida kliiniliste uuringute raames hinnati, oli 80 mg 2 korda ööpäevas suukaudu ja seda seostati okulaarsete (koreioretinopaatia) ning naha kahjustustega (akneformne dermatiit).

Üleannustamisel puudub spetsiifiline ravi. Kui esineb üleannustamine, peab patsient vajadusel saama toetavat ravi koos asjakohase jälgimisega.

Kuna binimetiniib on tihedalt seotud plasmavalkudega, siis on hemodialüüs binimetiniibi üleannustamise ravis tõenäoliselt ebaefektiivne.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE41

Toimemehhanism

Binimetiniib on ATPga mittekonkureeriv mitogeen-aktiveeritud rakuvälise signaali poolt reguleeritava kinaasi 1 (*mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1*, MEK1) ja 2 (MEK2) tegevuse pöörduv inhibiitor. Rakuvabas süsteemis, inhibeerib binimetiniib MEK1 ja MEK2-e poolega maksimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist (*inhibitory concentration*, IC₅₀) 12...46 nM juures. MEK-proteiinid on ekstratsellulaarse signaaliga seotud kinaasi (*extracellular signal-related kinase*, ERK) raja komponendid, mis soodustab rakkude proliferatsiooni. Melanoomi ja teiste vähkide puhul, aktiveerib selle raja tihti BRAF-i muteerunud vorm mis aktiveerib MEK-i. Binimetiniib inhibeerib MEK-i aktiveerimist BRAF-i poolt ja inhibeerib MEK-kinaasi aktiivsust. Binimetiniib inhibeerib BRAF V600 muteerunud melanoomi rakuliinide kasvu ja demonstreerib kasvajavastaseid toimeid BRAF V600 muteerunud melanoomi looma mudelites.

Kombineerimine enkorafeniibiga

Binimetiniib ja enkorafeniib (BRAF-i inhibiitor, vt enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 5.1) inhibeerivad mõlemad MAPK rada, tingides tugevama tuumorivastase aktiivsuse.

Peale selle ennetas enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsioon *in vivo* resistentsuse teket muteerunud BRAF V600E inimese melanoomi ksenotransplantaatides.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

BRAF V600 mutatsiooniga mitteopereeritav või metastaatiline melanoom

Binimetiniibi ohutust ja tõhusust kombinatsioonis enkorafeniibiga hinnati III faasi kaheosalises randomiseeritud (1:1:1) aktiivse kontrolliga avatud mitmekeskuselises uuringus patsientidel, kellel oli BRAF-i analüüsi kohaselt mitteopereeritav või metastaatiline BRAF V600 E või K mutatsiooniga melanoom (uuring CMEK162B2301). Patsientidel olid histoloogiliselt kinnitatud kutaansed või teadmata päritoluga primaarsed melanoomid, kuid uveaalse või mukoosse melanoomiga juhud jäeti

välja. Mitteopereeritava lokaalselt levinud või metastaatilise haigusega patsientidele võimaldati eelnev adjuvantravi ja üks kuur immuunravi. Eelnev ravi BRAF-/MEK-inhibiitoritega ei olnud lubatud.

Uuring CMEK162B2301, 1. osa

Esimeses osas randomiseeriti uuringus osalenud patsiendid rühmadesse, kes said enkorafeniibi 450 mg suukaudselt kord ööpäevas ja binimetiniibi 45 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas (Combo 450, N = 192) ning kes said enkorafeniibi 300 mg suukaudselt kord ööpäevas (edaspidi „Enco 300“, N = 194) või vemurafeniibi 960 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas (edaspidi „Vem“, N = 191). Ravi kestis kuni haiguse progressioonini või lubamatu toksilise toimeni. Randomiseerimist stratifitseeris Ameerika Vähiravi Ühiskomitee (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) (IIIB, IIIC, IVM1a või IVM1b vs. IVM1c) ning Ida Onkoloogiaalane Koostöörühm (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) toimetulekuoleku (0 või 1) ja mitteopereeritava või metastaatilise haiguse varasema immuunravi alusel (jah või ei).

Esmane tõhususe tulemusnäitaja oli Combo 450 progressioonivaba elumus (*progression-free survival, PFS*) võrreldes vemurafeniibi rühmaga ning seda hindas pimendatud sõltumatu kontrollikomitee (*blinded independent review committee, BIRC*). Uurijate hinnatud PFS (uurija hinnang) oli toetavaks analüüsiks. Täiendav teisene lõpp-punkt sisaldas Combo 450 PFS-i võrreldes Enco 300-ga. Muud teised tõhususe võrdlused Combo 450 ning kas vemurafeniibi või Enco 300 rühmaga sisaldasid üldist elumust (*overall survival, OS*), objektiivset ravivastuse määra (*objective response rate, ORR*), vastuse kestust (*duration of response, DoR*) ja haiguse kontrollimäära (*disease control rate, DCR*) ning neid näitajaid hindas BIRC ja uurijad.

Patsientide mediaanvanus oli 56 aastat (vahemik 20...89), 58% olid meessoost, 90% olid europiidid ning 72% patsientidest oli ECOG toimetuleku lähteolek 0. Enamikul patsientidest oli metastaatiline haigus (95%) ja staadiumiks IVM1c (64%); 27% patsientidest oli seerumi laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) lähtetase kõrgem ning 45% patsientidel oli lähteolekus tuumorist haaratud vähemalt 3 elundit ning 3,5% patsientidel olid ajumetastaasid. 27 patsienti (5%) said enne kontrollpunkti inhibiitoreid (anti-PD1/PDL1 või ipilimumab) (8 patsienti Combo 450 rühmas (4%); 7 patsienti vemurafeniibi rühmas (4%); 12 patsienti Enco 300 rühmas (6%), sealhulgas 22 patsienti metastaatilises kontekstis (6 patsienti Combo 450 rühmas; 5 patsienti vemurafeniibi rühmas; 11 patsienti Enco 300 rühmas) ning 5 patsienti adjuvantravi kontekstis (2 patsienti Combo 450 rühmas; 2 patsienti vemurafeniibi rühmas; 1 patsient Enco 300 rühmas).

Kokkupuute mediaankestus oli 11,7 kuud patsientidel, keda raviti Combo 450-ga, 7,1 kuud patsientidel, keda raviti enkorafeniibi 300 mg-ga, ja 6,2 kuud patsientidel, keda raviti vemurafeniibiga. Mediaanne suhteline annuse intensiivsus (*relative dose intensity, RDI*) Combo 450 rühmas oli 99,6% binimetiniibi ja 100% enkorafeniibi puhul; mediaanne RDI Enco 300 rühmas oli 86,2% ja vemurafeniibi rühmas oli see 94,5%.

Uuringu CMEK162B2301 1. osa näitas PFS-i statistiliselt olulist paranemist patsientidel, keda raviti Combo 450-ga, võrreldes patsientidega, keda raviti vemurafeniibiga. Tabel 4 ja joonis 1 võtavad kokku PFS-i ja muud tõhususe tulemused, põhinedes andmete kesksel kontrollil pimendatud sõltumatu radioloogiakomitee poolt.

Uurija hinnangul põhinevad tõhususe tulemused vastasid sõltumatule kesksele hinnangule. Stratifitseerimata alarühma analüüsid näitasid, et punkthinnangute tulemused olid paremad Combo 450 rühmas, sealhulgas lähteoleku LDH, ECOG toimetulekuoleku ja AJCC staadiumi osas.

Tabel 4. Uuring CMEK162B2301, osa 1: progressioonivaba elumus ja kinnitatud üldise vastuse tulemused (sõltumatu keskne ülevaatus)

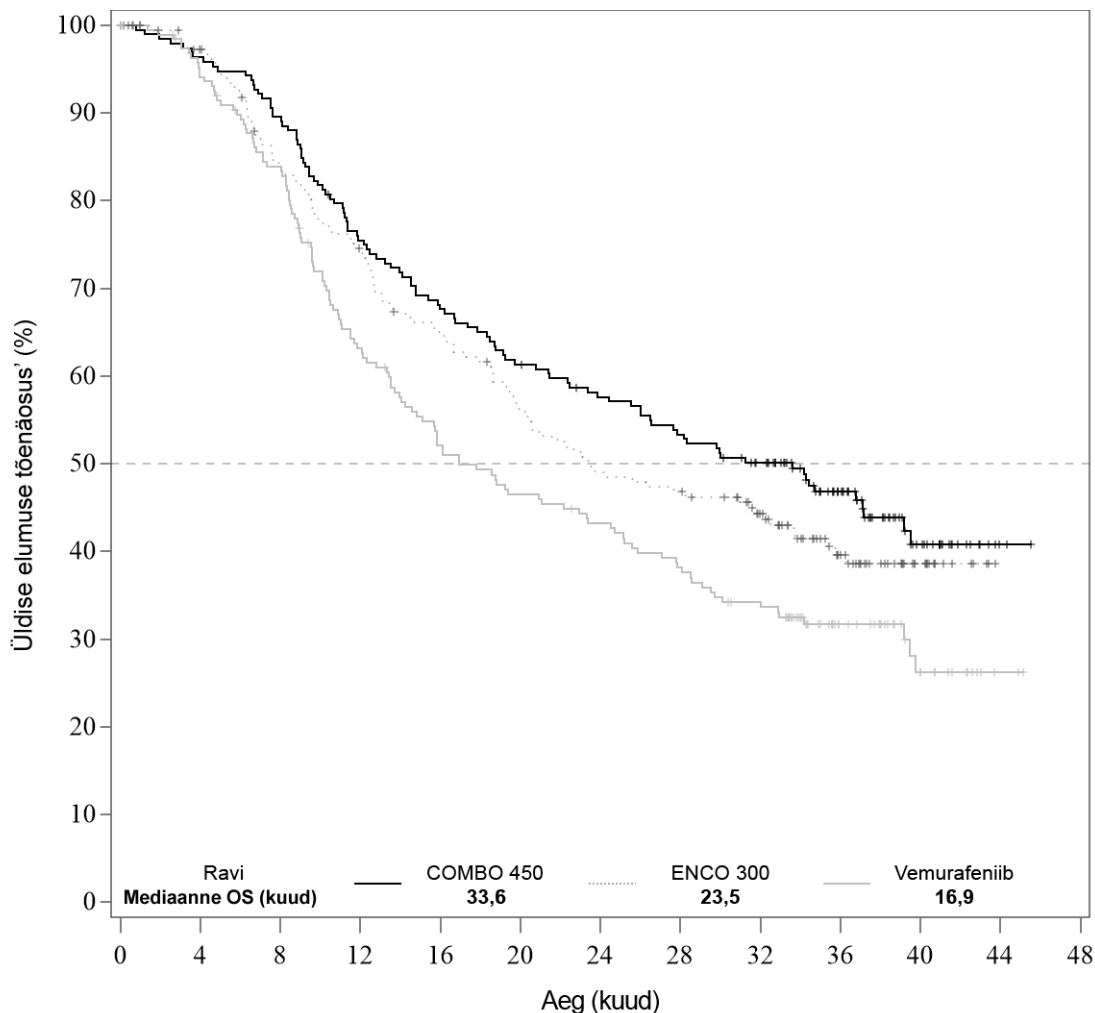
	Enkorafeniib + binimetiniib n = 192 (Combo 450)	Enkorafeniib n = 194 (Enco 300)	Vemurafeniib n = 191 (Vem)
Lõpptähtaeg: 19. mai 2016			
PFS (esmane analüüs)			
Juhtumite arv (progresseeruv haigus (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediaan, kuud (95% usaldusvahemik)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs. Vem) P-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest) ^b	0,54 (0,41, 0,71) < 0,001		
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs. Vem) Nominaalne p-väärtus		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs. Enco 300) P-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Kinnitatud üleüldised vastused			
Üleüldine ravivastus, n (%) (95% usaldusvahemik)	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% usaldusvahemik)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Ravivastuse kestus			
Mediaan, kuud (95% usaldusvahemik)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)
Uuendatud analüüs, lõpptähtaeg: 7. november 2017			
PFS			
Juhtumite arv (progresseeruv haigus (PD)) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediaan, kuud (95% usaldusvahemik)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs. Vem) Nominaalne p-väärtus	0,51 (0,39, 0,67) < 0,001		
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs. Vem) Nominaalne p-väärtus		0,68 (0,52, 0,88) 0,0038	
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs. Enco 300) Nominaalne p-väärtus	0,77 (0,59, 1,00) 0,0498		

CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus; DCR = haiguse kontrollimäär (CR + PR + SD + mitte-CR/mitte-PD; mitte-CR/mitte-PD kehtib ainult nende patsientide puhul, kellel pole sihtmärkkahjustust ning kes ei saavutanud CR-i ja kel pole PD-d); HR = riskitiheduste suhe; NE = pole hinnatav; PFS = progressioonivaba elumus; PR = osaline ravivastus; SD = stabiilne haigus; Vem = vemurafeniib.

^a Riskisuhe, mis põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riski mudelil

^b Logaritmilise väärtuse p-väärtus (kahepoolne)

Joonis 1. Uuring CMEK162B2301, osa 1: sõltumatu keskse ülevaatusse koostatud Kaplan-Meieri progressioonivaba elumuse graafik (lõpukuupäev 19. mai 2016)



Riskiga patsiendid

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

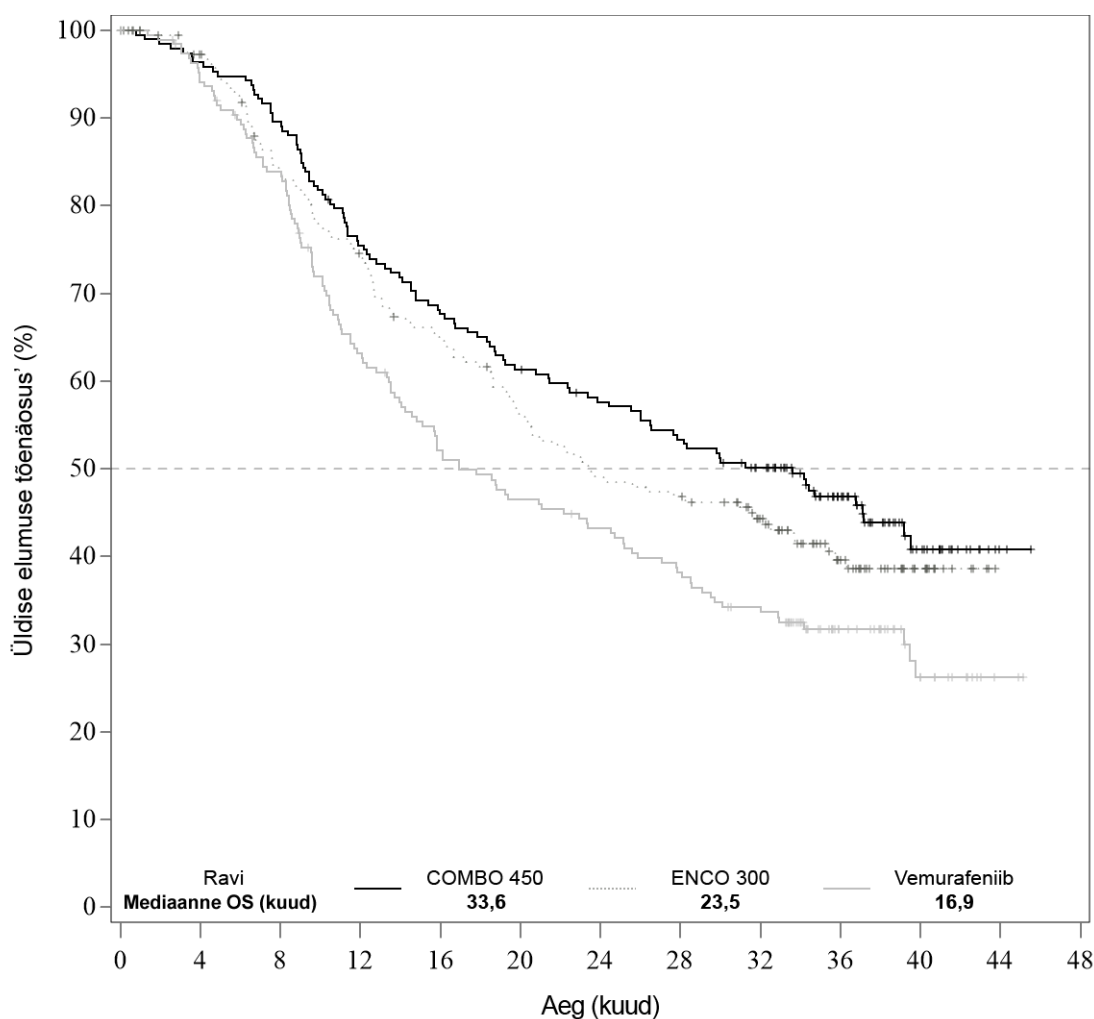
Uuringu CMEK162B2301 osa 1 OS-i vaheanalüüs (lõpukuupäev 7. november 2017) näitas statistiliselt olulist paremit OS-is Combo 450 korral, võrreldes vemurafeniibiga (vt tabel 5 ja joonis 2).

Igas ravirühmas sai sarnane hulk patsiente täiendavat ravi kontrollpunkti inhibiitoritega, peamiselt pembrolizumab, nivolumab ja ipilimumab (34,4% rühmas Combo 450; 36,1% enkorafeniibi rühmas, 39,8% vemurafeniibi rühmas).

Tabel 5. Uuring CMEK162B2301, osa 1: üldise elumuse vahetulemused (lõppkuupäev: 7. november 2017)

	Enkorafeniib + binimetiniib n = 192 (Combo 450)	Enkorafeniib n = 194 (Enco 300)	Vemurafeniib n = 191 (Vem)
OS			
Juhtude arv (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediaan, kuud (95% usaldusvahemik)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Elumus 12 kuu möödudes (95% usaldusvahemik)	75,5% (68,8, 81,0)	74,6% (67,6, 80,3)	63,1% (55,7, 69,6)
Elumus 24 kuu möödudes (95% usaldusvahemik)	57,6% (50,3, 64,3)	49,1% (41,5, 56,2)	43,2% (35,9, 50,2)
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs Vem) P-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest)	0,61 (0,47, 0,79) < 0,0001		
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs. Enco 300) P-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest)	0,81 (0,61, 1,06) 0,061		

Joonis 2 Uuring CMEK162B2301, osa 1: Üldise elumuse vahetulemuste Kaplani-Meieri (lõppkuupäev: 7. november 2017)



Riskiga patsiendid

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

Elukvaliteet (QoL) (lõpukuupäev: 19. mai 2016)

Hindamiseks patsiendi poolt teatatud tulemusi (*patient-reported outcomes*, PRO), mille hulka kuuluvad tervisega seotud elukvaliteet, toimetulek, melanoomisümptomid ja raviga seotud kõrvalnähud, kasutati vähiravi funktsionaalset hindamist melanoomile (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma*, FACT-M), Euroopa vähiuuringute ja -ravi organisatsiooni põhilist elukvaliteedi küsimustikku (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire*, EORTC QLQ-C30) ja EuroQoL-i viie mõõtmega ja viie tasemega küsimustikku (*EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination*, EQ-5D-5L). Kindel 10% halvenemus küsimustikes FACT-M ja EORTC QLQ-C30 esines oluliselt hiljem patsientidel, keda raviti Combo 450-ga võrreldes teiste raviviisidega. Combo 450 ravirühmas ei saavutatud kindla 10% halvenemuse mediaanset aega FACT-M skoori puhul ja see oli 22,1 kuud (95% usaldusvahemik 15,2, mittehinnatav) vemurafeniibi ravirühmas, kusjuures erinevuse HR oli 0,46 (95% usaldusvahemik 0,29, 0,72). EORTC QLQ-C30 skoori kindla 10% halvenemuse aja analüüs andis sarnased tulemused. Patsiendid, kes said Combo 450, teatasid, et lähteoleku EQ-5D-5L indeksi skoori kõikide visiitide keskmises muutuses polnud mingit muutust või kerge paranemine, samas kui vemurafeniibi või enkorafeniibi saavad patsiendid teatasid, et nende näitajad vähenesid kõikidel visiitidel (statistiliselt oluliste erinevustega). Skoori muutuste hindamine ajas andis sama trendi küsimustikus EORTC QLQ-C30 ja kõikide visiitide puhul küsimustikus FACT-M).

Uuring CMEK162B2301, osa 2

Uuringu CMEK162B230 2. osa oli disainitud eesmärgiga hinnata binimetiniibi panust enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsioonis.

300 mg suukaudse enkorafeniibi PFS-i manustamisel üks kord ööpäevas kombinatsioonis 45 mg suukaudse binimetiniibiga manustatuna kaks korda ööpäevas (Combo 300, n = 258) võrreldi PFS-iga Enco 300 korral (n = 280, sealhulgas 194 patsienti osast 1 ja 86 patsienti osast 2). Kaasamine 2. osasse algas pärast seda, kui kõik 1. osa patsiendid olid randomiseeritud.

2. osa esialgsed andmed lõpukuupäevaga 9. november 2016 demonstreerisid binimetiniibi panust, näidates Combo 300 korral mediaanse PFS-i hinnangulist paremist 12,9 kuud (95% usaldusvahemik: 10,1, 14,0) võrreldes 9,2 kuuga (95% usaldusvahemik: 7,4, 11,0) Enco 300 (1. ja 2. osa) korral sõltumatu keskse ülevaatus (BIRC) kohaselt. Uurija hinnang andis sarnased tulemused. Kinnitatud ORR BIRC kohaselt oli 65,9% (95% usaldusvahemik: 59,8, 71,7) Combo 300 korral ja 50,4 % (95% usaldusvahemik: 44,3, 56,4) Enco 300 (osad 1 ja 2) korral. Kinnitatud vastuste mediaanne DOR oli BIRC kohaselt 12,7 kuud [95% usaldusvahemik: 9,3, 15,1] Combo 300 korral ja 12,9 kuud [95% usaldusvahemik: 8,9, 15,5] Enco 300 korral. Mediaanne ravikestus oli Combo 300 korral pikem kui Enco 300 korral, vastavalt 52,1 nädalat ja 31,5 nädalat.

Südame elektrofüsioloogia

Enkorafeniibi 450 mg kord ööpäevas kombineerituna 45 mg binimetiniibiga kaks korda ööpäevas (Combo 450) koondpopulatsiooni ohutuse analüüsis uue QTc piknemise >500 ms esinemissagedus oli 0,7% (2/268) enkorafeniibi 450 mg pluss binimetiniibi grupil ja 2,5% (5/203) enkorafeniibi monoterapia grupis. QTc piknemist > 60 ms võrra võrreldes ravieelsete väärtustega täheldati 4,9% (13/268) patsientidest enkorafeniibi ja binimetiniibi rühmas ning 3,4% (7/204) enkorafeniibi kui üksikravimi rühmas (vt enkorafeniibi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 5.1).

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada binimetiniibiga läbi viidud uuringute tulemused melanoomi põdevate laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Binimetiniibi farmakokineetilisi omadusi uuriti tervetel uuritavatel ja soliidtuumoritega patsientidel ning kaugelarenenud ja mitteopereeritava või metastaatilise kutaanse melanoomiga patsientidel. Pärast korduvat 2 korda ööpäevas samaaegselt enkorafeniibiga manustamist saavutati binimetiniibi püsikontsentratsioon (*steady state*, ss) 15 päeva jooksul, millega ei kaasnenud olulist akumulatsiooni. Keskmine (CV%) $C_{max\ ss}$ oli 654 ng/ml (34,7%) ja keskmine AUC_{ss} oli 2,35 ug.h/ml (28,0%) kombinatsioonis enkorafeniibiga, nagu hinnati populatsiooni PK modelleerimisel. Näidati, et binimetiniibi farmakokineetika on annustega ligikaudu lineaarne.

Imendumine

Pärast manustamist suu kaudu imendub binimetiniib kiiresti ja selle mediaanne T_{max} on 1,5 tundi. Pärast [¹⁴C] binimetiniib üksiku suukaudse 45 mg annuse manustamist tervetele vabatahtlikele, vähemalt 50% binimetiniibi annusest imendus. Ühe 45 mg binimetiniibi annuse manustamine suure rasvasuse ja kõrge kalorsusega toiduga vähendas binimetiniibi kontsentratsiooni (C_{max}) 17% võrra, kuid AUC püsis muutumatu. Ravimite koostoime uuring tervetel uuritavatel näitas, et kokkupuute ulatus binimetiniibiga ei muutunud mao pH-d muutva ravimi (rabeprasooli) juuresolekul.

Jaotumine

Binimetiniib on mõõdukalt (97,2%) seotud inimese plasmavalkudega *in vitro*. Binimetiniib jaotub rohkem plasmasse kui verre. Inimeste puhul on vere-plasma suhe 0,718. Pärast [¹⁴C] binimetiniibi üksiku suukaudse 45 mg annuse manustamist tervetele vabatahtlikele oli binimetiniibi jaotusruumala 374 l.

Biotransformatsioon

Pärast üksikut suukaudset 45 mg annust [¹⁴C] binimetiniibi tervetele vabatahtlikele, on inimeste puhul jälgitud binimetiniibi peamised biotransformatsiooni rajad glükuronidatsioon, N-dealküülimine, amiidi hüdrolyüs ja etaandiooli kadumine kõrvalahelast. Otsese glükuronidatsiooni maksimaalne väljund binimetiniibi kliirensile oli hinnanguliselt 61,2%. Pärast [¹⁴C] binimetiniibi üksiku suukaudse 45 mg annuse manustamist tervetele vabatahtlikele oli ligikaudu 60% ringleva radioaktiivsuse AUC-st plasmas seostatav binimetiniibiga. *In vitro*, CYP1A2 ja CYP2C19 katalüüsib aktiivse metaboliidi moodustumisest, mis on vähem kui 20% binimetiniibi kliinilisest ekspositsioonist.

Eritumine

Pärast [¹⁴C] binimetiniibi üksiku suukaudse 45 mg annuse manustamist tervetele uuritavatele, keskmiselt 62,3% radioaktiivsusest elimineeriti rooja kaudu ja 31,4% elimineeriti uriiniga. Uriinist eritus 6,5% radioaktiivsusest binimetiniibi kujul. Binimetiniibi keskmine (CV%) näiv kliirens (CL/F) oli 28,2 l/h (17,5%). Binimetiniibi mediaanne (vahemik) terminaalne poolväärtusaeg ($T_{1/2}$) oli 8,66 h (8,10 kuni 13,6 h).

Ravimpreparaadi koostoimed

UGT1A1 indutseerijate ja inhibiitorite mõju binimetiniibile

Binimetiniibi metabolism toimub peamiselt UGT1A1 vahendusel glükuronidatsiooni teel. Kuid kliinilise uurimuse all-analüüsis ei leitud suhet binimetiniibi eksponeerimise ja UGT1A1 mutatsiooni staatuse vahel. Lisaks, simulatsioonid, et uurida 400 mg atasanaviiri (UGT1A1 inhibiitor) mõju 45 mg binimetiniibile eksponeerimisele, ennustasid sarnast binimetiniibi C_{max} väärtust kui ilma atasanaviirita. UGT1A1 poolt vahendatud ravimite koostoime ulatus ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline; kuid kuna seda pole vormikohase kliinilise uuringuga hinnatud, tuleks UGT1A1 indutseerijate koosmanustamisel olla ettevaatlik.

CYP ensüümide toime binimetiniibile

In vitro, CYP1A2 ja CYP2C19 katalüüsivad aktiivse metaboliidi moodustumist, AR00426032 (M3) läbi oksüdatiivse N-desmetüülimise.

Binimetiniibi mõju CYP substraatidele

Binimetiniib on CYP1A2 and CYP2C9 nõrk pööratav inhibiitor.

Binimetiniibi toime transporteritele

In vitro katsed viitavad, et binimetiniib on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentse proteiini (*breast cancer resistance protein*, BCRP) substraat. On vähetõenäoline, et P-gp või BCRP-ga inhibeerimine annaks tulemuseks kliiniliselt olulise tõusu binimetiniibi kontsentratsioonides, kuna binimetiniibil on mõõdukas kuni kõrge passiivne läbilaskvus.

Binimetiniibi mõju transporteritele

Binimetiniib on nõrk OAT3 inhibiitor. Kliiniliselt olulisi ravimi-ravimi interaktsioone binimetiniibil teistele transporteritele ei eeldata.

Binimetiniibi metaboliseeritakse UGT-de ja CYP1A2 poolt ning on Pgp substraat. Nende ensüümide spetsiifilisi indutseerijaid ei ole uuritud ning need võivad põhjustada efektiivsuse kadu.

Patsientide erirühmad

Vanus, kehakaal

Vastavalt populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile, puudub vanusel ja kehakaalul kliiniliselt oluline mõju binimetiniibi süsteemsele saadavusele.

Sugu

Vastavalt populatsiooni farmakokineetilisele (PK) analüüsile, on binimetiniibi PK sarnane nii naiste kui meeste puhul.

Rass

Pole piisavalt andmeid, et hinnata binimetiniibi süsteemse saadavuse võimalikku erinevust rasside või etniliste gruppide vahel.

Maksakahjustus

Kuna binimetiniibi esmane metaboliseerumine ja elimineerimine toimub maksas, võib plasmakontsentratsioon kerge kuni raske maksakahjustusega patsientidel olla suurem. Spetsiaalse binimetiniibi eraldiseisva kliinilise uuringu tulemused näitavad sarnast plasmakontsentratsiooni patsientidel, kellel oli kerge maksahäire (Child-Pugh A-klass), võrreldes uuritavatega, kelle maksafunktsioon oli normis. Binimetiniibi kokkupuutel ilmnes kahekordne tõus (AUC) mõõduka (Child-Pugh B-klass) või raske (Child-Pugh C-klass) maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.2). See tähendab kolmekordset tõusu nii mõõduka kui raske maksakahjustusega patsientidel, kui võtta arvesse kokkupuudet sidumata binimetiniibiga (vt lõik 4.2).

Gilberti sündroom

Binimetiniibi mõju pole hinnatud patsientidel, kellel on Gilberti sündroom. Kuna binimetiniibi peamine maksa transformatsiooni rada on glükuronidatsioon, peab otsuse ravi osas langetama raviarst, võttes arvesse individuaalset kasu ja riski.

Neerukahjustus

Binimetiniib eritub neerude kaudu minimaalselt. Vastava kliinilise uuringu tulemused näitasid, et patsientidel, kelle esineb raske neerukahjustus ($eGFR \leq 29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), oli plasmakontsentratsioon 29% kõrgem (AUC_{inf}), 21% tõus C_{max} , ja 22% langus CL/F puhul võrreldes tervete vabatahtlikega. Need erinevused jäid varieeruvuse sisse mida nende parameetrite puhul uuriti nii selle uuringu gruppide puhul (25% ... 49%) kui ka varasemalt kliinilistes uuringutes patsientidel täheldatud varieeruvuse piiridesse, seega ei ole need erinevused tõenäoliselt kliiniliselt olulised.

Pole tehtud ühtegi ametlikku kliinilist uuringut, mis hindaks neerukahjustuse mõju farmakokineetikale binimetiniibi ja enkorafeniibi kombinatsioonravi puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvat binimetiniibi suukaudset manustamist rottidele kuni 6 kuud seostati pehmete kudede mineraliseerumise, mao limaskesta kahjustuste ja pöörduvate minimaalsete kuni kergete kliinilise patoloogia muutustega 7- kuni 12,5-kordse inimesel kasutatava terapeutilise kontsentratsiooni korral. Maoärrituse katsetes rottidel täheldati pindmiste limaskesta kahjustuste ja hemorraagiliste haavandite sagenemist. Jaava makaakidel seostus binimetiniibi suukaudne manustamine seedetrakti talumatuse, mõõdukate kliinilise patoloogia muutuste, luuüdi hüpertsellulaarsuse ja seedetrakti põletiku mikroskoopiliste leidudega, mis olid madalaimatel annustel (alla terapeutiliste kontsentratsioonide inimestel) pöörduvad.

Binimetiniibi kantserogeenset potentsiaali ei hinnatud. Standardsed binimetiniibi genotoksilisuse uuringud olid negatiivsed.

Potentsiaalset binimetiniibi mõju embrüole-lootele hinnati rottide ja jäneste puhul. Rottide puhul täheldati madalamat gestatsioonilist kaalutõusu ja loote kehakaalu ning luustunud rinnakute arvu vähenemist. Mõju ei täheldatud 14-kordse inimese raviannuse manustamisel.

Jäneste puhul täheldati suuremat, ema füüsilisi mürgistusnähte, madalamat gestatsioonilist kehakaalu ja aborte. Elujõuliste loodete arv ja loodete kehakaalud vähenesid ja viljastamisjärgne kadu ning resorptsioonid suurenesid. Pesakonnas kasvasid loote ventrikulaarse vaheseina defekti juhud ja kõrgeimate annuste juures täheldati ka kopsutüve muutusi. Mõju ei täheldatud 3-kordse inimese raviannuse manustamisel.

Binimetiniibiga ei viidud läbi viljakusuuringuid. Korduvtoksilisuse uuringutes rottide ja ahvide reproduktsiooniorganite uurimine ei näidanud mõju fertiilsusele.

Binimetiniibil on *in vitro* fototoksiline potentsiaal.

On näidatud fotosensibilisatsiooni minimaalset riski *in vivo* oraalse annuse puhul, kus plasmakontsentratsioon on 3,8 korda suurem kui see, mis saavutatakse soovitatava annusega inimestel. Need andmed näitavad, et binimetiniibi fototoksilisuse oht patsientidele on minimaalne terapeutiliste annuste juures.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos (E460i)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

naatriumkroskarmelloos (E468)

Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)

Makrogool 3350 (E1521)

Titaandioksiid (E171)

Talk (E533b)

Raudoksiidi kollane (E172)

Raudoksiidi must (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/Alu blister, mis sisaldab 12 tabletti. Iga pakk sisaldab kas 84 või 168tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1315/001 84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/18/1315/002 168 õhukese polümeerikattega tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. september 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Metkovi 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Binimetiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg binimetiniibi.

3. ABIAINED

Tabletid sisaldavad ka laktoosi. Täpsema info saamiseks vaata pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

84 õhukese polümeerikattega tabletti
168 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMPREPARAATI TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1315/001 84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/18/1315/002 168 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTIKIRJAS)**

mektovi

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Metkovi 15 mg tabletid
binimetiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pierre Fabre Médicament

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: Teave patsiendile

Metkovi 15 mg õhukese polümeerikattega tabletid binimetiniib

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, See võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest see sisaldab teile vajalikku teavet.

- Hoidke see infoleht alles. Teil võib tekkida vajadus seda uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Mektovi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Mektovi kasutamist
3. Kuidas Mektovit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Mektovit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Mektovi ja milleks seda kasutatakse

Mektovi on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainena binimetiniibi. Seda kasutatakse täiskasvanutel kombinatsioonis teise ravimiga, mis sisaldab enkorafeniibi, et ravida nahavähki, mida kutsutakse melanoomiks, kui

- sellel on kindel muutus (mutatsioon) geenis, mis vastutab valgu nimega BRAF tootmise eest, ja
- see on levinud teistesse kehapiirkondadesse või seda pole võimalik kirurgiliselt eemaldada.

Mutatsioonid BRAF geenis võivad tekitada valke, mis põhjustavad melanoomi kasvamist. Mektovi sihtmärk on teine valk nimega „MEK“, mis stimuleerib vähirakkude kasvu. Kui Mektovit kasutatakse kombinatsioonis enkorafeniibiga (mille sihtmärk on muteerunud valk „BRAF“), aeglustab see kombinatsioon teie vähi kasvu või peatab selle.

2. Mida on vaja teada enne Mektovi kasutamist

Enne ravi alustamist kontrollib teie arst BRAF mutatsiooni esinemist.

Kuna Mektovit kasutatakse kombinatsioonis enkorafeniibiga, siis lugege nii enkorafeniibi kui ka selle ravimi infoleht hoolikalt läbi.

Ärge võtke Mektovit

- kui olete binimetiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arsti, apteekri või meditsiiniõega enne Mektovi võtmist kõikidest oma meditsiinilistest seisunditest, eriti kui teil esineb mõni alljärgnevatest:

- südameprobleemid
- probleemid veritsemisega või kui te võtate ravimeid, mis võivad veritsemist põhjustada
- probleemid silmadega, sealhulgas glaukoom või kõrgenenud silmarõhk
- lihasprobleemid
- kõrge vererõhk
- verehüübed
- kopsu probleemid või hingamisraskused
- maksaprobleemid

Informeerige oma arsti kui teil on esinenud silmast verd ära viiva veeni ummistumist (võrkkesta veeni oklusioon), kuna Mektovi kasutamine ei ole sellistel juhtudel soovitatav.

Öelge oma arstile, kui teil on olnud melanoomist erinevat tüüpi vähk, kuna binimetiniib manustamisel koos enkorafeniibiga võib toetada teatud teist tüüpi vähkkasvajaid.

Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde viivitamatult, kui teil ilmneb selle ravimi võtmise ajal mis tahes järgnevatest.

- Südameprobleemid. Mektovi võib halvendada teie südame tööd või raskendada olemasolevaid südameprobleeme. Enne selle ravimi kasutamist ja ka ravi ajal kontrollib teie arst, kas teie süda töötab korralikult. Rääkige viivitamatult oma arstiga, kui teil on mis tahes südameprobleemide sümptomeid, nagu pearinglus, väsimus, nõrkus, hingeldus või kui tunnete, et teie süda taob, lööb väga kiiresti, ebaregulaarselt või kui teil esineb turse jalgades.
- Veritsemisprobleemid. Mektovi võib põhjustada tõsist veritsemist. Rääkige viivitamatult oma arstiga, kui teil ilmneb mis tahes veritsemisprobleemidega seotud sümptomeid (nagu vere või verehüüvete kõhimine, verd sisaldav või kohvipaksuga sarnanev okse, punased või mustad tõrva meenutavad väljaheited, vere leidumine uriinis, maovalu (kõhuvalu), ebataoline tupeverejooks. Samuti öelge oma arstile, kui teil tekib peavalu, pearinglus või nõrkus.
- Silmaprobleemid. Mektovi võib põhjustada tõsiseid silmaprobleeme. Rääkige oma arstiga kohe, kui teil tekib nägemise hägusus, nägemise kadu või teised muutused nägemises (nagu värvilised punktid nägemisväljas), helendus (häguse piirjoone nägemine esmete ümber). Teie arst kontrollib teie silmi, kui teil ilmnevad mis tahes nägemisprobleemid ajal, kui te võtate Mektovit.
- Lihasprobleemid. Mektovi võib põhjustada ka lihasrakkude hävimist (rabdomüolüüsi). Teie arst teeb vereanalüüsid, et kontrollida lihasprobleemide esinemist enne ravi ja ravi ajal. Probleemi ennetamiseks tarbige ravi ajal rohkesti vedelikke. Rääkige oma arstiga viivitamatult, kui teil tekib lihasvalu, krampid, jäikus, spasmid või tume uriin.
- Kõrge vererõhk. Mektovi võib põhjustada kõrget vererõhku. Teie arst või meditsiiniõde kontrollib teie vererõhku enne Mektovi ravi ja ravi ajal. Rääkige oma arstiga viivitamatult, kui teil tekib tugev peavalu, pearinglus, nõrkus või kui teie vererõhk mõõtmisel koduskasutatava seadmega on kõrgem kui tavaliselt.
- Verehüübed. Mektovi võib põhjustada verehüübeid teie kätes või jalgades ning kui hüüve liigub teie kopsudesse võib see põhjustada surma. Rääkige oma arstiga viivitamatult, kui teil tekib valu rindkeres, äkiline hingeldus, hingamisraskused, valu jalgades, millega kaasneb paistetused või mitte, käte ja jalgade turse või kui teie käsi või jalg muutub jahedaks ja kahvatuks. Vajaduse korral võib teie arst ravi katkestada või selle täielikult lõpetada.

- Kopsuprobleemid või hingamisraskused. See ravim võib põhjustada probleeme kopsudega ja hingamisega sealhulgas kopsupõletikku (pneumooniat või interstitsiaalset kopsuhaigust); märgid ja sümptomid võivad olla: köha, õhupuudus või väsimus. Vajaduse korral võib teie arst ravi katkestada või selle täielikult lõpetada.
- Nahamuutused. Mektovi võib manustamisel koos enkorafeniibiga põhjustada muid nahavähi tüüpe, nagu lamerakk-nahavähk. Teie arst kontrollib teie nahka enne ravi algust, iga 2 kuu tagant ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda, kui olete lõpetanud nende ravimite võtmise, et tuvastada mis tahes uusi nahavähke. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui märkate nahamuutusi ravi ajal ja pärast seda. Need võivad olla järgmised: uus tüügas, nahaverme või punakas kühm, mis veritseb ja ei parane või sünnimärgi suuruse või värvuse muutus. Peale selle peab teie arst kontrollima lamerakk-nahavähi esinemist teie peal, kaelal, suus, lümfisõlmedes ja teile tehakse regulaarseid kompuutertomograafia uuringuid. See on ettevaatusabinõu juhuks, kui teie organismis peaks arenema lamerakk-vähk. Samuti on soovitatav teha suguelundite (naistel) ja pärasoole kontroll ravi alguses ja ravi lõpus.
- Maksaprobleemid. Mektovi võib põhjustada ebanormaalseid tulemusi veretestides, mis on seotud teie maksaga (maksatsüütide sisalduse tõus). Teie arst teeb vereanalüüsid, et kontrollida teie maksa funktsiooni enne ravi ja ravi ajal.

Lapsed ja noorukid

Mektovit ei soovitata lastele ja noorukitele, kelle vanus jääb alla 18 eluaasta. Seda ravimit pole uuritud sellel vanuserühmal.

Muud ravimid ja Mektovi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõned ravimid võivad mõjutada seda, kuidas Mektovi toimib, või suurendada kõrvaltoimete tekke tõenäosust. Eriti oluline on rääkida oma arstile, kui võtate ravimeid, mis on loetletud selles nimekirjas, või mis tahes muid ravimeid:

- mõned ravimid bakteriaalsete nakkuste ravimiseks, nagu rifampitsiin, tsiprofloksatsiin
- mõned ravimid, mida kasutatakse tavaliselt epilepsia ravimiseks, nagu fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin
- mõned ravimid HIV ravimiseks, nagu indinaviir, atazanaviir
- kartsinoomi ravimiseks kasutatav ravim sorafeniib
- taimne ravim depressiooni raviks: naistepuna
- depressiooni ravimiseks kasutatav ravim nagu duloksetiin
- tüüpiliselt kõrge kolesteroolitaseme ravimiseks kasutatav ravim nagu pravastatiin
- hingamisprobleemide ravimiseks kasutatav ravim teofülliin

Rasedus ja imetamine

Mektovit ei soovitata kasutada raseduse ajal. See võib põhjustada püsivaid kahjustusi sündimata lapsele või tekitada sünnidefekte.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te olete naine, kes võib jääda rasedaks, peate kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid meetmeid sel ajal, kui võtate Mektovit, ning peate jätkama nende usaldusväärsete meetmete kasutamist vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist. Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui jääte rasedaks Mektovi võtmise ajal.

Mektovit ei soovitata kasutada imetamise ajal. Ei ole teada, kas Mektovi eritub rinnapiima. Kui te imetate või plaanite imetada, pidage nõu oma arstiga, enne kui hakkate võtma seda ravimit.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mektovi võib mõjutada teie autojuhtimise või masinate kasutamise võimet. Vältige autojuhtimist või masinate kasutamist Mektovi võtmise ajal kui teil tekivad probleemid nägemisega või muud kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada teie võimet autot juhtida või masinaid kasutada (vt lõik 4). Kui te pole kindel, kas olete võimeline autot juhtima, rääkige oma arstiga.

Mektovi sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et teil esineb talumatust mõnede suhkrute osas, rääkige oma arstiga enne selle ravimi tarbimist.

3. Kuidas Mektovit võtta

Kui palju võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus Mektovi on 45 mg (kolm 15 mg tabletti) kaks korda ööpäevas umbes 12 tunniste vahedega (vastavalt päevasele annusele 90 mg). Teid ravitakse ka teise ravimiga enkorafeniib.

Kui teil tekivad tõsised kõrvaltoimed (nagu südame, silmade või naha probleemid), võib teie arst vähendada teie annust või peatada ravi ajutiselt või jäädavalt.

Kuidas Mektovit võtta

Neelake tabletid koos veega tervenisti alla. Mektovit võib võtta toiduga või einete vaheajal.

Kui tunnete iiveldust või oksendate

Juhul kui pärast Mektovi võtmist esineb mis tahes hetkel oksendamist, ärge võtke täiendavat annust. Võtke järgmine annus nii, nagu planeeritud.

Kui te võtate Mektovit rohkem kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui te võtate rohkem tablette kui vaja. Kui see on võimalik, näidake neile seda infolehte ja ravimi pakendit.

Kui te unustate Mektovit võtta

Kui teil jääb Mektovi annus vahele, võtke see niipea, kui teile meenub. Kuid, kui vahelejäanud annus hilineb üle 6 tunni, siis jätke see annus vahele ja võtke oma järgmine annus tavapärasel ajal. Seejärel jätkake oma tablettide võtmist tavapärasel aegadel.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Mektovi võtmise

On oluline, et võtaks Mektovit seni, kuni teie arst selle teile välja kirjutab. Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui arst pole seda teile öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Mektovi võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil tekib mis tahes tõsine kõrvaltoime allpool toodutest, kas esmakordselt või kui need halvenevad (vt ka lõik 2):

Südameprobleemid: Mektovi võib mõjutada teie südame tööd (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon väheneb). Nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda:

- uimasus, väsimus või pearinglus
- õhupuudus
- südamepekslemise või ebaregulaarsete löökide tunne
- jalgade turse

Kõrge vererõhk: Mektovi võib tõsta vererõhku. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil tekib väga tugev peavalu, kui tunnete pearinglust või nõrkust või kui teie vererõhk mõõtmisel koduskasutatava seadmega on tavalisest palju kõrgem.

Verehüübed: Mektovi võib põhjustada verehüübeid (venoosne trombemboolia sealhulgas kopsuemboolia); märgid ja sümptomid hõlmavad:

- valu rinnus
- järsk õhupuudus või raskused hingamisel
- valu jalgades koos ja ilma paistetusega
- jalgade ja käte turse
- külm, kahvatu käsi või jalg

Silmaprobleemid: Mektovi võib põhjustada vedeliku lekkimist reetina alla, mis viib erinevate kihtide irdumiseni silmas (võrkkesta pigmentepiteeli irdumine), mis võib põhjustada:

- nägemise hägustumist, nägemise kadu või muid nägemismuutusi (nagu värvilised punktid teie nägemisväljas)
- helendust (hägusa helenduse nägemist objektide ümber)
- silma valu, turset või punetust

Lihasprobleemid: Mektovi võib põhjustada lihaste lõhustumist (rabdomüolüüs), mis võib põhjustada neerukahjustust ja olla surmav. Nähud ja sümptomid võivad olla järgmised:

- lihasvalu, -krampid, -kangus või -spasmid
- tume uriin

Veritsemise probleemid: Mektovi võib põhjustada tõsist veritsemist. Teavitage viivitamatult oma arsti, kui teil on mis tahes ebatavalist veritsust või veritsemisnähte, sealhulgas:

- peavalud, uimasus või nõrkus
- veri või vereklombid köhimisel
- okse, mis sisaldab verd või meenutab kohvipaksu
- punane või must väljaheide, mis näeb välja nagu tõrv
- veri uriinis
- kõhuvalu
- ebatavaline vaginaalne veritsemine

Muud nahavähid: Mektovi manustamine koos enkorafeniibiga võib patsiendil põhjustada muid nahavähi tüüpe, nagu lamerakk-nahavähki. Tavaliselt paiknevad need nahavähid (vt ka lõik 2) piiratult väikesel alal, on kirurgiliselt eemaldatavad ning ravi Mektoviga (ja enkorafeniibiga) jätkub katkestusteta.

Muud kõrvaltoimed, kui Mektovit ja enkorafeniibi võetakse koos:

Peale eelpool loetletud tõsiste kõrvaltoimete võivad Mektovit ja enkorafeniibi koos võtvatel inimestel tekkida ka järgmised kõrvaltoimed.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- vähenenud punaliblede arv (aneemia)
- probleemid närvidega, mis põhjustavad valu, tundlikkuse kadu või torkimistunnet kätes ja jalgades
- peavalu
- pearinglus
- verejooksud erinevates kehaosades

- probleemid nägemisega (nägemishäire)
- kõhuvalu
- kõhulahtisus
- iiveldus (oksendamine)
- iiveldus
- kõhukinnisus
- sügelus
- kuiv nahk
- juuste väljalangemine või õhenemine (alopeetsia)
- erinevat liiki nahalööve
- naha välimiste kihtide paksenemine
- liigesvalu (artralgia)
- lihasvalu, -nõrkus või -spasm
- seljavalu
- valu kätes ja jalgades
- palavik
- käte või jalgade tursumine (perifeerne ödeem), paikne turse
- väsimus
- ebanormaalsed veretesti tulemused maksafunktsiooni osas
- ebanormaalsed veretesti tulemused vere kreatiini kinaasi osas, mis näitab südame ja lihaste kahjustumist

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- mõned nahakasvajate tüübid, nagu nahapapilloom ja basaarakuline vähk
- allergilised reaktsioonid, mille hulka võivad kuuluda näo tursumine ja hingamisraskused
- maitsemeele muutused
- silmapõletik (uveiit)
- jämesoolepõletik (koliit)
- naha punetus, lõhenemine või pragunemine
- nahaaluse rasvkoe põletik, sümptomiteks on tundlikud nahasõlmed
- naha lööve lameda piirkonnaga, mis on teist värvi, või kõrgemad aknelaadsed vistrikud (akneformne dermatiit)
- käte ja jalgade punetus, nahakoorumine või -villid (palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia või käe ja jala sündroom)
- neerupuudulikkus
- ebanormaalsed neerutesti tulemused (kreatiniini tõus)
- ebanormaalsed veretesti tulemused maksafunktsiooni osas (vere aluseline fosfataas)
- ebanormaalsed veretesti tulemused pankrease funktsiooni osas (amülaas, lipaas)
- naha suurenenud tundlikkus päikesevalgusele

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- näo lihaste nõrkus või halvatus
- kõhunäärmepõletik (pankreatiit), mis põhjustab tõsist kõhuvalu

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Mektovit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on toodud blistril ja pakendil pärast tähist „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma farmatseudilt, kuidas visata ära ravimid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Mektovi sisaldab

- Toimeaine on binimetiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg binimetiniibi.
- Muud koostisained on järgmised:
 - Tableti tuum: laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos (E460i), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), naatriumkroskarmelloos (E468) ja magneesiumstearaat (E470b). Vt lõik 2 „Mektovi sisaldab laktoosi“.
 - Tableti polümeerikate: polüvinüülalkohol (E1203), makrogool 3350 (E1521), titaandioksiid (E171), talk (E533b), raudoksiidi kollane (E172) ja raudoksiidi must (E172).

Kuidas Mektovi välja näeb ja pakendi sisu

Mektovi õhukese polümeerikattega tabletid on kollased/tumekollased, poolitusjooneta kaksikkumerad, ovaalsed, mille ühel küljel on pimetrükk „A“ ja teisel küljel „15“.

Mektovi saadaval 84 tabletti sisaldavate pakkidena (7 blisterit, millest igaühes on 12 tabletti) või 168 tabletti sisaldavate pakenditena (14 blisterit, millest igaühes on 12 tabletti). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

või

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

Seda infolehte kontrolliti viimati

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti veebilehel: <http://www.ema.europa.eu>.