

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mektovi 15 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg binimetinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 133,5 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Gula till mörkt gula, bikonvexa, något ovala och filmdragerade tabletter utan skåra, längd ca 12 mm och bredd ca 5 mm, med "A" inpräglad på ena sidan och "15" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Binimetinib i kombination med enkorafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med binimetinib i kombination med enkorafenib ska inledas av och ske under översyn av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Dosering

Den rekommenderade dosen binimetinib är 45 mg (tre 15 mg-tabletter) två gånger dagligen med cirka 12 timmars intervall, vilket motsvarar en total daglig dos på 90 mg.

Dosjustering

För att hantera biverkningar kan dosen behöva sänkas, behandlingen avbrytas tillfälligt eller sättas ut helt (se nedan, tabell 1 och tabell 2).

För patienter som tar 45 mg binimetinib två gånger dagligen, är den rekommenderade sänkta dosen av binimetinib 30 mg två gånger dagligen. Dosreduktion till under 30 mg två gånger dagligen rekommenderas inte. Behandlingen ska sättas ut om patienten inte tolererar 30 mg två gånger dagligen.

Om den biverkning som förorsakade dosreduktion kan hanteras effektivt kan en återgång till dosen 45 mg två gånger dagligen övervägas. Återgång till 45 mg två gånger dagligen rekommenderas inte om dosreduktionen föranleddes av vänsterkammardysfunktion (LVD) eller en biverkning av grad 4.

Rekommenderade dosjusteringar vid biverkningar beskrivs nedan och i tabell 1 och 2.

Om behandlingsrelaterad toxicitet inträffar när binimetinib används i kombination med enkorafenib ska båda behandlingarna dosreduceras, avbrytas tillfälligt eller sättas ut samtidigt. Undantag då dosjustering endast krävs för enkorafenib (vid biverkningar som främst är kopplade till enkorafenib) är: palmar-plantar erytrodysestesi, uveit inklusive irit och iridocyklit, samt QTc-förlängning.

Om någon av dessa biverkningar uppträder, se avsnitt 4.2 i produktresumén för enkorafenib angående dosjusteringar för enkorafenib.

Om binimetinib avbryts tillfälligt ska enkorafenibdosen minskas till 300 mg en gång dagligen under den tid då inget binimetinib ges (se tabell 1 och 2) eftersom enkorafenib i dosen 450 mg inte tolereras väl som enda preparat. Om binimetinib sätts ut permanent ska behandlingen med enkorafenib sättas ut.

Om enkorafenib avbryts tillfälligt (se avsnitt 4.2 i produktresumén för enkorafenib) ska även binimetinib avbrytas. Om enkorafenib sätts ut permanent ska binimetinib sättas ut. Se avsnitt 4.2 i produktresumén för enkorafenib för information om dosering och rekommenderade dosjusteringar för enkorafenib.

Tabell 1 Rekommenderade dosjusteringar för binimetinib (använt i kombination med enkorafenib) vid utvalda biverkningar

Biverkningens svårighetsgrad ^a	Binimetinib
<i>Hudreaktioner</i>	
• Grad 2	Behandling med binimetinib bör fortsätta. Om utslagen förvärras eller inte förbättras inom 2 veckor med behandling ska uppehåll göras med binimetinib tills grad 0 eller 1 uppnåts. Återuppta sedan med samma dos om det var den första händelsen eller med reducerad dos om det var en återkommande grad 2-biverkning.
• Grad 3	Uppehåll ska göras i behandlingen med binimetinib tills förbättring skett till grad 0 eller 1. Återuppta samma dos om det var den första händelsen eller reducerad dos om det var en återkommande grad 3-biverkning.
• Grad 4	Binimetinib ska sättas ut permanent.

Biverkningens svårighetsgrad^a	Binimetinib
<i>Ögonbiverkningar</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Symtomatisk näthinneavlossning (RPED) (grad 2 eller 3) 	<p>Uppehåll ska göras i behandlingen med binimetinib i upp till 2 veckor och oftalmisk undersökning ska upprepas inklusive bedömning av synskärpa.</p> <ul style="list-style-type: none"> Vid förbättring till grad 0 eller 1, ska binimetinib återupptas med samma dos. Vid förbättring till grad 2, ska binimetinib återupptas med lägre dos. Om förbättring till grad 2 inte sker ska binimetinib sättas ut permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Symtomatisk RPED (grad 4) med samtidig nedsatt synskärpa (grad 4) 	Binimetinib ska sättas ut permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Retinalvensocklusion (RVO) 	Binimetinib ska sättas ut permanent.
<i>Hjärtbiverkningar</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Sänkt vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) av grad 2 eller asymtomatisk, absolut sänkning av LVEF på mer än 10 % från baslinjen som ligger under det nedre normalvärdet (LLN). 	<p>LVEF ska kontrolleras varannan vecka.</p> <ul style="list-style-type: none"> Om asymtomatisk: Uppehåll ska göras i behandlingen med binimetinib i upp till 4 veckor. Behandlingen med binimetinib ska återupptas med reducerad dos om allt av följande inträffar inom 4 veckor: <ul style="list-style-type: none"> LVEF uppnår eller överstiger LLN. Absolut sänkning från baslinjen är 10 % eller mindre. Om LVEF inte återgår inom 4 veckor ska binimetinib sättas ut permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Sänkt LVEF av grad 3 eller 4 eller symtomatisk vänsterkammardysfunktion 	<p>Binimetinib ska sättas ut permanent.</p> <p>LVEF ska kontrolleras varannan vecka tills återhämtning skett.</p>
<i>Rabdomyolys/förhöjt kreatinfosfokinas (CK)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 (CK > 5–10x övre normalvärdet (ULN)) asymtomatiskt 	Dosen binimetinib ska bibehållas och man bör försäkra sig om att patienten är tillräckligt hydrerad.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 4 (CK 10x ULN) asymtomatiskt 	Uppehåll ska göras i behandlingen med binimetinib tills förbättring skett till grad 0 eller 1. Det ska ses till att patienten är tillräckligt hydrerad.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 eller 4 (CK > 5x ULN) med muskelsymtom eller nedsatt njurfunktion 	<p>Uppehåll ska göras i behandlingen med binimetinib tills förbättring skett till grad 0 eller 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> Vid återhämtning inom 4 veckor ska behandlingen med binimetinib återupptas med reducerad dos, eller Binimetinib ska sättas ut permanent.
<i>Venös tromboembolism (VTE)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Okomplicerad djup ventrombos (DVT) eller lungemboli (PE) ≤ grad 3 	<p>Uppehåll ska göras i behandlingen med binimetinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> Vid förbättring till grad 0 eller 1, ska behandlingen återupptas med reducerad dos, eller Om ingen förbättring sker ska binimetinib sättas ut permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Lungemboli grad 4 	Binimetinib ska sättas ut permanent.

Biverkningens svårighetsgrad^a	Binimetinib
<i>Avvikande levervärden</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) > 3x – ≤ 5x övre normalvärdet (ULN) 	<p>Dosen binimetinib ska bibehållas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Om ingen förbättring skett inom 2 veckor, ska uppehåll göras med binimetinib tills förbättring skett till grad 0 eller 1, eller till baslinjevärdena. Återuppta sedan behandlingen med samma dos.
<ul style="list-style-type: none"> • Första händelsen av grad 3 (ASAT eller ALAT > 5x ULN och blodbilirubin > 2x ULN) 	<p>Uppehåll ska göras i behandlingen med binimetinib i upp till 4 veckor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vid förbättring till grad 0 eller 1 eller baslinjevärdena, ska behandlingen återupptas med reducerad dos, eller • Om ingen förbättring sker ska binimetinib sättas ut permanent.
<ul style="list-style-type: none"> • Första händelsen av grad 4 (ASAT eller ALAT > 20 ULN) 	<p>Uppehåll ska göras i behandlingen med binimetinib i upp till 4 veckor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vid förbättring till grad 0 eller 1 eller baslinjevärdena, ska behandlingen återupptas med reducerad dos, eller • Om ingen förbättring sker ska binimetinib sättas ut permanent. <p>Alternativt, ska binimetinib sättas ut permanent.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Återkommande grad 3 (ASAT eller ALAT > 5x ULN och blodbilirubin > 2x ULN) 	<p>Man bör överväga att sätta ut binimetinib permanent.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Återkommande grad 4 (ASAT eller ALAT > 20 ULN) 	<p>Binimetinib ska sättas ut permanent.</p>
<i>Interstitiell lungsjukdom (ILS)/pneumoni</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 	<p>Uppehåll ska göras i behandlingen med binimetinib i upp till 4 veckor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vid förbättring till grad 0 eller 1, ska behandlingen återupptas med reducerad dos. • Om tillståndet inte återgått inom 4 veckor ska binimetinib sättas ut permanent.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 3 eller 4 	<p>Binimetinib ska sättas ut permanent.</p>

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

Tabell 2: Rekommenderade dosjusteringar för binimetinib (använt i kombination med enkorafenib) vid andra biverkningar

Biverkningens svårighetsgrad	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> Återkommande eller intolerabla biverkningar av grad 2 Första händelsen av biverkning grad 3 	<p>Uppehåll ska göras i behandlingen med binimetinib i upp till 4 veckor.</p> <ul style="list-style-type: none"> Vid förbättring till grad 0 eller 1 eller baslinjevärdena, ska behandlingen återupptas med reducerad dos. Om ingen förbättring sker ska binimetinib sättas ut permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Första biverkningshändelsen av grad 4 	<p>Uppehåll ska göras i behandlingen med binimetinib i upp till 4 veckor.</p> <ul style="list-style-type: none"> Vid förbättring till grad 0 eller 1 eller baslinjevärdena, ska behandlingen återupptas med reducerad dos. Om ingen förbättring sker ska binimetinib sättas ut permanent. <p>Alternativt, sätt ut binimetinib permanent.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Återkommande biverkningar av grad 3 	<ul style="list-style-type: none"> Man bör överväga att sätta ut binimetinib permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Återkommande biverkningar av grad 4 	<ul style="list-style-type: none"> Binimetinib ska sättas ut permanent.

Behandlingstid

Behandlingen ska fortsätta tills patienten inte längre har nytta av behandlingen eller får oacceptabla biverkningar.

Missade doser

Om patienten missar att ta en dos binimetinib ska den inte tas om det är mindre än 6 timmar till nästa dos.

Kräkningar

Om patienten kräks efter att ha tagit binimetinib ska patienten inte ta någon extra dos, utan fortsätta med nästa dos enligt det vanliga behandlingsschemat.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A).

Eftersom enkorafenib inte rekommenderas till patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) rekommenderas inte administrering av binimetinib till dessa patienter (se avsnitt 4.2 i produktresumén för enkorafenib)

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för binimetinib hos barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Mektovi är avsett för oral användning.
Tabletterna ska sväljas hela med vatten. De kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Binimetinib ska tas i kombination med enkorafenib. Ytterligare information om varningar och försiktighet vid behandling med enkorafenib, se avsnitt 4.4 i produktresumén för enkorafenib.

Test av BRAF-mutation

Innan binimetinib tas i kombination med enkorafenib, måste patientens BRAF V600-mutationsstatus bekräftas med ett validerat test. Effekten och säkerheten av binimetinib i kombination med enkorafenib har endast fastställts hos patienter med tumörer med BRAF V600E- och V600K-mutation. Binimetinib i kombination med enkorafenib ska inte användas till patienter med malignt melanom av vildtyp-BRAF.

Binimetinib i kombination med enkorafenib hos patienter vars sjukdom progredierat på en BRAF-hämmare

Det finns begränsad data om patienter som tar enkorafenib i kombination med binimetinib och vars sjukdom progredierat på en tidigare BRAF-hämmare som getts för behandling av icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Dessa data visar att effekten av kombinationen skulle vara lägre hos dessa patienter.

Binimetinib i kombination med enkorafenib hos patienter med hjärnmetastaser

Det finns begränsade data om effekten av binimetinib kombinerat med enkorafenib till patienter med BRAF V600-mutationspositivt melanom som har metastaserat till hjärnan (se avsnitt 5.1).

Vänsterkammardysfunktion (LVD)

LVD, definierat som symtomatiska eller asymtomatiska minskningar av ejektionsfraktionen, kan förekomma när binimetinib administreras.

Mätning av vänsterkammarejektionsfraktionen (LVEF) med ekokardiogram eller MUGA-scanning (multi-gated acquisition) rekommenderas innan binimetinib sätts in, 1 månad efter behandlingsstart och därefter med ca 3-månadersintervall eller oftare om kliniskt indicerat, så länge behandlingen pågår. En LVEF-sänkning kan hanteras genom tillfälligt behandlingsuppehåll, dosreduktion eller permanent utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.2).

Säkerheten av binimetinib i kombination med enkorafenib har inte fastställts hos patienter med ett baslinje-LVEF som antingen ligger under 50 % eller under lägsta institutionella normalvärde (LLN). Hos dessa patienter ska därför binimetinib användas med försiktighet och vid eventuell symtomatisk vänsterkammardysfunktion, LVEF av grad 3–4, eller absolut minskning av LVEF från baslinjen på ≥ 10 %, ska binimetinib sättas ut och LVEF kontrolleras varannan vecka tills återhämtning skett.

Blödning

Blödningar, inklusive kraftiga blödningshändelser, kan inträffa när binimetinib administreras (se avsnitt 4.8). Risken för blödning kan vara förhöjd om patienten samtidigt använder antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmare. Förekomsten av blödningar grad ≥ 3 ska hanteras genom

behandlingsuppehåll, dosreduktion eller utsättning av behandlingen (se tabell 2 i avsnitt 4.2) och enligt klinisk indikation.

Ögonbiverkningar

Ögonbiverkningar såsom RPED och RVO kan inträffa när binimetinib administreras. Uveit, inklusive iridocyklit och irit, har rapporterats hos patienter som behandlats med binimetinib i kombination med enkorafenib (se avsnitt 4.8).

Binimetinib rekommenderas inte till patienter med RVO i anamnesen. Säkerheten för binimetinib har inte fastställts hos patienter med predisponerande faktorer för RVO såsom glaukom som inte är under kontroll, okulär hypertension, diabetes mellitus som inte är under kontroll eller anamnes på hyperviskositets- eller trombofilisyndrom. Binimetinib ska därför användas med försiktighet till dessa patienter.

Vid varje besök ska patienterna bedömas avseende symtom på nya eller förvärrade synrubbingar. Vid symtom på nya eller förvärrade synrubbingar, t.ex. minskat centralt synfält, dimsyn eller synförlust, rekommenderas omedelbar undersökning av oftalmolog.

Symtomatisk RPED kan hanteras genom tillfälligt behandlingsuppehåll, dosreduktion eller permanent utsättning av behandlingen (se tabell 1 avsnitt 4.2).

Vid RVO ska binimetinib sättas ut permanent (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Om patienten drabbas av uveit under behandlingen, se avsnitt 4.2 i produktresumén för enkorafenib för vägledning.

Förhöjt kreatinfosfokinas (CK) och rabdomyolys

Asymtomatisk CK-förhöjning kan ses hos patienter som behandlas med binimetinib (se avsnitt 4.8) och rabdomyolys har rapporterats i mindre vanliga fall. Särskild uppmärksamhet ska fästas vid patienter med neuromuskulära tillstånd associerade med CK-förhöjning och rabdomyolys.

CK- och kreatininnivåer ska kontrolleras varje månad under de första 6 månaderna och enligt klinisk indikation. Patienten ska informeras om att dricka tillräckligt mycket under behandlingen. Beroende på symtomens svårighetsgrad och CK-förhöjningens eller kreatininförhöjningens storlek, kan dosreduktion, behandlingsuppehåll eller permanent utsättning av binimetinib krävas (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Hypertoni

Hypertoni eller försämring av redan befintlig hypertoni kan uppkomma vid användning av binimetinib. Blodtrycket ska mätas vid baslinjen och övervakas under behandlingen, med lämpliga standardåtgärder för att hålla hypertonin under kontroll. Vid allvarlig hypertoni rekommenderas tillfälligt uppehåll i behandlingen med binimetinib tills hypertonin är under kontroll (se tabell 2 i avsnitt 4.2).

Venös tromboembolism (VTE)

VTE kan inträffa när binimetinib administreras (se avsnitt 4.8). Binimetinib ska användas med försiktighet till patienter som löper risk att få eller tidigare har haft VTE. Om patienten utvecklar VTE eller lungemboli under behandlingen ska detta hanteras genom behandlingsuppehåll, dosreduktion eller utsättning av behandlingen (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Pneumoni/interstitiell lungsjukdom (ILS)

Pneumoni/ILS kan inträffa vid behandling med binimetinib. Behandlingen med binimetinib ska avbrytas tillfälligt hos patienter med misstänkt pneumoni eller ILS, även vid nya eller progredierande lungsymtom eller vid kliniska fynd som hosta, dyspné, hypoxi, retikulära opaka områden eller

lunginfiltrat (se tabell 1 i avsnitt 4.2). Binimetinib ska sättas ut permanent hos patienter som diagnostiserats med behandlingsrelaterad pneumoni eller ILS.

Nya primära maligniteter

Nya primära maligniteter, kutana och icke-kutana, har observerats hos patienter som behandlas med BRAF-hämmare och kan utvecklas när binimetinib ges i kombination med enkorafenib (se avsnitt 4.8).

Kutana maligniteter

Kutana maligniteter som kutant skivepitelcarcinom och keratoakantom har observerats hos patienter som behandlas med binimetinib i kombination med enkorafenib.

Dermatologisk undersökning ska ske innan behandling med binimetinib i kombination med enkorafenib sätts in, varannan månad under behandlingstiden och i upp till 6 månader efter att kombinationsbehandlingen avslutats. Misstänkta hudlesionser ska hanteras genom hudexcision och dermatopatologisk undersökning. Patienterna ska instrueras att omedelbart informera sin läkare om nya hudlesionser uppkommer. Behandlingen med binimetinib och enkorafenib ska fortsätta utan dosförändring.

Icke-kutana maligniteter

Baserat på dess verkningsmekanism kan enkorafenib främja utveckling av maligniteter som är associerade med aktivering av RAS genom mutationer eller andra mekanismer. Patienter som får binimetinib i kombination med enkorafenib ska genomgå huvud- och halsundersökning, datortomografi av bröstorg/buk, undersökning av anal och bäckenorgan (för kvinnor) samt komplett blodcellsräkning innan behandlingen sätts in, under behandlingen och vid behandlingens slut efter kliniskt behov.

Det ska övervägas att sätta ut binimetinib och enkorafenib permanent hos patienter som utvecklar RAS-mutationspositiva icke-kutana maligniteter. Nyttan och risker ska övervägas noga innan binimetinib i kombination med enkorafenib administreras till patienter som har eller tidigare har haft cancer associerat med RAS-mutation.

Avvikande levervärden

Avvikande levervärden såsom förhöjning av ASAT och ALAT kan inträffa med binimetinib (se avsnitt 4.8). Levervärdena ska undersökas innan binimetinib och enkorafenib sätts in och minst varje månad under de första 6 månaderna, därefter enligt klinisk indikation. Avvikande levervärden ska hanteras genom behandlingsuppehåll, dosreduktion eller utsättning av behandlingen (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Metabolism i levern via glukuronidering är den viktigaste elimineringsvägen för binimetinib (se avsnitt 5.2). Eftersom enkorafenib inte rekommenderas till patienter med måttligt (Child-Pugh B) eller gravt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion rekommenderas inte administrering av binimetinib till dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Laktosintolerans

Mektovi innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på binimetinib

Binimetinib metaboliseras främst via UGT1A1-medierad glukuronidering. Omfattningen av läkemedelsinteraktioner medierade av UGT1A1 är sannolikt inte kliniskt relevant (se avsnitt 5.2), men

eftersom detta inte har utvärderat i någon formell klinisk studie ska UGT1A1-inducerare (såsom rifampicin och fenobarbital) och -hämmare (såsom indinavir, atazanavir och sorafenib) användas med försiktighet vid samtidig administrering.

Enkorafenib är en relativt potent reversibel hämmare av UGT1A1, men inga skillnader i binimetinibexponering har observerats kliniskt när binimetinib administreras samtidigt med enkorafenib (se avsnitt 5.2).

Inducerare av CYP1A2 enzymer (t.ex. karbamazepin och rifampicin) och inducerare av P-gp transportproteiner (t.ex. Johannesört eller fenytoin) kan minska binimetinibexponeringen, vilket kan resultera i minskad effektivitet.

Effekter av binimetinib på andra läkemedel

Binimetinib är en potentiell inducerare av CYP1A2, och försiktighet ska vidtas när det används tillsammans med känsliga substrat (t.ex. duloxetin eller teofyllin).

Binimetinib är en svag inhiberare av OAT3, och försiktighet ska vidtas när det används tillsammans med känsliga substrat (t.ex. pravastatin eller ciprofloxacin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen med binimetinib och i minst 1 månad efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data om användning av binimetinib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Binimetinib rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Om binimetinib används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandlingen med binimetinib, ska patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om binimetinib eller dess metabolit utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Mektovi efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om binimetinibs effekt på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Binimetinib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Synrubbningar har rapporterats hos patienter som behandlats med binimetinib i kliniska studier. Patienterna ska rekommenderas att inte köra bil eller använda maskiner om de får synrubbningar eller andra biverkningar som kan inverka på deras förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.2 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för binimetinib (45 mg oralt två gånger dagligen) i kombination med enkorafenib (450 mg oralt en gång dagligen) (här efter benämnt som Combo 450) har utvärderats hos 274 patienter med BRAF V600-muterat icke-resektabelt eller metastaserat melanom, baserat på två fas II-studier (CMEK162X2110 och CLGX818X2109) och en fas III-studie (CMEK162B2301, del 1) (här efter benämnt som den poolade Combo 450-populationen). Vid den rekommenderade dosen (n=274) till patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom var de vanligaste biverkningarna ($\geq 25\%$) hos patienter som behandlades med binimetinib administrerat tillsammans med enkorafenib trötthet, illamående, diarré, kräkningar, näthinneavlossning, buksmärtor, artralgi, förhöjt CK i blodet samt myalgi.

Säkerheten för enkorafenib (300 mg oralt en gång dagligen) i kombination med binimetinib (45 mg oralt två gånger dagligen) har utvärderats hos 257 patienter med BRAF V600-muterat icke-resektabelt eller metastaserat melanom (hädanefters benämnt Combo 300-populationen), baserat på fas III-studien (CMEK162B2301, del 2). De vanligaste biverkningarna ($\geq 25\%$) hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg administrerat tillsammans med binimetinib var trötthet, illamående och diarré.

Tabell över biverkningar

Biverkningar redovisas nedan per organsystem enligt MedDRA och följande frekvensindelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

Tabell 3: Biverkningar hos patienter som behandlats med binimetinib i kombination med enkorafenib med rekommenderad dos (n = 274)

Organsystem	Biverkning	Frekvens (alla grader)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	Kutan skivepitelcarcinom ^a	Vanliga
	Basalcellscarcinom [*]	Vanliga
	Hudpapillom [*]	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Mycket vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet ^b	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati [*]	Mycket vanliga
	Yrsel [*]	Mycket vanliga
	Huvudvärk [*]	Mycket vanliga
	Dysgeusi	Vanliga
	Ansiktspares ^c	Mindre vanliga
Ögon	Synnedstättning [*]	Mycket vanliga
	RPED [*]	Mycket vanliga
	Uveit [*]	Vanliga
Hjärtat	Vänsterkammardysfunktion ^d	Vanliga
Blodkärl	Blödning ^e	Mycket vanliga
	Hypertoni [*]	Mycket vanliga
	Venös tromboembolism ^f	Vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärtor [*]	Mycket vanliga
	Diarré [*]	Mycket vanliga
	Kräkningar [*]	Mycket vanliga
	Illamående	Mycket vanliga
	Förstoppning	Mycket vanliga
	Kolit ^g	Vanliga
	Pankreatit [*]	Mindre vanliga

Hud och subkutan vävnad	Hyperkeratos [*]	Mycket vanliga
	Utslag [*]	Mycket vanliga
	Torr hud [*]	Mycket vanliga
	Klåda [*]	Mycket vanliga
	Alopeci [*]	Mycket vanliga
	Ljuskänslighet [*]	Vanliga
	Acneiform dermatit [*]	Vanliga
	Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES)	Vanliga
	Erytem [*]	Vanliga
	Pannikulit [*]	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi [*]	Mycket vanliga
	Muskelsjukdomar/myalgi ^h	Mycket vanliga
	Ryggvärk	Mycket vanliga
	Värk i armar och ben	Mycket vanliga
	Rabdomyolys	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Njursvikt [*]	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia [*]	Mycket vanliga
	Perifert ödem ⁱ	Mycket vanliga
	Trötthet [*]	Mycket vanliga
Undersökningar	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet	Mycket vanliga
	Förhöjda transaminaser [*]	Mycket vanliga
	Förhöjt gammaglutamyltransferas [*]	Mycket vanliga
	Förhöjt blodkreatinin [*]	Vanliga
	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet	Vanliga
	Förhöjt amylas	Vanliga
	Förhöjt lipas	Vanliga

^{*}sammansatta termer som omfattar mer än en rekommenderad term

^aomfattar keratoakantom, skivepitelcarcinom, skivepitelcarcinom i läppen och skivepitelcarcinom i huden

^bomfattar angioödem, läkemedelsöverkänslighet, överkänslighet, allergisk vaskulit och nässelutslag

^comfattar sjukdomar i ansiktsnerverna, ansiktsparese

^domfattar vänsterkammardysfunktion, minskad ejektionsfraktion, hjärtsvikt och onormal ejektionsfraktion

^eomfattar blödning i olika kroppsdelar, bland annat cerebral blödning

^fomfattar lungemboli, djup ventrombos, embolism, tromboflebit, ytlig tromboflebit och trombos

^gomfattar kolit, ulcerös kolit, enterokolit och proktit

^homfattar myalgi, muskelsvaghet, muskelspasm, muskelskada, myopati, myositis

ⁱomfattar vätskeansamling, perifert ödem, lokalt ödem

När enkorafenib användes med dosen 300 mg en gång dagligen i kombination med binimetinib 45 mg två gånger dagligen (Combo 300) i studien CMEK162B2301- del 2, var frekvensen av följande biverkningar lägre än i den poolade Combo 450-populationen: anemi, perifer neuropati, blödning, hypertoni, klåda (vanliga) och kolit, förhöjda amylaser och förhöjda lipaser (mindre vanliga).

Beskrivning av valda biverkningar

Kutan skivepitelcarcinom

Kutan skivepitelcarcinom har rapporterats vid användning av binimetinib i kombination med enkorafenib. (Se avsnitt 4.8 i produktresumén för enkorafenib).

Ögonbiverkningar

I den poolade Combo 450 populationen rapporterades RPED hos 29,6 % (81/274) av patienterna. RPED var av grad 1 (asymtomatisk) hos 21,2 % (58/274) av patienterna, grad 2 hos 6,6 % (18/274) av patienterna och grad 3 hos 1,8 % (5/274) av patienterna. De flesta händelser rapporterades som retinopati, näthinneavlossning, subretinal vätska, makulaödem samt korioretinopati och ledde till behandlingsuppehåll eller dosjusteringar hos 4,7 % (13/274) av patienterna. Mediantiden till debut för den första RPED-händelsen (alla grader) var 1,5 månader (mellan 0,03 och 17,5 månader). Synnedsättning, bland annat dimsyn och försämrad synskärpa, inträffade hos 21,5% (59/274) av patienterna. Synnedsättningen var oftast reversibel.

Uveit rapporterades också när binimetinib användes i kombination med enkorafenib. (Se avsnitt 4.8 i produktresumén för enkorafenib).

I Combo 300-armen i studie CMEK162B2301-del 2 observerades RPED hos 12,5 % (32/257) av patienterna varav 0,4 % (1/257) av grad 4.

Vänsterkammardysfunktion

I den poolade Combo 450 populationen rapporterades LVD hos 8,4 % (23/274) av patienterna. Biverkningar av grad 3 inträffade hos 1,1 % (3/274) av patienterna. LVD ledde till behandlingsutsättning hos 0,4 % (1/274) av patienterna och ledde till behandlingsuppehåll eller dosreducering hos 6,6 % (18/274) av patienterna.

Hos patienter som utvecklade LVEF under 50 % var mediantiden till den första LVD-händelsen (oavsett grad) 4,4 månader (mellan 0,03 och 21,3 månader). Det genomsnittliga LVEF-värdet sjönk med 5,9 % i den poolade Combo 450 populationen, från i genomsnitt 63,9 % vid baslinjen till 58,1 %. LVD var oftast reversibel efter dosreducering eller behandlingsuppehåll.

Blödning

Blödningshändelser observerades hos 17,9 % (49/274) av patienterna i den poolade Combo 450 mg populationen. De flesta fallen var av grad 1 eller 2 (14,6 %) och 3,3 % av händelserna var av grad 3 eller 4. Endast ett fåtal patienter behövde göra uppehåll med behandlingen eller minska dosen (0,7 % eller 2/274). Blödningshändelser ledde till utsättning av behandlingen hos 1,1 % (3/274) av patienterna. De vanligaste blödningshändelserna var hematuri hos 3,3 % (9/274) av patienterna, rektalblödning hos 2,9 % (8/274) av patienterna och blödning i mag-tarmkanalen hos 2,9 % (8/274) av patienterna. En patient drabbades av fatalt blödande magsår med samtidig multiorgansvikt och avled. Cerebral blödning inträffade hos 1,5 % (4/274) av patienterna, med dödlig utgång hos 3 patienter. Samtliga dessa händelser inträffade hos patienter med nya eller progredierande hjärnmetastaser.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301-del 2, observerades blödningar hos 6,6 % (17/257) av patienterna och var av grad 3-4 hos 1,6 % (4/257) av patienterna.

Hypertoni

Nydebuterad hypertoni eller förvärrad befintlig hypertoni rapporterades hos 11,7 % (32/274) av patienterna som behandlades med Combo 450. Hypertonibiverkningar av grad 3 rapporterades hos 5,5 % (15/274) av patienterna, vari ingick hypertensiv kris (0,4 % (1/274)). Hypertoni ledde till behandlingsuppehåll eller dosjustering hos 2,9 % av patienterna. Hypertensiva biverkningar krävde ytterligare behandling hos 8,0 % (22/274) av patienterna.

Venös tromboembolism (VTE)

Bland patienterna som behandlades med Combo 450 inträffade VTE hos 4,7 % (13/274), däribland lungemboli hos 2,2 % (6/274) av patienterna. I den poolade Combo 450 mg populationen rapporterades VTE av grad 1 eller 2 hos 3,6 % (10/274) av patienterna och grad 3 eller 4 hos 1,1 % (3/274) av patienterna. VTE ledde till behandlingsuppehåll eller dosjustering hos 1,1 % (3/274) av patienterna och till ytterligare behandling hos 4,7 % (13/274).

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats när binimetinib användes i kombination med enkorafenib. (Se avsnitt 4.8 i produktresumén för enkorafenib).

Hudreaktioner

Hudreaktioner kan förekomma när binimetinib används i kombination med enkorafenib.

Utslag

I den poolade Combo 450 mg populationen förekom hudutslag hos 19,7 % (54/274) av patienterna. De flesta fallen var lindriga. Biverkningar av grad 3 eller 4 rapporterades hos 0,7 % (2/274) av patienterna. Utslag ledde till behandlingsutsättning hos 0,4 % (1/274) av patienterna och till behandlingsuppehåll eller dosjustering hos 1,1 % (3/274) av patienterna.

Acneiform dermatit

Acneiform dermatit rapporterades hos 4,4 % (12/274) av patienterna som behandlades med Combo 450, var av grad 1 och 2 och inga händelser ledde till behandlingsutsättning. Dosmodifiering rapporterades hos 0,7 % (2/274) av patienterna.

Palmar-plantar erytrodysestesi

PPES kan förekomma när binimetinib används i kombination med enkorafenib. (Se avsnitt 4.8 i produktresumén för enkorafenib).

Ljuskänslighet

I den poolade Combo 450 populationen observerades ljuskänslighet hos 4,0 % (11/274) av patienterna. De flesta händelserna var av grad 1-2, och grad 3 hos 0,4 % (1/274) av patienterna och ingen av händelserna ledde till behandlingsutsättning. Behandlingsuppehåll eller dosjustering rapporterades hos 0,4 % (1/274) av patienterna.

Ansiktspares

Ansiktspares rapporterades när binimetinib användes i kombination med enkorafenib (se avsnitt 4.8 i produktresumén för enkorafenib).

CK-förhöjning/rabdomyolys

I den poolade Combo 450 mg populationen rapporterades främst lindrig och asymtomatisk höjning av CK i blodet hos 27,0 % (74/274) av patienterna. Grad 3 eller 4 förekom hos 5,8 % (16/274). Mediantiden till den första händelsen var 2,7 månader (intervall: 0,5 till 17,5 månader).

Rabdomyolys rapporterades hos 0,4 % (1/274) av patienterna som behandlades med enkorafenib i kombination med binimetinib. Hos denna patient sågs rabdomyolys och samtidig symtomatisk CK-förhöjning av grad 4.

Njurdysfunktion

Förhöjt blodkreatininvärde och njursvikt inträffade när binimetinib användes i kombination med enkorafenib. (Se avsnitt 4.8 i produktresumén för enkorafenib).

Avvikande levervärden

Incidenserna för avvikande levervärden rapporterades i den poolade Combo 450 mg populationen redovisas nedan:

- Förhöjda transaminaser: 15,7 % (43/274) totalt – grad 3–4: 5,5 % (15/274)
- Förhöjt GGT: 14,6 % (40/274) totalt – grad 3–4: 8,4 % (23/274)

I Combo 300-armen i studie CMEK162B2301- del 2 var incidensen av avvikande levervärden som följer:

- Förhöjda transaminaser: 13,2 % (34/257) totalt – grad 3–4: 5,4 % (14/257)
- Förhöjt GGT: 14,0 % (36/257) totalt – grad 3–4: 4,7 % (12/257)

Magtarmkanalen

I den poolade Combo 450 populationen observerades diarré hos 38 % (104/274) av patienterna och var av grad 3 eller 4 hos 3,3 % (9/274) av patienterna. Diarré ledde till behandlingsutsättning hos 0,4 % av patienterna och till behandlingsuppehåll eller dosjustering hos 4,4 % av patienterna. Förstoppning drabbade 24,1 % (66/274) av patienterna och var av grad 1 eller 2. Buksmärtor rapporterades hos 27,4 % (75/274) av patienterna och var av grad 3 hos 2,2 % (6/274). Illamående inträffade hos 41,6 % (114/274) av patienterna och var av grad 3 eller 4 hos 2,6 % (7/274). Kräkningar inträffade hos 28,1 % (77/274) av patienterna och var av grad 3 eller 4 hos 2,2 % (6/274).

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301-del 2 observerades illamående hos 27,2 % (70/257) av patienterna och var av grad 3 hos 1,6 % (4/257) av patienterna. Kräkningar inträffade hos 15,2 % (39/257) av patienterna och var av grad 3 hos 0,4 % (1/257) av patienterna. Diarré inträffade hos 28,4 % (73/257) av patienterna och var av grad 3 hos 1,6 % (4/257) av patienterna.

Gastrointestinala störningar kunde oftast hanteras med rutinmässig behandling.

Anemi

I den poolade Combo 450 populationen rapporterades anemi hos 19,7 % (54/274) av patienterna. Av dessa hade 4,7 % (13/274) anemi av grad 3 eller 4. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Behandlingsuppehåll eller dosjustering behövdes hos 1,5 % (4/274) av patienterna.

I Combo 300-armen i studie CMEK162B2301-del 2 observerades anemi hos 9,7 % (25/257) av patienterna och var av grad 3–4 hos 2,7 % (7/257) av patienterna.

Huvudvärk

I den poolade Combo 450 populationen inträffade huvudvärk hos 21,5 % (59/274) av patienterna och var av grad 3 hos 1,5 % (4/274) av patienterna.

I Combo 300-armen i studie CMEK162B2301-del 2 rapporterades huvudvärk hos 12,1 % (31/257) av patienterna och var av grad 3 hos 0,4 % (1/257) av patienterna.

Trötthet

I den poolade Combo 450 populationen inträffade trötthet hos 43,8 % (120/274) av patienterna och var av grad 3 hos 2,9 % (8/274) av patienterna.

I Combo 300-armen i studie CMEK162B2301-del 2 observerades trötthet hos 33,5 % (86/257) av patienterna och var av grad 3–4 hos 1,6 % (4/257) av patienterna.

Särskilda populationer

Äldre

Av de patienter som behandlades med Combo 450 (n=274) var 194 patienter (70,8 %) under 65 år, 65 patienter (23,7 %) var 65–74 år och 15 patienter (5,5 %) var över 75 år. Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan äldre (≥ 65) och yngre patienter. Andelen patienter som upplevde biverkningar och allvarliga biverkningar var likvärdiga hos patienter < 65 år och de ≥ 65 år. De vanligaste biverkningarna som rapporterades med en högre frekvens hos patienter ≥ 65 år jämfört med patienter < 65 år inkluderade diarré, klåda, förhöjt GGT och förhöjning av alkaliskt fosfat i blodet. I den mindre gruppen av patienter ≥ 75 år (n=15), var patienterna mer benägna att uppleva allvarliga biverkningar och biverkningar som ledde till behandlingsutsättning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Den högsta dos binimetinib som undersökts som enda preparat i kliniska studier var 80 mg som gavs peroralt två gånger dagligen. Behandlingen var associerad med ögon- (korioretinopati) och hudbiverkningar (acneiform dermatit).

Det finns ingen specifik behandling av överdosering. Vid överdosering ska patienten ges stödjande behandling och bevakas på lämpligt sätt efter behov. Eftersom binimetinib är starkt bundet till plasmaproteiner har hemodialys sannolikt ingen effekt som behandling av en binimetiniböverdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE41

Verkningsmekanism

Binimetinib är en reversibel hämmare, icke-kompetitiv för ATP, som hämmar kinasaktiviteten hos mitogenaktiverat extracellulärt signalreglerat kinas 1 (MEK1) och MEK2. I cellfria system hämmar binimetinib MEK1 och MEK2 med halv maximal koncentration (IC₅₀) på 12–46 nM. MEK-proteiner är uppströmsregulatorer av den extracellulära signalrelaterade kinasvägen (ERK) som främjar cellproliferation. Vid melanom och andra cancertyper aktiveras denna signalväg ofta av muterade former av BRAF som aktiverar MEK. Binimetinib hämmar BRAF:s aktivering av MEK och MEK-kinasets aktivitet. Binimetinib hämmar tillväxten av BRAF V600-muterade melanomcellinjer och motverkar tumörtillväxt i djurmodeller med BRAF V600-muterat melanom.

Kombination med enkorafenib

Binimetinib och enkorafenib (en BRAF-hämmare, se avsnitt 5.1 i produktresumén för enkorafenib) hämmar båda MAPK-signalvägen vilket resulterar i bättre effekt mot tumörer. Däröver förhindrade kombinationen av enkorafenib och binimetinib resistensutveckling i BRAF V600-muterade humana melanom-xenograft *in vivo*.

Klinisk effekt och säkerhet

BRAF V600-muterat icke-resektabelt eller metastaserat melanom

Säkerheten och effekten av binimetinib i kombination med enkorafenib utvärderades i en 2-delars randomiserad (1:1:1), öppen, multicenterstudie i fas 3 med aktiv kontroll, hos patienter med icke-resektabelt eller metastaserat BRAF V600E- eller K-muterat melanom (studie CMEK161B2301), vilket detekterades med hjälp av BRAF-analys. Patienterna hade histologiskt bekräftad kutant eller okänt primärt melanom, dock exkluderades patienter med melanom i uvea eller slemhinnor. Patienterna tilläts ha fått tidigare adjuvant behandling och en tidigare immunterapiomgång för icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom Tidigare behandling med BRAF-/MEK-hämmare tilläts inte-

Studie CMEK162B2301, del 1

I del 1, randomiserades patienterna i studien till antingen binimetinib 45 mg peroralt två gånger dagligen plus enkorafenib 450 mg peroralt dagligen (Combo 450, n=192), enkorafenib 300 mg peroralt dagligen (här efter benämnt som Enco 300, n=194) eller vemurafenib 960 mg peroralt två gånger dagligen (härefter benämnt som Vem, n=191). Behandling pågick fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Randomiseringen stratifierades enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC)-stadier (IIIB, IIIC, IVM1a eller IVM1b, respektive IVM1c) och Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus (0 respektive 1) och tidigare immunterapi för icke-resektabel eller metastaserad sjukdom (ja eller nej).

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) för Combo 450 jämfört med vemurafenib enligt bedömning av en blindad, oberoende granskningskommitté (BIRC). Av proverna bedömd PFS var en understödande analys. Ett sekundärt effektmått var dessutom PFS för Combo 450 jämfört med Enco 300. Andra sekundära effekttjämförelser mellan Combo 450 och antingen vemurafenib eller Enco 300 utgjordes av total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR), responsens varaktighet (DoR) och sjukdomskontrollfrekvens (DVR), bedömt av BIRC och av proverna.

Patienternas medianålder var 56 år (intervall 20–89), 58 % var män, 90 % var kaukasier och 72 % hade ECOG-funktionsstatus 0 vid baslinjen. De flesta patienterna hade metastaserad sjukdom (95 %) och var i stadium IVM1c (64 %). 27 % av patienterna hade förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) vid baslinjen, 45 % hade ≥3 organ med tumörensengagemang vid baslinjen och 3,5 % hade

hjärnmetastaser. 27 patienter (5 %) hade tidigare behandlats med checkpoint-hämmare (anti-PD1/PDL1 eller ipilimumab) för icke-resektabel eller metastaserad sjukdom (8 patienter i Combo 450-armen (4 %), 7 patienter i vemurafenib-armen (4 %), 12 patienter i Enco 300-armen (6 %)), , inkluderat 22 patienter med metastaserad sjukdom (6 patienter i Combo 450-armen: 5 patienter i vemurafenib-armen: 11 patienter i Enco 300-armen) och 5 patienter med tidigare adjuvant behandling (2 patienter i Combo-450 armen: 2 patienter o vemurafenib-armen: 1 patient i Enco 300-armen).

Medianexponeringstiden var 11,7 månader för patienterna som behandlades med Combo 450, 7,1 månader för patienterna som fick enkorafenib 300 mg och 6,2 månader för patienterna som fick vemurafenib. Relativ dosintensitet (RDI) för Combo 450 var i median 99,6 % för binimetinib och 100 % för enkorafenib, median-RDI var 86,2 % för Enco 300 och 94,5 % för vemurafenib.

Del 1 av studie CMEK162B2301 påvisades en statistiskt signifikant förbättring av PFS hos patienterna som behandlades med Combo 450 jämfört med patienterna som behandlades med vemurafenib. Tabell 4 och figur 1 sammanfattar PFS-resultat och övriga effektresultat baserat på en central granskning av data utförd av en blindad oberoende röntgenkommitté.

Effektresultat baserade på prövarens bedömning stämde överens med den oberoende centrala bedömningen. Ej stratifierade subgruppsanalyser visade på punkttestimat till fördel för Combo 450, bland annat LDH vid baslinjen, ECOG-funktionsstatus och AJCC-stadium.

Tabell 4: Studie CMEK162B2301, del 1: Progressionsfri överlevnad och bekräftade resultat för total respons (oberoende central granskning)

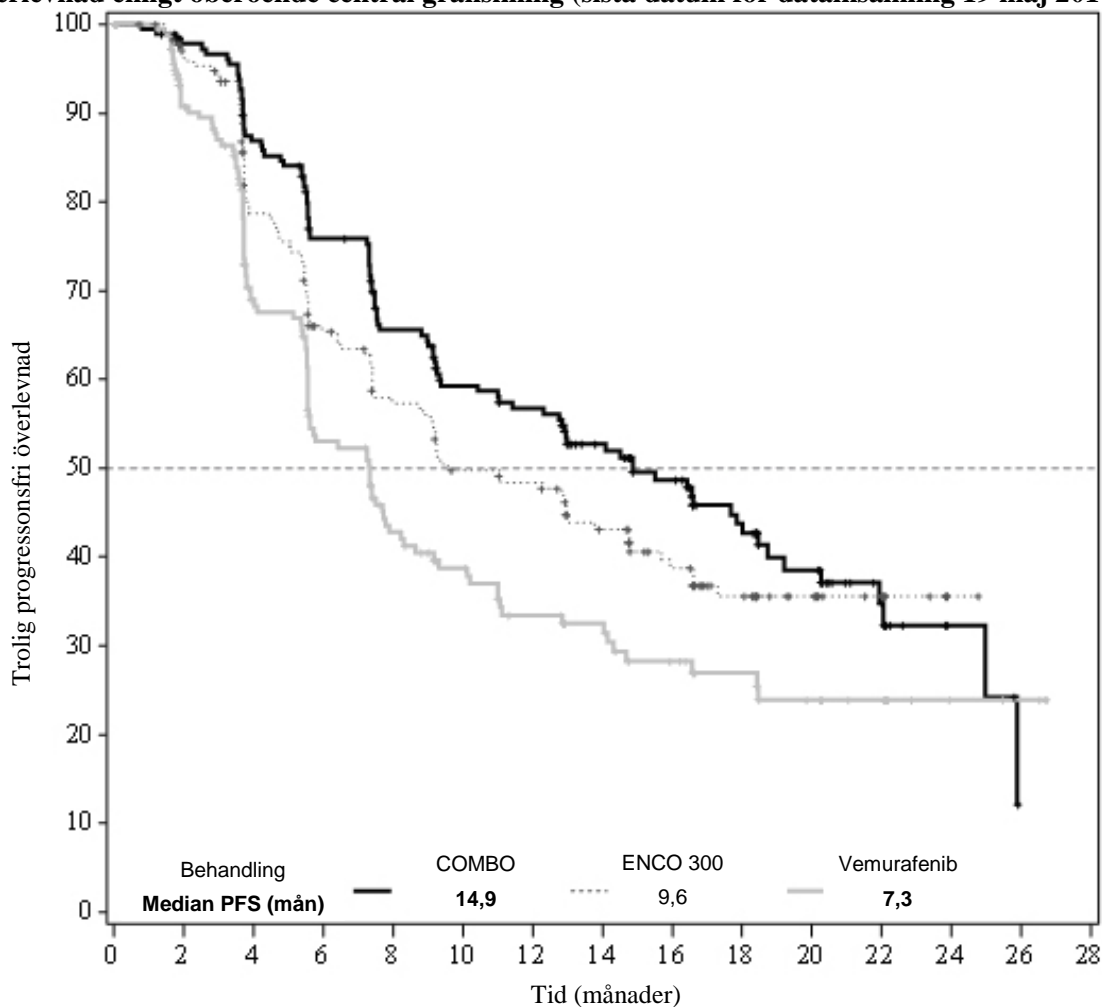
	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Sista datum för datainsamling: 19 maj 2016			
PFS (primär analys)			
Antal händelser (%)			
(progressiv sjukdom (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Median, månader (95 % CI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95 % CI) (vs. Vem) p-värde (stratifierat log- rank) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,001	0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95 % CI) (vs. Vem) Nominellt p-värde			
HR ^a (95 % CI) (vs Enco 300) p-värde (stratifierat log- rank) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Bekräftad total respons			
Total responsfrekvens, n (%)	121 (63,0)	98 (50,5)	77 (40,3)
(95 % CI)	(55,8; 69,9)	(43,3; 57,8)	(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 (%)	177 (92,2)	163 (84,0)	156 (81,7)
(95 % CI)	(87,4;95,6)	(78,1; 88,9)	(75,4;86,9)
Responsduration			
Median, månader (95 % CI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9; 16,9)
Uppdaterad analys, sista datum för datainsamling: 7 november 2017			
PFS			
Antal händelser (progressiv sjukdom) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Median, månader (95 % CI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (95 % CI) (vs Vem) Nominellt p-värde	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
HR ^a (95 % CI) (vs Vem) Nominellt p-värde		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95 % CI) (vs Enco 300) Nominellt p-värde	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

CI = konfidensintervall; CR = komplett respons; DCR = frekvens sjukdomskontroll (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gäller endast patienter utan mållesion som inte uppnådde CR eller har PD); HR = riskkvot; NE = kan ej beräknas; PFS = progressionsfri överlevnad; SD = stabil sjukdom, Vem = vemurafenib.

^aRiskkvot baserad på stratifierad Cox proportionell riskmodell

^bLog-rank p-värde (tvåsidigt)

Figur 1: Studie CMEK162B2301, del 1:Kaplan–Meier-diagram över progressionsfri överlevnad enligt oberoende central granskning (sista datum för datainsamling 19 maj 2016)



Patienter i riskzonen

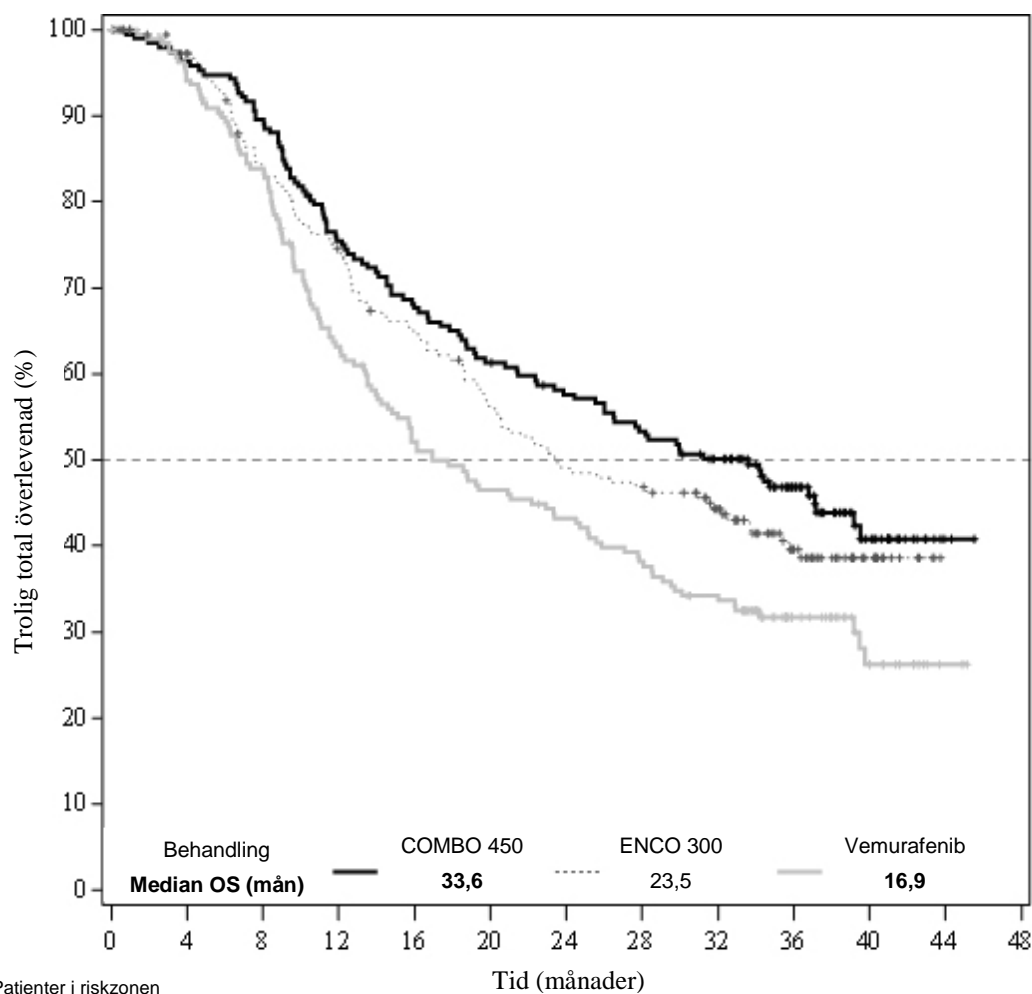
COMBO 450	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
ENCO 300	194	162	125	98	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
Vemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

En interim OS-analys av studie CMEK162B2301 del 1 (slutdatum 7 november 2017) visade en statistik signifikant förbättring i OS för Combo 450 jämfört med vemurafenib (se tabell 6 och figur 2). En ungefär lika stor andel av patienterna i varje behandlingsarm fick efterföljande behandling med checkpoint-hämmare, främst pembrolizumab, nivolumab och ipilimumab (34,4 % Combo 450-armen, 36,1 % enkorafenib-armen, 39,8 % vemurafenib-armen).

Tabell 5: Studie CMEK162B2301, del 1: Interimresultat för total överlevnad (slutdatum: 7 november 2017)

	Enkorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Enkorafenib N=194 (Enco 300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
OS			
Antal händelser (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Median, månader (95% CI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Överlevnad vid 12 månader (95 % CI)	75,5 % (68,8; 81,0)	74,6 % (67,6; 80,3)	63,1 % (55,7; 69,6)
Överlevnad vid 12 månader (95 % CI)	57,6 % (50,3; 64,3)	49,1 % (41,5; 56,2)	43,2 % (35,9; 50,2)
HR (95% CI) (vs Vem) p-värde (stratifierad log-rank)	0,61 (0,47; 0,79) <0.0001		
HR (95% CI) (vs Enco 300) p-värde (stratifierad log-rank)	0,81 (0,61;1,06) 0,061		

Figur 2 Studie CMEK162B2301, Part 1: Kaplan-Meier plot över interimresultat för total överlevnad (slutdatum: 7 November 2017)



	Patienter i riskzonen												
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
COMBO 450	92	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
ENCO 300	94	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	0
Vemurafenib	91	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

Livskvalitet (QoL) (slutdatum: 19 maj 2016)

Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M), livskvalitetsformuläret från European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) och EuroQoL-5 Dimension-5 Level-undersökning (EQ-5D-5L) användes för att utreda patientrapporterade resultat (PRO) på hälsorelaterad livskvalitet, funktionsförmåga, melanomsymtom och behandlingsrelaterade biverkningar. En definitiv 10-procentig försämring på FACT-M och EORTC QLQ-C30 inträffade signifikant senare hos patienter som behandlades med Combo 450 än övriga behandlingar. Mediantiden till definitiv 10 % försämring av FACT-M-poäng uppnåddes inte i Combo 450 armen och var 22,1 månader (95 % CI: 15,2, NE) i vemurafenib-armen med en HR för skillnaden på 0,46 (95 % CI: 0,29; 0,72). En analys av tiden till definitiv 10 % försämring av EORTC QLQ-C30-poäng gav liknande resultat.

Patienterna som fick Combo 450 rapporterade ingen förändring eller en lätt förbättring av genomsnittlig förändring från baslinjen för EQ-5D-5L-poäng vid alla besök, medan patienterna som fick vemurafenib eller enkorafenib rapporterade lägre poäng vid alla besök (med statistisk signifikanta skillnader). En utvärdering av poängförändringen över tid visade på samma tendens för EORTC QLQ-C30 och vid alla besök för FACT-M.

Studie CMEK162B2301, del 2:

Del 2 av studie CMEK162B2301 var utformad för att bedöma binimetinibs bidrag i kombinationen med enkorafenib och binimetinib.

PFS för oralt intag av enkorafenib 300 mg en gång dagligen i kombination med oralt intag av binimetinib 45 mg två gånger dagligen (Combo 300, n = 258) jämfördes med PFS för Enco 300 (n = 280, inkluderande 194 patienter från del 1 och 86 patienter från del 2). Inskrivning i del 2 började efter att alla patienter i del 1 randomiserats.

Vid slutdatum 9 november 2016 visade preliminära data ifrån del 2 att tillsatsen av binimetinib gav förbättrad median PFS med uppskattningsvis 12,9 månader (95 % CI: 10,1; 14,0) för Combo 300 jämfört med 9,2 månader (95 % CI: 7,4; 11,0) för Enco 300 (del 1 och 2) enligt oberoende central granskning (BIRC). Motsvarande resultat observerades vid prövarens bedömning.

Den bekräftade ORR enligt BIRC var 65,9 % (95 % CI: 59,8; 71,7) för Combo 300, och var 50,4 % (95 % CI: 44,3; 56,4) för Enco 300. Median DOR för bekräftad respons enligt BIRC var 12,7 månader [95 % CI: 9,3; 15,1] för Combo 300 och 12,9 månader [95 % CI: 8,9; 15,5] för Enco 300. Mediantiden för behandling var längre för Combo 300 än Enco 300, 52,1 veckor vs 31,5 veckor.

Kardiell elektrofysiologi

I säkerhetsanalysen av poolade studier av enkorafenib 450 mg en gång dagligen i kombination med 45 mg binimetinib två gånger dagligen (Combo 450) var incidensen av nya fall av QTc-förlängning >500 ms. 0,7 % (2/268) i gruppen som fick enkorafenib 450 mg plus binimetinib, medan den var 2,5 % (5/203) i gruppen som fick enbart enkorafenib. QTc-förlängning med > 60 ms jämfört med värdena före behandling observerades hos 4,9 % (13/268) av patienterna i enkorafenib plus binimetinib-gruppen, samt hos 3,4 % (7/204) av patienterna i gruppen som enbart fick enkorafenib (se avsnitt 5.1 i produktresumén för enkorafenib).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för binimetinib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för melanom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för binimetinib har studerats hos friska försökspersoner och hos patienter med solida tumörer och avancerat och icke-resektabelt eller metastaserande kutant melanom. Efter upprepad dosering två gånger dagligen tillsammans med enkorafenib uppnåddes steady-state för binimetinib inom 15 dagar utan större ackumulering. Genomsnittligt (CV %) $C_{max,ss}$ var 654 ng/ml

(34,7 %) och genomsnittlig AUC_{ss} var 2,35 ug.h/ml (28,0 %) i kombination med enkorafenib beräknat utifrån population-PK-modellering.

Binimetinib har en ungefär doslinjär farmakokinetik.

Absorption

Efter peroral administrering absorberas binimetinib snabbt med median T_{max} på 1,5 timmar. Efter en peroral engångsdos om 45 mg [¹⁴C]-märkt binimetinib till friska försökspersoner absorberades minst 50 % av binimetinibdosen. Administrering av 45 mg binimetinib som engångsdos tillsammans med en fett -och kaloririk måltid minskade den maximala binimetinibkoncentrationen (C_{max}) med 17 % medan arean under kurvan för koncentration-tid (AUC) var oförändrad. En studie av läkemedelsinteraktioner hos friska försökspersoner visade att exponeringen för binimetinib inte förändras vid närvaro av ett läkemedel som förändrar gastriskt pH (rabeprazol).

Distribution

Binimetinib är bundet till humana plasmaproteiner till 97,2 % *in vitro*. Distributionen av binimetinib är större i plasma än i blod. Hos människa är kvoten blod:plasma 0,718. Efter en peroral engångsdos om 45 mg [¹⁴C]-märkt binimetinib till friska försökspersoner var den skenbara distributionsvolymen (V_z/F) för binimetinib 374 liter.

Metabolism

Efter en peroral engångsdos om 45 mg [¹⁴C]-märkt binimetinib till friska försökspersoner var de viktigaste nedbrytningsvägarna för binimetinib observerade hos människa glukoronidering, N-dealkylering, amidhydrolys samt förlust av etandiol från sidokedjan. Direkt glukoronidering beräknades som mest bidra till clearance av binimetinib med 61,2 %. Efter en peroral engångsdos om 45 mg [¹⁴C]-märkt binimetinib till friska försökspersoner kunde cirka 60 % av AUC för cirkulerande radioaktivitet i plasma tillskrivas binimetinib. *In vitro* katalyserar CYP1A2 och CYP2C19 bildandet av den aktiva metaboliten, som utgör mindre än 20 % av den kliniska binimetinibexponeringen.

Eliminering

Efter en peroral engångsdos om 45 mg [¹⁴C]-märkt binimetinib till friska försökspersoner eliminerades i genomsnitt 62,3 % av radioaktiviteten i feces och 31,4% i urinen. I urinen utsöndrades 6,5 % av radioaktiviteten som binimetinib. Genomsnittlig (CV %) skenbar clearance (CL/F) för binimetinib var 28,2 l/timme (17,5 %). Medianvärdet (intervall) för terminal halveringstid för binimetinib (T_{1/2}) var 8,66 timmar (8,10–13,6 timmar).

Läkemedelsinteraktioner

Effekten av UGT1A1-inducerare eller -hämmare på binimetinib

Binimetinib metaboliseras främst via UGT1A1-medierad glukoronidering. I kliniska underanalyser sågs emellertid inget uppenbart samband mellan binimetinibexponering och UGT1A1-mutationsstatus. Vid simuleringar för att undersöka effekten av 400 mg atazanavir (UGT1A1-hämmare) på exponeringen för 45 mg binimetinib sågs samma binimetinib C_{max} såväl med som utan atazanavir. Omfattningen av läkemedelsinteraktioner medierade av UGT1A1 är därför minimal och sannolikt utan klinisk relevans. Eftersom detta inte har undersökts i någon formell klinisk studie ska UGT1A1-inducerare och -hämmare administreras med försiktighet.

Effekten av CYP-enzymerna på binimetinib

In vitro katalyserar CYP1A2 och CYP2C19 bildandet av den aktiva metaboliten, AR00426032 (M3), genom oxidativ N-demetylering.

Effekten av binimetinib på CYP-substrat

Binimetinib är en svag och reversibel hämmare av CYP1A2 och CYP2C9.

Effekten av transportproteiner på binimetinib

In vitro-experiment visar att binimetinib är substrat till P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Hämmning av P-gp eller BCRP leder sannolikt inte till någon ökning av binimetinibkoncentrationen av klinisk vikt, eftersom binimetinib uppvisar måttlig till hög passiv permeabilitet.

Effekten av binimetinib på transportproteiner

Binimetinib är en svag inhiberare av OAT3. Inga läkemedelsinteraktioner av klinisk signifikans förväntas mellan binimetinib och andra transportproteiner.

Binimetinib metaboliseras av UGTs och CYP1A2 och är ett substrat för Pgp. Specifika inducerare av dessa enzym har inte studerats och kan resultera i förlust av effekt.

Särskilda populationer

Ålder, kroppsvikt

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys är ålder eller kroppsvikt inte av någon klinisk betydelse för den systemiska exponeringen för binimetinib.

Kön

Baserat på en populationsfarmakokinetisk (PK) analys är PK för binimetinib liknande hos och kvinnor.

Etnicitet

Data är otillräckliga för utvärdering av eventuella skillnader i binimetinibexponeringen till följd av etnicitet.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom binimetinib främst metaboliseras och elimineras via levern kan binimetinibexponeringen vara högre hos patienter med måttlig till grav leverfunktionsnedsättning. Resultat från en dedikerad klinisk prövning av enbart binimetinib visar på i stort sett samma exponering hos försöksdeltagare med lätt nedsättning (Child–Pugh klass A) och deltagare med normal leverfunktion. En fördubbling av den totala binimetinibexponeringen (AUC) observerades hos patienter med måttligt (Child–Pugh klass B) och gravt (Child–Pugh klass C) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Denna ökning blir i stället trefaldig vid både måttlig och grav leverfunktionsnedsättning med avseende på exponering för obundet binimetinib (se avsnitt 4.2).

Gilberts syndrom

Binimetinib har inte undersökts hos patienter med Gilberts sjukdom. Eftersom den huvudsakliga nedbrytningsvägen för binimetinib är glukoronidering, ska behandlingsbeslutet fattas av behandlande läkare med hänsyn till den individuella nyttan och risken med behandlingen.

Nedsatt njurfunktion

Binimetinib genomgår minimal eliminering via njurarna. Resultaten från en dedikerad klinisk studie visade att patienter med grav njurfunktionsnedsättning ($eGFR \leq 29$ ml/min/1,73 m²) fick 29 % högre exponering (AUC_{inf}), 21 % högre C_{max}, och 22 % lägre CL/F jämfört med matchade friska försöksdeltagare. Dessa skillnader låg inom det variationsområde som observerats för dessa parametrar i båda kohorterna i studien (25 %–49 %) och det variationsområde som tidigare observerats i kliniska studier på patienter, varför dessa skillnader sannolik inte är kliniskt relevanta.

Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för binimetinib i kombination med enkorafenib har inte undersökts kliniskt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Upprepad peroral administrering av binimetinib till råttor i upp till 6 månader var associerad med mineralisering av mjukvävnader, lesioner i magsäcksslemhinnan samt reversibla, minimala till lätta kliniskt patologiska förändringar vid en exponering som var 7 till 12,5 gånger högre än hos människa.

I en studie av gastrisk irritation hos råtta observerades högre incidens av ytliga slemhinnelesioner och blödande sår. Hos cynomolgusapor var peroral administrering av binimetinib associerad med gastrointestinal intolerans, måttliga kliniskt patologiska förändringar, benmärgshypercellularitet och mikroskopisk gastrointestinal inflammation, reversibla vid de lägsta doserna vilka låg under den terapeutiska exponeringen hos människa.

Den karcinogena potentialen hos binimetinib undersöktes inte. Standardmässiga gentoxicitetsstudier av binimetinib var negativa.

Potentiella embryofetala effekter av binimetinib undersöktes hos råtta och kanin. Hos råtta sågs lägre viktökning under dräktigheten och lägre fostervikt samt färre ossifierade sternbrae hos fostren. Inga effekter noterades vid 14 gånger den terapeutiska exponeringen för människa.

Hos kanin sågs mortalitet, fysiska tecken på toxicitet hos moderdjuret, lägre vikt under dräktigheten och missfall. Antalet livskraftiga foster och fostrens kroppsvikt minskade och postimplantationsförluster och resorptioner ökade. Fler kullar med kammarseptumdefekter hos fostren och förändrade lungartärer observerades vid de högsta doserna. Inga effekter noterades vid 3 gånger den terapeutiska exponeringen hos människa.

Inga fertilitetsstudier har utförts med binimetinib. Studierna med upprepad dosering gav inte upphov till några farhågor avseende fertiliteten med anledning av de patologiska undersökningarna av reproduktionsorganen hos råttor och apor.

Binimetinib har fototoxisk potential *in vitro*.

En minimal risk för fotosensibilisering påvisades *in vivo* vid en peroral dos som gav 3,8 gånger högre exponering än den som uppnås med rekommenderade doser till människa. Dessa data tyder på att det finns en minimal risk för fototoxicitet när binimetinib ges i terapeutiska doser till patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin(E460i)

Kolloidal kiseldioxid, vattenfri (E551)

Kroskarmellosnatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)

Makrogol 3350 (E1521)

Titandioxid (E171)

Talk (E533b)

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Al-blistert innehållande 12 tabletter. Varje förpackning innehåller antingen 84 tabletter eller 168 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 september 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

Den tryckta bipacksedeln för läkemedlet måste ange namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den aktuella tillverkningsatsen.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Mektovi 15 mg filmdragerade tabletter
binimetinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg binimetinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Tabletterna innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

84 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

mektovi

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mektovi 15 mg tabletter
binimetinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pierre Fabre Médicament

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Mektovi 15 mg filmdragerade tabletter binimetinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Mektovi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Mektovi
3. Hur du tar Mektovi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Mektovi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Mektovi är och vad det används för

Mektovi är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen binimetinib. Det används till vuxna i kombination med ett annat läkemedel som innehåller enkorafenib för behandling av en typ av hudcancer som kallas melanom när det har

- en specifik förändring (mutation) i en gen ansvarig för att producera ett protein kallat BRAF, och
- spridit sig till andra delar av kroppen, eller inte kan avlägsnas genom operation.

Mutationer i BRAF-genen kan ge upphov till proteiner som får melanomet att växa. Mektovi riktar sig mot ett annat protein, "MEK", som stimulerar cancercellernas tillväxt. När Mektovi används i kombination med enkorafenib (som riktar sig mot det förändrade "BRAF"-proteinet), gör kombinationen att cancerens tillväxt saktas ner, eller stoppas helt.

2. Vad du behöver veta innan du tar Mektovi

Innan behandlingen inleds kommer läkaren att kontrollera om du har en mutation i BRAF-genen.

Eftersom Mektovi ska användas i kombination med enkorafenib bör du läsa både bipacksedeln till enkorafenib och den här bipacksedeln noga.

Ta inte Mektovi

- om du är allergisk mot binimetinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Mektovi och berätta om alla dina medicinska problem, speciellt om du har något av följande :

- hjärtproblem
- blödningsproblem eller om du tar något läkemedel som kan orsaka blödningar
- ögonproblem, som t.ex. glaukom (grön starr) eller förhöjt tryck i ögat
- muskelproblem
- högt blodtryck
- blodproppar
- problem med lungorna eller andningen
- leverproblem.

Tala om för läkaren om du någonsin tidigare har haft en blodpropp i den ven som för blod bort från ögat (retinalvensokklusion), eftersom Mektovi inte rekommenderas i sådana fall.

Tala om för läkaren om du har haft någon annan typ av cancer än melanom, eftersom binimetinib som tas tillsammans med enkorafenib kan förvärra vissa typer av cancer.

Tala omedelbar om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av följande när du tar detta läkemedel:

- Hjärtproblem: Mektovi kan göra att ditt hjärta fungerar sämre eller förvärra redan befintliga hjärtproblem. Läkaren kommer att kontrollera att ditt hjärta fungerar som det ska före och under behandlingen med detta läkemedel. Tala genast med din läkare om du upplever några symptom på hjärtproblem såsom att du känner dig yr, trött eller svimfärdig, om du är andfådd, om du känner att ditt hjärta bultar, rusar eller slår oregelbundet, eller om dina ben svullnar.
- Blödningsproblem: Mektovi kan orsaka allvarliga blödningsproblem. Tala omedelbart om för läkaren om du upplever några symptom på blödningsproblem såsom att du hostar upp blod, har blodproppar, kräks blod eller något som liknar kaffesump, röd eller svart avföring som ser ut som tjära, blod i urinen, buksmärter eller ovanlig vaginalblödning. Tala också om för din läkare om du har huvudvärk, känner dig yr eller känner dig svag.
- Ögonproblem: Mektovi kan orsaka allvarliga ögonproblem. Tala omedelbart med din läkare om du får dimsyn, synförlust eller andra synförändringar (t.ex. färgade prickar i synfältet) eller halo (suddig kontur runt föremål). Läkaren kommer att undersöka dina ögon för eventuella problem med synen när du tar Mektovi.
- Muskelproblem: Mektovi kan orsaka muskelnedbrytning (rabdomyolys). Läkaren kommer att ta blodprover för att kontrollera eventuella muskelproblem före och under behandlingen. Som en försiktighetsåtgärd bör du dricka rikligt med vätska under behandlingen. Tala omedelbart om för din läkare om du får muskelsmärta, kramper, stelhet, krampanfall eller mörk urin.
- Högt blodtryck: Mektovi kan öka blodtrycket. Din läkare eller sjuksköterska kommer kontrollera ditt blodtryck före och under behandlingen med Mektovi. Tala omedelbart om för din läkare om du får svår huvudvärk, känner dig yr eller vimmelkantig eller om ditt blodtryck är mycket högre än vanligt när det mäts med en blodtrycksmätare hemma.
- Blodproppar: Mektovi kan orsaka blodproppar i armar eller ben och om en propp tar sig vidare till lungorna kan det vara livshotande. Tala omedelbart om för din läkare om du får bröstsmärter, plötslig andfåddhet, svårigheter att andas, smärta i dina ben med eller utan svullnad, svullna armar och ben eller om en arm eller ett ben blir kallt och blekt. Vid behov kan läkaren göra ett uppehåll med din behandling eller avbryta den helt.
- Problem med lungorna eller andningen: Detta läkemedel kan orsaka problem med lungorna eller andningen såsom inflammation i lungorna (lunginflammation eller interstitiell

lungsjukdom). Tecken och symtom på detta kan vara: hosta, andfåddhet eller trötthet. Vid behov kan läkaren göra ett uppehåll med din behandling eller avbryta den helt.

- **Hudförändringar:** Mektovi kan, när det tas tillsammans med enkorafenib, orsaka andra typer av hudcancer såsom skivepitelcarcinom i huden. Läkaren kommer undersöka din hud före start av behandling, varannan månad under behandlingen och i upp till 6 månader efter att du slutat med dessa läkemedel, för att se att du inte fått någon ny hudcancer. Tala omedelbart om för läkaren om du upptäcker några hudförändringar under eller efter behandlingen såsom: en ny vårta, ett sår eller en rödaktig knuta som blöder eller inte läker eller om du har ett födelsemärke som växer eller ändrar färg. Läkaren behöver dessutom undersöka dig för skivepitelcarcinom på ditt huvud, hals, mun och lymfkörtlar och du kommer att undersökas med datortomografi med jämna mellanrum. Detta är en försiktighetsåtgärd i händelse av att skivepitelcarcinom skulle utvecklas inuti din kropp. Undersökning av könsorganen (för kvinnor) och analområdet rekommenderas också före start av behandling och när den avslutas.
- **Leverproblem:** Mektovi kan orsaka onormala blodprov relaterade till hur din lever fungerar (ökade halter av leverenzym). Läkaren kommer att ta blodprover för att kontrollera din lever före och under behandlingen.

Barn och ungdomar

Mektovi rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år. Detta läkemedel har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Mektovi

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka hur Mektovi fungerar eller öka sannolikheten för biverkningar. Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren om du tar något läkemedel i den här listan eller något annat läkemedel:

- Vissa läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner t.ex. rifampicin, ciprofloxacin
- Vissa läkemedel som normalt används för att behandla epilepsi t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
- Vissa läkemedel som används för att behandla hiv t.ex. indinavir, atazanavir
- Ett läkemedel som används för att behandla cancer, sorafenib
- (Traditionella) växtbaserade läkemedel mot nedstämdhet: Johannesört
- Läkemedel som används för att behandla depression t.ex. duloxetin
- Läkemedel som normalt används för att behandla högt kolesterol (t.ex. pravastatin)
- Ett läkemedel som används för att behandla andningsproblem, teofyllin.

Graviditet och amning

Graviditet

Mektovi rekommenderas inte under graviditet. Det kan orsaka kvarstående skador eller missbildningar hos fostret.

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du använda ett tillförlitligt preventivmedel medan du tar Mektovi, och du måste fortsätta använda tillförlitliga preventivmedel i minst en månad efter den sista dosen. Kontakta din läkare omedelbart om du blir gravid medan du tar Mektovi.

Amning

Mektovi rekommenderas inte under amning. Det är okänt om Mektovi utsöndras i bröstmjölk. Om du ammar eller planerar att amma, rådfråga din läkare innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Mektovi kan påverka din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Undvik att köra något fordon eller använda maskiner om du får problem med synen eller några andra biverkningar som kan påverka din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner när du tar Mektovi. Tala med din läkare om du är osäker på om du kan köra.

Mektovi innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter bör du prata med läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Mektovi

Hur mycket du ska ta

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dosen Mektovi är 45 mg (3 tabletter om 15 mg) taget två gånger dagligen med cirka 12 timmars mellanrum (motsvarande en daglig dos om 90 mg). Du kommer också få behandling med ett annat läkemedel, enkorafenib.

Om du får allvarliga biverkningar (t.ex. problem med hjärta, ögonen eller huden) kan läkaren sänka dosen, göra ett uppehåll med behandlingen eller avbryta den helt.

Hur du tar Mektovi

Svälj tabletterna hela med vatten. Mektovi kan tas med mat eller mellan måltiderna.

Om du kräks

Om du kräks efter att ha tagit Mektovi ska du inte ta en extra dos. Ta nästa dos vid vanlig tid.

Om du har tagit för stor mängd av Mektovi

Om du har tagit för många tabletter, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska omedelbart. Om möjligt, visa dem denna bipacksedel och tablettförpackningen.

Om du har glömt att ta Mektovi

Om du har glömt en dos Mektovi ska du ta den så fort du kommer ihåg det. Om den missade dosen skulle ha tagits för mer än 6 timmar sedan ska du dock hoppa över den dosen och ta nästa dos vid vanlig tid. Fortsätt sedan ta dina tabletter som vanligt.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Om du slutar att ta Mektovi

Det är viktigt att du tar Mektovi så länge som läkaren har ordinerat. Sluta inte ta detta läkemedel om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Mektovi kan orsaka allvarliga biverkningar. Tala omedelbart om för läkare om du får någon av följande allvarliga biverkningar, antingen för första gången eller om de förvärras (se även avsnitt 2).

Hjärtproblem: Mektovi kan påverka hur väl ditt hjärta fungerar (minska vänsterkammarens ejectionsfraktion). Tecken och symtom på detta kan vara:

- yrsel, trötthet eller ostadighetskänsla
- andfåddhet
- hårda, snabba eller oregelbundna hjärtslag
- svullna ben.

Högt blodtryck: Mektovi kan öka blodtrycket. Tala omedelbart om för läkaren om du får svår huvudvärk, känner dig yr eller vimmelkantig, eller om ditt blodtryck är mycket högre än vanligt när det mäts med en blodtrycksmätare hemma.

Blodproppar: Mektovi kan orsaka blodproppar (venös tromboembolism och lungemboli). Tecken och symtom kan vara:

- bröstsmärtor
- plötslig andfåddhet eller svårt att andas
- smärtor i benen med eller utan svullnad
- svullna armar och ben
- en arm eller ett ben blir kallt och blekt.

Ögonproblem: Mektovi kan orsaka vätskeläckage under ögats näthinna som leder till att olika skikt i ögat lossnar (näthinneavlossning), vilket kan leda till:

- dimsyn, synförlust, eller andra synförändringar (t.ex. färgade prickar i synfältet)
- halo (suddig kontur runt föremål)
- smärta i ögat, svullnad eller rodnad.

Muskelproblem: Mektovi kan orsaka muskelnedbrytning (rabdomyolys), som kan leda till njursvikt och kan vara livshotande. Tecken och symtom kan vara:

- muskelsmärter, kramper, stelhet eller spasmer
- mörkfärgad urin.

Blödningsproblem: Mektovi kan orsaka allvarliga blödningsproblem. Tala omedelbart om för läkaren om du får en ovanlig blödning eller tecken på blödning, till exempel:

- huvudvärk, yrsel eller svaghet
- du hostar upp blod eller koagulerat blod
- du kräks blod eller något som liknar kaffesump
- röd eller svart avföring som ser ut som tjära
- blod i urinen
- buksmärter
- ovanlig blödning från vagina

Andra typer av hudcancer: När Mektovi tas tillsammans med enkorafenib kan det hända att patienten utvecklar olika typer av hudcancer, till exempel skivepitelcarcinom i huden. Dessa typer av hudcancer (se även avsnitt 2) är oftast begränsade till ett litet område och kan avlägsnas genom operation. Behandlingen med Mektovi (och enkorafenib) kan fortsätta utan avbrott.

Andra biverkningar när Mektovi och enkorafenib tas tillsammans:

Förutom de allvarliga biverkningarna som nämnts ovan kan personer som tar Mektovi och enkorafenib tillsammans även få följande biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- problem med nerverna som kan leda till smärter, nedsatt känsel eller stickningar i händer och fötter
- huvudvärk
- yrsel
- blödning på olika ställen i kroppen

- problem med din syn (synnedsättning)
- magsmärtor
- diarré
- kräkningar
- illamående
- förstoppning
- klåda
- torr hud
- håravfall eller tunnare hår (alopeci)
- olika typer av hudutslag
- förtjockning av hudens yttre skikt
- ledvärk (artragi)
- muskelsmärtor, svaghet eller spasmer
- ryggvärk
- värk i extremiteter
- feber
- svullna händer eller fötter (perifert ödem), lokala svullnader
- trötthet
- onormalt resultat på blodprover för leverfunktionen
- onormalt resultat på prover som mäter kreatinkinas i blodet, som tyder på skada på hjärtat och muskulaturen.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- vissa typer av hudtumörer såsom hudpapillom och basalcellscarcinom
- allergisk reaktion som kan innefatta svullnad i ansiktet och andningssvårigheter
- förändrad smakkänsla
- inflammation i ögat (uveit)
- inflammation i tjocktarmen (kolit)
- rodnad eller sprucken hud
- inflammation i fettlagret under huden, symtom kan vara ömmande knutor i huden
- hudutslag med platta missfärgade områden eller upphöjda knutor som påminner om akne (acneiform dermatit)
- rodnad, flagande hud eller blåsor på händer och fötter (palmar-plantar erytrodysestesi eller hand-fot-syndrom)
- njursvikt
- onormalt testresultat på njurprover (förhöjt kreatinin)
- onormalt testresultat på blodprover för leverfunktionen (alkaliskt fosfat)
- onormalt resultat på blodprover för bukspottkörtelsfunktionen (amylas, lipas)
- ökad hudkänslighet mot solljus

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- svaghet och förlamning av ansiktsmuskler
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) som orsakar svåra buksmärtor.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Mektovi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är binimetinib. En filmdragerad tablett innehåller 15 mg binimetinib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa (E460i), kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551), kroskarmellosnatrium (E468) och magnesiumstearat (E470b). Se avsnitt 2 ”Mektovi innehåller laktos”.
 - Filmdragering: polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), titandioxid (E171), talk (E533b), gul järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Mektovi filmdragerade tabletter är gula till mörkt gula, bikonvexa, ovala och filmdragerade tabletter utan skåra, med ”A” inpräglad på ena sidan och ”15” på den andra.

Mektovi finns i förpackning om 84 tabletter (7 blister med 12 tabletter i varje) eller 168 tabletter (14 blister med 12 tabletter i varje).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Eller

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>.