

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mektovi 15 mg filmom obložene tablete

Mektovi 45 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mektovi 15 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg binimetiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 133,5 mg laktoze hidrata.

Mektovi 45 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg binimetiniba.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 234,9 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Mektovi 15 mg filmom obložene tablete

Žuta do tamno žuta, bez ureza, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta dužine približno 12 mm i širine približno 5 mm, s oznakom „A” utisnutom s jedne strane tablete i „15” s druge strane.

Mektovi 45 mg filmom obložene tablete

Bijela do bjelkasta, bez ureza, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta dužine približno 15 mm i širine približno 6 mm, s oznakom „45” utisnutom s jedne strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Melanom

Binimetinib u kombinaciji s enkorafenibom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s mutacijom BRAF V600.

Rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Binimetinib u kombinaciji s enkorafenibom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica s mutacijom BRAF V600E.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje binimetinibom u kombinaciji s enkorafenibom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Testiranje na BRAF mutaciju

Prije primjene binimetiniba u kombinaciji s enkorafenibom bolesnici moraju imati potvrđenu mutaciju BRAF V600E utvrđenu *in-vitro* dijagnostičkim (IVD) medicinskim proizvodom s oznakom CE s odgovarajućom namjenom. Ako nije dostupan IVD s oznakom CE, potrebno je upotrijebiti zamjenski validirani test. Djelotvornost i sigurnost primjene binimetiniba u kombinaciji s enkorafenibom su utvrđene samo u bolesnika koji imaju melanom s izraženim mutacijama BRAF V600E i V600K ili NSCLC s izraženom mutacijom BRAF V600E. Binimetinib u kombinaciji s enkorafenibom ne smije se upotrebljavati u bolesnika s malignim melanomom s divljim tipom BRAF gena ili NSCLC-om s divljim tipom BRAF gena.

Doziranje

Preporučena doza binimetiniba je 45 mg (tri tablete od 15 mg ili jedna tableta od 45 mg) dvaput na dan, približno svakih 12 sati (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 90 mg).

Prilagodba doze

Zbog zbrinjavanja nuspojava će možda biti potrebno smanjiti dozu, privremeno prekinuti liječenje ili trajno obustaviti liječenje (vidjeti u nastavku Tablicu 1 i Tablicu 2).

Za bolesnike koji primaju 45 mg binimetiniba dvaput na dan: preporučena smanjena doza binimetiniba je 30 mg dvaput na dan. Ne preporučuje se smanjivanje doze ispod 30 mg dvaput na dan. Liječenje se mora prekinuti ako bolesnik ne može tolerirati 30 mg peroralno dvaput na dan.

Ako je nuspojava koja je dovela do smanjenja doze uspješno zbrinuta, može se razmotriti povećanje doze ponovno na 45 mg dvaput na dan. Ne preporučuje se povećanje doze na 45 mg dvaput na dan ako je doza smanjena uslijed disfunkcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular dysfunction*, LVD) ili bilo koje toksičnosti stupnja 4.

Preporuke za prilagodbu doze u slučaju nuspojava navedene su u Tablicama 1 i 2.

Ako se pojave toksičnosti povezane s liječenjem kada se binimetinib primjenjuje u kombinaciji s enkorafenibom, u obje je terapije istovremeno potrebno smanjiti dozu, privremeno ih prekinuti ili trajno obustaviti. Iznimke u kojima su smanjenja doze potrebna samo za enkorafenib (nuspojave prvenstveno povezane s enkorafenibom) su: sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (engl. *Palmar-Plantar Erythrodysesthesia Syndrome*, PPES), uveitis uključujući iritis i iridociklitis te produljenje QTc intervala.

Ako dođe do jedne od ovih toksičnosti, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib za upute o prilagodbi doze enkorafeniba.

Ako je binimetinib privremeno prekinut, mora se smanjiti dozu enkorafeniba na 300 mg jedanput dnevno tijekom privremenog prekida doze binimetiniba (vidjeti Tablice 1 i 2) jer se enkorafenib ne podnosi dobro pri dozi od 450 mg kod primjene kao samostalan lijek. Ako je binimetinib trajno obustavljen, onda se mora obustaviti i enkorafenib.

Ako je enkorafenib privremeno prekinut (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib), mora se privremeno prekinuti i binimetinib. Ako je enkorafenib trajno obustavljen, onda se mora obustaviti i binimetinib.

Za informacije o doziranju i preporučenoj prilagodbi doze enkorafeniba, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze binimetiniba (kada se primjenjuje u kombinaciji s enkorafenibom) za određene nuspojave

Težina nuspojave ^a	Binimetinib
<i>Kožne reakcije</i>	
• Stupanj 2	Treba održavati dozu binimetiniba. Ako se osip pogorša ili ne poboljša unutar 2 tjedna uz liječenje, treba prekinuti binimetinib dok se ne postigne stupanj 0 ili 1, a potom nastaviti s istom dozom ako se nuspojava pojavila prvi put ili nastaviti sa smanjenom dozom u slučaju da se radi o ponovljenoj pojavi stupnja 2.
• Stupanj 3	Treba prekinuti binimetinib dok se ne postigne poboljšanje na stupanj 0 ili 1, a potom nastaviti s istom dozom ako se nuspojava pojavila prvi put ili nastaviti sa smanjenom dozom u slučaju da se radi o ponovljenoj pojavi stupnja 3.
• Stupanj 4	Treba trajno obustaviti binimetinib.
<i>Okularni događaji</i>	
• Simptomatsko odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (engl. <i>Retinal Pigment Epithelial Detachments</i> , RPED) (stupanj 2 ili 3)	Treba prekinuti binimetinib u razdoblju do 2 tjedna i ponoviti oftalmološko praćenje uključujući procjenu vidne oštine. • Ako je došlo do poboljšanja na stupanj 0 ili 1, treba nastaviti s istom dozom binimetiniba. • Ako je došlo do poboljšanja na stupanj 2, treba nastaviti sa smanjenom dozom binimetiniba. • Ako nije došlo do poboljšanja na stupanj 2, treba trajno obustaviti binimetinib.
• Simptomatski RPED (stupanj 4) povezan sa smanjenom vidnom oštrinom (stupanj 4)	Treba trajno obustaviti binimetinib.
• Okluzija mrežnične vene (engl. <i>Retinal Vein Occlusion</i> , RVO)	Treba trajno obustaviti binimetinib.
<i>Srčani događaji</i>	
• Smanjenje ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (engl. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> , LVEF) stupnja 2 ili asimptomatsko, apsolutno smanjenje LVEF-a veće od 10 % od početne vrijednosti čime je ispod donje granice normale (DGN)	Treba procijeniti LVEF svaka 2 tjedna. • Ako je asimptomatsko: Treba prekinuti binimetinib u razdoblju do 4 tjedna. Treba nastaviti sa smanjenom dozom binimetiniba ako je sve u nastavku prisutno unutar 4 tjedna: ○ LVEF je na DGN ili iznad ○ Apsolutno smanjenje od početne vrijednosti je 10% ili manje. • Ako se LVEF ne povraća unutar 4 tjedna, treba trajno obustaviti binimetinib.
• Smanjenje ejekcijske frakcije lijevog ventrikula stupnja 3 ili 4 ili simptomatska disfunkcija lijevog ventrikula	Treba trajno obustaviti binimetinib. Treba procijeniti LVEF svaka 2 tjedna do oporavka.
<i>Rabdomioliza / Povišenje kreatin fosfokinaze (CPK)</i>	
• Stupanj 3 (CPK > 5 – 10 x gornje granice normale (GGN)) asimptomatsko	Treba održavati dozu binimetiniba i osigurati adekvatnu hidraciju bolesnika.
• Stupanj 4 (CPK > 10 x GGN) asimptomatsko	Treba prekinuti dozu binimetiniba dok se ne postigne poboljšanje na stupanj 0 ili 1. Treba osigurati adekvatnu hidraciju bolesnika.

Težina nuspojave^a	Binimetinib
Stupanj 3 ili stupanj 4 (CPK > 5 x GGN) uz mišićne simptome ili oštećenje funkcije bubrega	Treba prekinuti dozu binimetiniba dok se ne dosegne poboljšanje na stupanj 0 ili 1. - Ako se riješi unutar 4 tjedna, treba nastaviti sa smanjenom dozom binimetiniba ili - Treba trajno obustaviti binimetinib.
<i>Venska tromboembolija (VTE)</i>	
Nekomplicirana duboka venska tromboza (DVT) ili plućna embolija (PE) ≤ stupanj 3	Treba prekinuti binimetinib. - Ako je došlo do poboljšanja na stupanj 0 ili 1, treba nastaviti sa smanjenom dozom binimetiniba, ili - Ako nema poboljšanja, treba trajno obustaviti binimetinib.
Stupanj 4 PE	Treba trajno obustaviti binimetinib.
<i>Odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije</i>	
Aspartat aminotransferaza (AST) ili alanin aminotransferaza (ALT) > 3 x – ≤ 5x gornje granice normale (GGN), nuspojava stupnja 2	Treba održavati dozu binimetiniba. Ako nema poboljšanja unutar 2 tjedna, treba prekinuti binimetinib dok se ne postigne poboljšanje na stupanj 0 ili 1 ili na početne vrijednosti, a potom nastaviti s istom dozom
Prva pojava stupnja 3 (AST ili ALT > 5 x GGN i bilirubin u krvi > 2 x GGN)	Treba prekinuti binimetinib u razdoblju do 4 tjedna. - Ako je došlo do poboljšanja na stupanj 0 ili 1 ili na početnu razinu, treba nastaviti sa smanjenom dozom binimetiniba, ili - Ako nema poboljšanja, treba trajno obustaviti binimetinib.
Prva pojava stupnja 4 (AST ili ALT > 20 x GGN)	Treba prekinuti binimetinib u razdoblju do 4 tjedna. - Ako je došlo do poboljšanja na stupanj 0 ili 1 ili na početne razine, treba nastaviti sa smanjenom dozom binimetiniba, ili - Ako nema poboljšanja, treba trajno obustaviti binimetinib. Ili, treba trajno obustaviti binimetinib.
Ponovna pojava stupnja 3 (AST ili ALT > 5 x GGN i bilirubin u krvi > 2 x GGN)	Treba razmotriti trajno obustavljanje binimetiniba.
Ponovna pojava stupnja 4 (AST ili ALT > 20 x GGN)	Treba trajno obustaviti binimetinib.
<i>Intersticijska bolest pluća (IBP) / pneumonitis</i>	
Stupanj 2	Treba prekinuti binimetinib u razdoblju do 4 tjedna. - Ako je došlo do poboljšanja na stupanj 0 ili 1, treba nastaviti sa smanjenom dozom binimetiniba, ili - Ako se ne riješi unutar 4 tjedna, treba trajno obustaviti binimetinib.
Stupanj 3 ili stupanj 4	Treba trajno obustaviti binimetinib.

^a Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) verzija 4.03

Tablica 2: Preporučene prilagodbe doze za binimetinib (kada se primjenjuje u kombinaciji s enkorafenibom) za druge nuspojave

Težina nuspojava	Binimetinib
• Ponovljene ili nepodnošljive nuspojave stupnja 2 • Prva pojava nuspojave stupnja 3	Treba prekinuti binimetinib u razdoblju do 4 tjedna. • Ako je došlo do poboljšanja na stupanj 0 ili 1 ili na početnu razinu, treba nastaviti sa smanjenom dozom binimetiniba, ili • Ako nema poboljšanja, treba trajno obustaviti binimetinib.
• Prva pojava nuspojave stupnja 4	Treba prekinuti binimetinib u razdoblju do 4 tjedna. • Ako je došlo do poboljšanja na stupanj 0 ili 1 ili na početne razine, treba nastaviti sa smanjenom dozom binimetiniba, ili • Ako nema poboljšanja, treba trajno obustaviti binimetinib. Ili, treba trajno obustaviti binimetinib.
• Ponovljene nuspojave stupnja 3	Treba razmotriti trajno obustavljanje binimetiniba.
• Ponovljene nuspojave stupnja 4	Treba trajno obustaviti binimetinib.

Trajanje liječenja

Liječenje je potrebno provoditi sve dok bolesnik od njega ima koristi ili dok ne razvije neprihvatljivu toksičnost.

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti dozu binimetiniba, ne smije ju uzeti ako do sljedeće doze po rasporedu ima manje od 6 sati.

Povraćanje

U slučaju povraćanja nakon primjene binimetiniba, bolesnik ne smije uzeti još jednu dozu nego treba uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Za bolesnike u dobi od 65 godina ili starije nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna prilagodba doze (Child-Pugh A).

Kako se ne preporučuje uporaba enkorafeniba u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh B) ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh C), u ovih bolesnika se ne preporučuje ni primjena binimetiniba (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib).

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost binimetiniba u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Mektovi je namijenjen za peroralnu primjenu.

Tablete treba progutati cijele s vodom. Mogu se uzeti s hranom ili bez nje.

Bolesnici koji ne mogu progutati tablete lijeka Mektovi 15 mg mogu ih otopiti (dispergirati) u maloj čaši (približno 10 ml) vode, soka od naranče ili soka od jabuke i odmah popiti. Čašu treba isprati s otprilike 10 ml vode, soka od naranče ili soka od jabuke, a sadržaj odmah popiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Binimetinib se daje u kombinaciji s enkorafenibom. Za dodatne informacije o upozorenjima i mjerama opreza povezanim s liječenjem enkorafenibom, vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib.

Binimetinib u kombinaciji s enkorafenibom u bolesnika u kojih je došlo do progresije tijekom terapije BRAF inhibitorom

Postoje ograničeni podaci o primjeni kombinirane terapije binimetinibom i enkorafenibom u bolesnika u kojih je došlo do progresije tijekom prethodne terapije BRAF inhibitorom korištenim za liječenje neoperabilnog ili metastatskog melanoma s BRAF V600 mutacijom. Ovi podaci ukazuju da će djelotvornost te kombinacije biti smanjena u ovih bolesnika.

Binimetinib u kombinaciji s enkorafenibom u bolesnika s metastazama u mozgu

Ograničeni su podaci o djelotvornosti kombinacije binimetiniba i enkorafeniba u bolesnika s melanomom s BRAF V600 mutacijom ili NSCLC-om s BRAF V600E mutacijom koji su metastazirali u mozak (vidjeti dio 5.1).

Disfunkcija lijevog ventrikula (engl. *Left Ventricular Dysfunction*, LVD)

Kod primjene binimetiniba može doći do disfunkcije lijevog ventrikula definirane kao simptomatsko ili asimptomatsko smanjenje ejeckijske frakcije.

Preporučuje se procijeniti LVEF ehokardiogramom ili radionuklidnom ventrikulografijom (engl. *multi-gated acquisition*, MUGA) prije početka primjene binimetiniba, 1 mjesec nakon početka primjene te približno svaka 3 mjeseca ili češće ako je klinički indicirano tijekom trajanja liječenja. Pojava smanjenja LVEF-a može se zbrinuti privremenim prekidom liječenja, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Sigurnost binimetiniba u kombinaciji s enkorafenibom nije ustanovljena u bolesnika s početnim LVEF-om koji je ispod 50 % ili ispod DGN ustanove. Stoga se u ovih bolesnika binimetinib mora primjenjivati s oprezom. Za svaku simptomatsku disfunkciju lijevog ventrikula, stupanj 3 - 4 LVEF-a ili apsolutno smanjenje LVEF-a od početne vrijednosti za ≥ 10 %, primjena binimetiniba se mora obustaviti, a LVEF se mora procijeniti svaka 2 tjedna do oporavka.

Krvarenje

Do krvarenja, uključujući događaje obilnog krvarenja, može doći kod primjene binimetiniba (vidjeti dio 4.8). Opasnost od krvarenja može se povećati uz istodobnu primjenu antikoagulantne i antitrombocitne terapije. Pojava događaja krvarenja stupnja ≥ 3 mora se zbrinuti prekidom doze, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti Tablicu 2 u dijelu 4.2) i postupiti kao što je klinički indicirano.

Okularna toksičnost

Do okularne toksičnosti, uključujući RPED i RVO, može doći kod primjene binimetiniba. Uveitis, uključujući iridociklitis i iritis, prijavljeni su u bolesnika liječenih binimetinibom u kombinaciji s enkorafenibom (vidjeti dio 4.8).

Binimetinib se ne preporučuje u bolesnika s anamnezom RVO-a. Sigurnost binimetiniba nije ustanovljena u bolesnika s predispozicijskim čimbenicima RVO-a, uključujući nekontrolirani glaukom, očnu hipertenziju, nekontroliranu šećernu bolest ili sa sindromom hiperviskoznosti ili hiperkoagulabilnosti u anamnezi. Stoga se binimetinib mora s oprezom davati takvim bolesnicima.

Pri svakoj kontroli se mora provesti procjenu novih simptoma ili pogoršanja poremećaja vida u bolesnika. Ako se utvrde novi simptomi ili pogoršanje poremećaja vida, uključujući i oštećenje centralnog vida, zamućenje vida ili gubitak vida, preporučuje se hitan oftalmološki pregled. Pojava simptomatskog RPED-a može se zbrinuti privremenim prekidom liječenja, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2). Binimetinib treba trajno obustaviti u slučaju pojave RVO-a (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Ako tijekom liječenja bolesnik razvije uveitis, za smjernice vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib.

Povišenje kreatin kinaze i rabdomioliza

Asimptomatsko povišenje kreatin kinaze primijećeno je u bolesnika liječenih binimetinibom (vidjeti dio 4.8), a rjeđe je primijećena rabdomioliza. Posebna se pažnja mora obratiti na bolesnike sa živčano-mišićnim poremećajima povezanim s povišenjem kreatin kinaze i rabdomiolizom.

Razine kreatin kinaze i kreatinina se moraju pratiti jedanput mjesečno tijekom prvih 6 mjeseci liječenja i kako je klinički indicirano. Bolesnika je potrebno savjetovati o potrebnom odgovarajućem unosu tekućine tijekom liječenja. Ovisno o težini simptoma, stupnju povišenja kreatin kinaze ili povišenja kreatinina, može biti potrebno smanjiti dozu, prekinuti dozu ili trajno obustaviti binimetinib (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Hipertenzija

Hipertenzija ili pogoršanje postojeće hipertenzije može se pojaviti prilikom upotrebe binimetiniba. Potrebno je izmjeriti krvni tlak na početku i nadzirati ga tijekom liječenja, uz kontrolu hipertenzije standardnom terapijom prema potrebi. U slučaju teške hipertenzije preporučuje se privremen prekid liječenja binimetinibom dok se hipertenzija ne stavi pod kontrolu (vidjeti Tablicu 2 u dijelu 4.2).

Venska tromboembolija (VTE)

Prilikom primjene binimetiniba može se pojaviti VTE (vidjeti dio 4.8). Binimetinib se mora s oprezom davati bolesnicima kod kojih prijeti pojava ili koji imaju anamnezu VTE-a. Ako se tijekom liječenja u bolesnika pojavi VTE ili plućna embolija, potrebno ju je zbrinuti prekidom doze, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Pneumonitis / intersticijska plućna bolest

Prilikom primjene binimetiniba može se pojaviti pneumonitis/ILD (engl. *Interstitial Lung Disease*, ILD). Liječenje binimetinibom se mora obustaviti u bolesnika u kojih se sumnja na pneumonitis ili ILD, uključujući bolesnike koji pokazuju nove ili progresivne simptome plućne bolesti ili nalaze, kao što su kašalj, dispneja, hipoksija, retikularna opacifikacija ili plućni infiltrat (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2). Binimetinib se mora trajno obustaviti u bolesnika s dijagnozom pneumonitisa ili ILD-a povezanog s liječenjem.

Nove primarne zloćudne bolesti

Nove primarne zloćudne bolesti, koje su na koži i one koje nisu, zabilježene su u bolesnika liječenih BRAF inhibitorima i mogu se javiti tijekom primjene binimetiniba u kombinaciji s enkorafenibom (vidjeti dio 4.8).

Zloćudne bolesti na koži

Zloćudne bolesti na koži poput planocelularnog karcinoma, uključujući i keratoakantom, primijećene su u bolesnika liječenih binimetinibom u kombinaciji s enkorafenibom.

Prije započinjanja liječenja binimetinibom u kombinaciji s enkorafenibom, potrebno je napraviti dermatološki pregled, zatim svaka 2 mjeseca tijekom terapije te u razdoblju do 6 mjeseci nakon prestanka liječenja kombinacijom. Svaku se sumnjivu kožnu leziju mora kirurški odstraniti i poslati na dermatopatološku analizu. Bolesnike se mora savjetovati da svog liječnika odmah obavijeste o pojavi svake nove lezije na koži. S primjenom binimetiniba i enkorafeniba potrebno je nastaviti bez dodatne prilagodbe doze lijeka.

Zloćudne bolesti koje nisu na koži

S obzirom na mehanizam djelovanja, enkorafenib može potpomoći pojavu zloćudne bolesti povezane s aktiviranjem *RAS* gena putem mutacije ili drugih mehanizama djelovanja. Bolesnici koji se liječe binimetinibom u kombinaciji s enkorafenibom moraju se podvrgnuti pregledu glave i vrata, kompjuteriziranoj tomografiji (CT) prsnog koša / abdomena, pregledu anusa i zdjelice (u žena) te kompletnoj krvnoj slici prije, tijekom i po završetku liječenja ili kada se smatra da je klinički indicirano.

Mora se razmotriti trajno obustavljanje binimetiniba i enkorafeniba u bolesnika koji razviju zloćudne promjene koje nisu na koži s pozitivnom *RAS* mutacijom. Potrebno je pomno razmotriti koristi i rizike prije primjene binimetiniba u kombinaciji s enkorafenibom bolesnicima s prijašnjom ili postojećom zloćudnom bolešću povezanom s *RAS* mutacijom.

Sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS)

Pojava sindroma lize tumora, koji može imati smrtni ishod, povezana je s primjenom binimetiniba zajedno s enkorafenibom (vidjeti dio 4.8). Čimbenici rizika za TLS uključuju veliko tumorsko opterećenje, postojeću kroničnu bubrežnu insuficijenciju, oliguriju, dehidraciju, hipotenziju i kiselu mokraću. Ove bolesnike treba pomno pratiti i odmah liječiti kako je klinički indicirano te razmotriti profilaktičku hidraciju.

Odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije

Odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije, uključujući i porast ALT-a i AST-a, mogu se pojaviti pri liječenju binimetinibom (vidjeti dio 4.8). Potrebno je provjeriti vrijednosti laboratorijskih pretraga jetrene funkcije prije započinjanja liječenja binimetinibom i enkorafenibom i pratiti ih najmanje jedanput mjesečno tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, potom kako je klinički indicirano. Odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije potrebno je zbrinuti prekidom doze, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti Tablicu 1 u dijelu 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Metabolizam jetre uglavnom putem glukuronidacije primarni je put eliminacije binimetiniba (vidjeti dio 5.2). Kako se ne preporučuje davanje enkorafeniba bolesnicima s umjerenim (Child-Pugh B) i teškim oštećenjem funkcije jetre (Child- Pugh C), ne preporučuje se ni davanje binimetiniba u ovih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Nepodnošenje laktoze

Lijek Mektovi sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na binimetinib

Binimetinib se pretežno metabolizira glukuronidacijom putem UGT1A1. Nije vjerojatno da bi razmjer interakcija lijekova posredovanih s UGT1A1 bio klinički relevantan (vidjeti dio 5.2); međutim, budući da to nije procijenjeno u službenom kliničkom ispitivanju, potreban je oprez kod istodobne primjene s UGT1A1 induktorima (kao što su rifampicin i fenobarbital) i inhibitorima (kao što su indinavir, atazanavir, sorafenib).

Iako je enkorafenib relativno potentan reverzibilni inhibitor UGT1A1, nisu klinički zapažene nikakve promjene u izloženosti binimetinibu pri istodobnoj primjeni s enkorafenibom (vidjeti dio 5.2).

Induktori enzima CYP1A2 (kao što su karbamazepin i rifampicin) i induktori P-gp prijenosa (kao što su gospina trava ili fenitoin) mogu smanjiti izloženost binimetinibu, što može rezultirati smanjenom djelotvornošću lijeka.

Učinak binimetiniba na druge lijekove

Binimetinib je potencijalni induktor enzima CYP1A2 i potreban je oprez kada se koristi s osjetljivim supstratima (kao što su duloksetin ili teofilin).

Binimetinib je slab inhibitor prijenosnika OAT3 i potreban je oprez kada se koristi s osjetljivim supstratima (kao što su pravastatin ili ciprofloksacin).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja binimetinibom te najmanje 1 mjesec nakon uzimanja posljednje doze lijeka.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni binimetiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Binimetinib se ne preporučuje u trudnica i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontraceptivnu zaštitu. Ako se binimetinib primjenjuje tijekom trudnoće ili bolesnica zatrudni tijekom liječenja binimetinibom, bolesnicu je potrebno informirati o mogućem riziku za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se binimetinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Mektovi uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učincima binimetiniba na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Binimetinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Poremećaji vida primijećeni su u bolesnika liječenih binimetinibom tijekom kliničkih ispitivanja. Bolesnike se mora upozoriti da ne upravljaju vozilom i ne rade sa strojevima ako primijete smetnje vida ili bilo kakve nuspojave koje mogu utjecati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost binimetiniba (45 mg peroralno dvaput dnevno) u kombinaciji s enkorafenibom (450 mg peroralno jedanput dnevno) procijenjena je u integriranoj populaciji za ispitivanje sigurnosti (engl. *integrated safety population*, ISP) od 372 bolesnika, uključujući bolesnike s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s pozitivnom mutacijom BRAF V600 i uznapredovalim NSCLC-om s mutacijom BRAF V600E (u daljnjem tekstu: ISP populacija kombinirane terapije 450). U ISP populaciji kombinirane terapije 450, 274 bolesnika primalo je kombinaciju za liječenje neoperabilnog ili metastatskog melanoma s mutacijom BRAF V600 (na temelju dva ispitivanja faze II (CMEK162X2110 i CLGX818X2109) te jednog ispitivanja faze III (CMEK162B2301, dio 1), a 98 je primalo kombinaciju za liječenje uznapredovalog NSCLC-a s mutacijom BRAF V600E (u jednom nerandomiziranom ispitivanju faze II (ARRAY-818-202)) (vidjeti dio 5.1).

Najčešće nuspojave ($\geq 25\%$) koje su se javljale tijekom liječenja binimetinibom primijenjenim s enkorafenibom bile su umor, mučnina, proljev, povraćanje, bol u abdomenu, miopatija/mišićni poremećaji i artralgija.

Sigurnost enkorafeniba (300 mg peroralno jedanput dnevno) u kombinaciji s binimetinibom (45 mg peroralno dvaput dnevno) procijenjena je u 257 bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s pozitivnom mutacijom BRAF V600 (u daljnjem tekstu: populacija kombinirane terapije 300), na temelju ispitivanja faze III (CMEK162B2301, dio 2). Najčešće nuspojave ($\geq 25\%$) u bolesnika liječenih enkorafenibom 300 mg u kombinaciji s binimetinibom bile su umor, mučnina i proljev.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene ispod prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave koje se pojavljuju u bolesnika koji primjenjuju binimetinib u kombinaciji s enkorafenibom u preporučenoj dozi (n = 372)

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost (svi stupnjevi)
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	planocelularni karcinom kože ^a	često
	papilomi kože [*]	često
	bazocelularni karcinom [*]	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija	vrlo često
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost ^b	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	sindrom lize tumora	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	periferna neuropatija [*]	vrlo često
	omaglica [*]	vrlo često
	glavobolja [*]	vrlo često
	disgeuzija	često
	pareza facijalnog živca ^c	manje često
Poremećaji oka	poremećaj vida [*]	vrlo često
	RPED [*]	vrlo često
	uveitis [*]	često
Srčani poremećaji	disfunkcija lijeve klijetke ^d	često
Krvožilni poremećaji	krvarenje ^e	vrlo često
	hipertenzija [*]	vrlo često
	venska tromboembolija ^f	često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost (svi stupnjevi)
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu [*]	vrlo često
	proljevanje [*]	vrlo često
	povraćanje [*]	vrlo često
	mučnina	vrlo često
	konstipacija	vrlo često
	kolitis ^g	često
	pankreatitis [*]	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	hiperkeratoza [*]	vrlo često
	osip [*]	vrlo često
	suha koža [*]	vrlo često
	pruritus [*]	vrlo često
	alopecija [*]	vrlo često
	fotoosjetljivost [*]	često
	akneiformni dermatitis [*]	često
	palmaro-plantarna eritrodizestezijska (PPES)	često
	eritem [*]	često
	panikulitis [*]	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija [*]	vrlo često
	miopatija / poremećaj mišićnog sustava ^h	vrlo često
	bol u leđima [*]	vrlo često
	bol u ekstremitetima	vrlo često
	rabdomioliza	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	zatajenje bubrega [*]	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija [*]	vrlo često
	periferni edem ⁱ	vrlo često
	umor [*]	vrlo često
Pretrage	povišenje kreatin fosfokinaze u krvi	vrlo često
	porast transaminaza [*]	vrlo često
	povišenje gama-glutamil transferaze [*]	vrlo često
	povišenje kreatinina u krvi [*]	često
	povišenje alkalne fosfataze u krvi	često
	povišenje amilaze	često
	povišenje lipaze	često

^{*}kompozitni pojmovi koji uključuju više od jednog preporučenog pojma

^a uključuje keratoakantom, planocelularni karcinom i planocelularni karcinom kože

^b uključujući, između ostalog, angioedem, preosjetljivost na lijek, preosjetljivost, alergijski vaskulitis i urtikariju

^c uključujući poremećaj facijalnog živca, facijalnu paralizu, facijalnu parezu, Bellovu paralizu

^d uključujući i disfunkciju lijeve klijetke, smanjenje ejakcijske frakcije, zatajenje srca i poremećaj ejakcijske frakcije

^e uključujući i krvarenje u bilo kojem dijelu tijela, uključujući, između ostalog, krvarenje u mozgu, intrakranijalno krvarenje, vaginalno krvarenje, jako menstrualno krvarenje, krvarenje između menstruacija, hematohezijsku, hemoptizu, hemotoraks, gastrointestinalno krvarenje i hematuriju

^f uključujući, između ostalog, plućnu emboliju, trombozu dubokih vena, emboliju, tromboflebitis, površinski tromboflebitis, trombozu, flebitis, sindrom gornje šuplje vene, trombozu mezenterične vene i trombozu šuplje vene

^g uključujući i kolitis, ulcerozni kolitis, enterokolitis i proktitis

^h uključujući i mialgiju, slabost mišića, mišićni spazam, oštećenje mišića, miopatiju, miozitis

ⁱ uključujući, između ostalog, zadržavanje tekućine, periferni edem, lokalizirani edem, generalizirani edem i oticanje

Pri korištenju enkorafeniba jedanput dnevno u dozi od 300 mg u kombinaciji s binimetinibom u dozi od 45 mg dvaput dnevno (kombinirana terapija 300), u ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, kategorije učestalosti su bile niže u usporedbi s ukupnom populacijom kombinirane terapije 450 za sljedeće nuspojave: anemija, periferna neuropatija, krvarenje, hipertenzija, pruritus (često) i kolitis, povišenje vrijednosti amilaze i lipaze (manje često).

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti kože

Planocelularni karcinom kože prijavljen je kod primjene binimetiniba u kombinaciji s enkorafenibom (vidjeti dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib).

Okularni događaji

U ISP populaciji kombinirane terapije 450 RPED je prijavljen u 22,3 % (83/372) bolesnika. RPED je bio stupnja 1 (asimptomatski) u 15,6 % (58/372) bolesnika; stupnja 2 u 5,1 % (19/372) bolesnika i stupnja 3 u 1,6 % (6/372) bolesnika. Većina događaja prijavljena je kao retinopatija, ablacija mrežnice, subretinalna tekućina, makularni edem i centralna serozna korioretinopatija te je dovela do prekida primjene doze ili prilagodbe doze u 3,8 % (14/372) bolesnika. Medijan vremena do prvog pojavljivanja RPED-a (za sve stupnjeve) iznosio je 1,4 mjeseci (u rasponu od 0,0 do 17,5 mjeseci). Poremećaj vida, uključujući i zamućen vid i smanjenu vidnu oštrinu, javili su se u 23,1 % (86/372) bolesnika. Poremećaj vida uglavnom je bio reverzibilan.

Uveitis je također prijavljen kod primjene binimetiniba u kombinaciji s enkorafenibom (vidjeti dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib).

U ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, RPED je zapažen u 12,5 % (32/257) bolesnika s 0,4 % (1/257) za nuspojave stupnja 4.

Disfunkcija lijeve klijetke

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, LVD je prijavljen u 9,4 % (35/372) bolesnika. Događaji stupnja 3 javili su se u 1,3 % (5/372) bolesnika. LVD je doveo do trajnog prekida liječenja u 0,8 % (3/372) bolesnika i doveo do privremenog obustavljanja ili smanjenja doze u 6,2 % (23/372) bolesnika.

Medijan vremena do prvog pojavljivanja LVD-a (za sve stupnjeve) iznosio je 5,2 mjeseca (u rasponu od 0,0 do 25,7 mjeseci) u bolesnika koji su razvili LVEF ispod 50 %. Srednja vrijednost LVEF pala je za 5,3 u ISP populaciji kombinirane terapije 450 sa srednje vrijednosti od 63,3 % na početku do 58,0 %. LVD je općenito bio reverzibilan nakon smanjenja ili obustavljanja doze.

Krvarenje

Događaji krvarenja su zapaženi u 16,7 % (62/372) bolesnika iz ISP populacije kombinirane terapije 450. Većina događaja bili su stupnja 1 ili 2: 13,2 % (49/372), a 3,5 % (13/372) su bili stupnja ≥ 3 . U malog broja bolesnika bilo je neophodno privremeno prekinuti ili smanjiti dozu (2,4 % ili 9/372). Događaji krvarenja koji su doveli do trajne obustave liječenja javili su se u 0,8 % (3/372) bolesnika. Najčešći događaji krvarenja obuhvaćali su hematuriju u 2,7 % (10/372) bolesnika, hematoheziiju u 2,7 % (10/372) i rektalno krvarenje u 2,2 % (8/372) bolesnika. Smrtonosno krvarenje čira na želucu i višeorgansko zatajenje kao dodatni uzrok smrti prijavljeni su u jednog bolesnika. Krvarenje u mozgu / intrakranijalno krvarenje pojavilo se u 1,6 % (6/372) bolesnika, sa smrtnim ishodom u 4 bolesnika.

U ispitivanju CMEK162B2301-dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, događaji krvarenja zapaženi su u 6,6 % (17/257) bolesnika i bili su stupnja 3 – 4 u 1,6 % (4/257) bolesnika.

Hipertenzija

Nova pojava povišenog krvnog tlaka ili pogoršanje postojeće hipertenzije prijavljeni su u 11,0 % (41/372) bolesnika liječenih kombiniranom terapijom 450 ISP. Događaji hipertenzije prijavljeni su kao

stupanj 3 u 5,1 % (19/372) bolesnika, uključujući hipertenzivnu krizu (0,3 % (1/372)). Hipertenzija je dovela do potrebe za prilagodbom doze ili privremenog prekida liječenja u 2,2 % (8/372) bolesnika. Hipertenzije kao nuspojave zahtijevale su dodatno liječenje u 7, % (28/372) bolesnika.

Venska tromboembolija

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, VTE se pojavio u 4,8 % (18/372) bolesnika, uključujući 1,9 % (7/372) bolesnika koji su razvili plućnu emboliju. VTE je prijavljen kao stupanj 1 ili 2 u 4,0 % (15/372) bolesnika i kao stupanj 3 ili 4 u 0,8 % (3/372) bolesnika. VTE je doveo do privremenog prekida ili prilagodbe doze u 1,1 % (4/372) bolesnika i do dodatnog liječenja u 4,6 % (17/372) bolesnika.

Pankreatitis

Pankreatitis je također prijavljen kod primjene binimetiniba u kombinaciji s enkorafenibom (vidjeti dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib).

Dermatološke reakcije

Dermatološke se reakcije mogu javiti kada se binimetinib primjenjuje u kombinaciji s enkorafenibom.

Osip

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, osip se pojavio u 20,4 % (76/372) bolesnika. Većina događaja bila je blaga, sa stupnjem 3 ili 4 prijavljenim u 1,1 % (4/372) bolesnika. Osip je doveo do trajne obustave liječenja u 0,8 % (3/372) bolesnika i privremenog prekida ili prilagodbe doze u 2,4 % (9/372) bolesnika.

Akneiformni dermatitis

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, akneiformni dermatitis pojavio se u 4,0 % (15/372) bolesnika. Akneiformni dermatitis prijavljen je kao stupanj 1 ili 2 u 3,8 % (14/372) bolesnika i stupanj 3 u 0,3 % (1/372) bolesnika. Nijedan slučaj nije doveo do trajne obustave liječenja. Prilagodba doze zabilježena je u 0,5 % (2/372) bolesnika.

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES) može se pojaviti kad se binimetinib primjenjuje u kombinaciji s enkorafenibom (vidjeti dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib).

Fotoosjetljivost

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, fotoosjetljivost je zapažena u 4,3 % (16/372) bolesnika. Većina je nuspojava bila stupnja 1 - 2, dok je stupanj 3 zabilježen u 0,3 % (1/372) bolesnika i nijedan slučaj nije doveo do trajne obustave liječenja. Privremeni prekid ili prilagodba doze zabilježeni su u 0,3 % (1/372) bolesnika.

Facijalna pareza

Facijalna pareza bila je zabilježena kod primjene binimetiniba u kombinaciji s enkorafenibom (vidjeti dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib).

Povišenje kreatin kinaze / rabdomioliza

U ISP populaciji kombinirane terapije 450 prijavljeno je uglavnom blago asimptomatsko povišenje kreatin kinaze u krvi u 23,9 % (89/372) bolesnika. Incidencija nuspojave stupnja 3 ili 4 bila je 5,1 % (19/372) bolesnika. Medijan vremena do prvog pojavljivanja iznosio je 2,8 mjeseci (u rasponu: od 0,5 do 26 mjeseci).

Rabdomioliza je prijavljena u 0,3 % (1/372) bolesnika liječenih enkorafenibom u kombinaciji s binimetinibom. U tog bolesnika, rabdomioliza je primijećena uz prateće simptomatsko povišenje kreatin kinaze stupnja 4.

Oštećenje bubrežne funkcije

Povišenje kreatinina u krvi i zatajenje bubrega zabilježeni su pri primjeni binimetiniba u kombinaciji s enkorafenibom (vidjeti dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib).

Odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije

Incidencija odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije u ISP populaciji kombinirane terapije 450 je sljedeća:

- povišenje transaminaza: 16,4 % (61/372) ukupno – 6,5 % (24/372) stupanj 3
- povišenje GGT: 11,3 % (42/372) ukupno – 6,7 % (25/372) stupanj 3 – 4

U ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, incidencije poremećenih laboratorijskih vrijednosti jetrenih funkcija navedene su ispod:

- povišenje transaminaza: 13,2 % (34/257) ukupno – 5,4 % (14/257) stupanj 3 – 4
- povišenje GGT: 14,0 % (36/257) ukupno – 4,7 % (12/257) stupanj 3 – 4

Poremećaji probavnog sustava

U ISP populaciji kombinirane terapije 450 proljev je primijećen u 41,7 % (155/372) bolesnika i bio je stupnja 3 ili 4 u 3,8 % (14/372) bolesnika. Proljev je doveo do trajne obustave liječenja u 0,8 % bolesnika i privremenog prekida liječenja ili prilagodbe doze u 8, % bolesnika. Konstipacija se javila u 24,7 % (92/372) bolesnika i bila je stupnja 1 ili 2. Bol u abdomenu prijavljena je u 28,5 % (106/372) bolesnika i bila je stupnja 3 u 2,8 % (8/372) bolesnika.

Mučnina se javila u 46,0 % (171/372) bolesnika, a stupanj 3 prijavljen je u 3,0 % (11/372) bolesnika. Povraćanje se javilo u 31,2 % (116/372) bolesnika, a stupanj 3 prijavljen je u 1,9 % (7/372) bolesnika.

U ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, mučnina je zapažena u 27,2 % (70/257) bolesnika i bila je stupnja 3 u 1,6 % (4/257) bolesnika. Povraćanje se javilo u 15,2 % (39/257) bolesnika, a stupanj 3 prijavljen je kod 0,4 % (1/257) bolesnika. Proljev je zapažen u 28,4 % (73/257) bolesnika, a stupanj 3 prijavljen je kod 1,6 % (4/257) bolesnika.

Poremećaji probavnog sustava bili su uobičajeno liječeni standardnom terapijom.

Anemija

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, anemija je prijavljena u 23,1 % (86/372) bolesnika; 7,0 % (26/372) bolesnika je imalo nuspojave stupnja 3 ili 4. Nijednom bolesniku nije zbog anemije trajno obustavljeno liječenje; 3,2 % (12/372) je zahtijevalo privremeni prekid liječenja ili prilagodbu doze.

U ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, anemija je zapažena u 9,7 % (25/257) bolesnika sa stupnjem 3 - 4 prijavljenim u 2,7 % (7/257) bolesnika.

Glavobolja

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, glavobolja se javila u 18,8 % (70/372) bolesnika, uključujući i nuspojave stupnja 3 u 1,1 % (4/372) bolesnika.

U ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, glavobolja se javila u 12,1 % (31/257) bolesnika i bila je stupnja 3 u 0,4 % (1/257) bolesnika.

Umor

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, umor se javio u 48,1 % (179/372) bolesnika, uključujući i stupanj 3 ili 4 u 4,3 % (16/372) bolesnika.

U ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, umor je zapažen u 33,5 % (86/257) bolesnika i bio je stupnja 3 – 4 u 1,6 % (4/257) bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

U bolesnika liječenih kombiniranom terapijom 450 ISP (n = 372), 230 bolesnika (61,8 %) bili su u dobi < 65 godina, 107 bolesnika (28,8 %) bilo je u dobi od 65 – 74 godine i 35 bolesnika (9,4 %) bilo je u dobi > 75 godina. Nisu primijećene razlike u sigurnosti ili djelotvornosti liječenja između starijih (≥ 65) i mlađih bolesnika, osim proljeva i pruritusa koji su češće prijavljivani u starijih bolesnika.

U podskupini starosti ≥ 75 godina, nuspojave stupnja ≥ 3 (62,9 % naspram 47,5 %), nuspojave (svi stupnjevi) koje su zahtijevale prilagodbu doze bilo kojeg ispitivanog lijeka (60,0 % naspram 48,1 % ili su dovele do obustave liječenja (25,7 % naspram 7,4 %) češće su prijavljivane nego u bolesnika u dobi < 75 godina. Najčešće nuspojave s višom incidencijom prijava u bolesnika u dobi ≥ 75 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi < 75 godina uključivale su umor, mučninu, proljev, povraćanje i anemiju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Najviša doza binimetiniba procijenjenog kao samostalni lijek u kliničkim ispitivanjima bila je 80 mg, primijenjena peroralno dvaput dnevno te se povezuje s očnom (korioretinopatija) i kožnom toksičnošću (akneiformni dermatitis).

Nema specifičnog liječenja predoziranja. Ako dođe do predoziranja, bolesnika se mora liječiti potpornim mjerama uz odgovarajući nadzor prema potrebi. S obzirom na to da se binimetinib visoko vezuje za proteine plazme, hemodijaliza će vjerojatno biti neučinkovita u liječenju predoziranja binimetinibom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EE03

Mehanizam djelovanja

Binimetinib je ATP-nekompetitivni, reverzibilni inhibitor kinazne aktivnosti MEK1 i MEK2 (*mitogen-activated extracellular signal regulated kinase*). U bezstaničnom sustavu binimetinib inhibira MEK1 i MEK2 uz IC_{50} (koncentracija pri kojoj dolazi do 50 % inhibicije) u rasponu 12 - 46 nM. MEK proteini su uzvodni (*upstream*) regulatori signalnog puta kinaze regulirane izvanstaničnim signalima (engl. *extracellular signal-related kinase*, ERK), koji potiče staničnu proliferaciju. Kod melanoma i drugih vrsta raka taj put često aktiviraju mutirani oblici BRAF-a koji aktivira MEK. Binimetinib inhibira aktivaciju MEK-a od strane BRAF-a i inhibira aktivnost MEK kinaze. Binimetinib inhibira rast staničnih linija melanoma s BRAF V600 mutacijom i pokazuje antitumorske učinke u životinjskim modelima melanoma s BRAF V600 mutacijom.

Kombinirana primjena s enkorafenibom

I binimetinib i enkorafenib (BRAF inhibitor, vidjeti dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib) inhibiraju MAPK signalni put, što rezultira većom antitumorskom aktivnošću u usporedbi s monoterapijom jednim od tih lijekova

Klinička djelotvornost i sigurnost

Neoperabilni ili metastatski melanom s mutacijom BRAF V600

Sigurnost i djelotvornost binimetiniba u kombinaciji s enkorafenibom procijenjene su u dvodjelnom randomiziranom (1:1:1), aktivno kontroliranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze III u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s mutacijom BRAF V600 E ili K (ispitivanje CMEK162B2301), potvrđenom BRAF testom. Bolesnici su imali histološki potvrđen

kožni melanom ili melanom nepoznata primarnog sijela, ali su bili isključeni oni s uvealnim ili mukoznim melanomom. Bolesnicima je bilo dozvoljeno prethodno primiti jednu adjuvantnu kemoterapiju i jednu liniju imunoterapije za neoperabilnu lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest. Prethodno liječenje s BRAF/MEK inhibitorima nije bilo dozvoljeno.

Ispitivanje CMEK162B2301, dio 1

U dijelu 1, bolesnici su randomizirani na liječenje binimetinibom 45 mg peroralno, dvaput dnevno i enkorafenibom 450 mg peroralno, jedanput dnevno (kombinirana terapija 450, n = 192), enkorafenibom 300 mg peroralno, jedanput dnevno (u daljnjem tekstu: enkorafenib 300, n = 194), ili vemurafenibom 960 mg peroralno, dvaput dnevno (u daljnjem tekstu: vemurafenib, n = 191). Liječenje se nastavilo do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je stratificirana prema stadijima klasifikacije AJCC (engl. *American Joint Committee on Cancer*) (IIIB, IIIC, IVM1a ili IVM1b, naspram IVM1c) i funkcionalnim statusima Istočne kooperativne onkološke skupine ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) (0 naspram 1) te prema prethodnoj imunoterapiji za neoperabilnu ili metastatsku bolest (da naspram ne).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u ispitivanju bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression-Free Survival*) u skupini bolesnika liječenih kombiniranom terapijom 450 u usporedbi sa skupinom bolesnika liječenih vemurafenibom, kako je procijenjeno od strane zaslijepljenog, neovisnog povjerenstva za procjenu (engl. *Blinded Independent Review Committee*, BIRC). Preživljenje bez progresije (PFS) ocijenjeno od strane ispitivača bilo je potporna analiza djelotvornosti. Dodatna sekundarna mjera ishoda uključuje preživljenje bez progresije (PFS) u skupini bolesnika liječenih kombiniranom 450 terapijom u usporedbi sa skupinom liječenom enkorafenibom 300. Druga sekundarna usporedba djelotvornosti između skupine liječene kombiniranom terapijom 450 i skupine liječene vemurafenibom ili enkorafenibom 300 uključivala je ukupno preživljenje (engl. *Overall Survival*, OS), stopu objektivnog odgovora (engl. *Objective Response Rate*, ORR), trajanje odgovora (engl. *Duration of Response*, DoR) i stopu kontrole bolesti (engl. *Disease Control Rate*, DCR) prema ocjeni BIRC-a i prema ocjeni ispitivača.

Medijan dobi bolesnika bio je 56 godina (raspon 20 – 89), 58 % ispitivane populacije bili su muškarci, 90 % bijele rase, a 72 % bolesnika je imalo početni ECOG funkcionalni status 0. Većina bolesnika imala je metastatsku bolest (95 %) i bila u stadiju IVM1c (64 %); 27 % bolesnika imalo je povišenu početnu vrijednost serumske laktat dehidrogenaze (LDH), 45 % bolesnika je na početku imalo najmanje 3 organa zahvaćenih tumorom, a 3,5 % je već imalo metastaze na mozgu. Ukupno 27 bolesnika (5 %) je prethodno primalo *checkpoint* inhibitore (anti-PD1/PDL1 ili ipilimumab) (8 bolesnika u skupini s kombiniranom terapijom 450 (4 %); 7 bolesnika u skupini liječenoj vemurafenibom (4 %); 12 bolesnika u skupini liječenih enkorafenibom 300 (6 %) uključujući i 22 bolesnika u metastatskoj skupini (6 bolesnika u skupini s kombiniranom terapijom 450; 5 bolesnika u skupini liječenoj vemurafenibom; 11 bolesnika u skupini s enkorafenibom 300) i 5 bolesnika u uvjetima adjuvantne terapije (2 bolesnika iz skupine kombinirane terapije 450; 2 bolesnika iz skupine liječene vemurafenibom; 1 bolesnik iz skupine enkorafenib 300).

Medijan duljine liječenja bio je 11,7 mjeseci u skupine liječene kombiniranom terapijom 450, 7,1 mjesec u skupine liječene enkorafenibom 300 mg i 6,2 mjeseca u skupine liječene vemurafenibom. Medijan relativnog intenziteta doze (engl. *relative dose intensity*, RDI) u skupine liječene kombiniranom terapijom 450 bio je 99,6 % za binimetinib i 100 % za enkorafenib; medijan RDI-a je bio 86,2 % za skupinu liječenih enkorafenibom 300 i 94,5 % za skupinu liječenu vemurafenibom.

Dio 1 ispitivanja CMEK162B2301 dokazuje statistički značajno poboljšanje u PFS-u skupine liječene kombiniranom terapijom 450 u usporedbi sa skupinom liječenom vemurafenibom. Tablica 4 sažeto prikazuje PFS i druge rezultate djelotvornosti na temelju središnje analize podataka procijenjenih od strane zaslijepljenog, neovisnog povjerenstva za radiološku procjenu.

Rezultati djelotvornosti temeljeni na ocjeni ispitivača bili su u skladu s neovisnom središnjom procjenom. Nestratificirana analiza podskupina pokazala je točkovnu procjenu (*point estimates*) u korist kombinirane terapije 450, uključujući i početne vrijednosti LDH, ECOG status i stupanj AJCC.

Tablica 4: Ispitivanje CMEK162B2301, dio 1: Preživljenje bez progresije i potvrđeni rezultati ukupnog odgovora (neovisna središnja procjena)

	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (kombinirana terapija 450)	Enkorafenib n = 194 (enkorafenib 300)	Vemurafenib n = 191 (vemurafenib)
Datum prestanka prikupljanja podataka: 19. svibnja 2016.			
PFS (primarna analiza)			
Broj događaja (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95 % CI) (naspram vemurafeniba) p-vrijednost (stratificirani log-rang) ^b	0,54 (0,41; 0,71) < 0,0001		
HR ^a (95 % CI) (naspram vemurafeniba) Nominalna p-vrijednost		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95 % CI) (naspram enkorafeniba 300) p-vrijednost (stratificirani log-rang) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Potvrđeni ukupni odgovori			
Stopa ukupnog odgovora, n (%) (95 % CI)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95 % CI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Trajanje odgovora			
Medijan, mjeseci (95 % CI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NP)	12,3 (6,9; 16,9)

CI (*confidence interval*) = interval pouzdanosti; CR (*complete response*) = potpuni odgovor; DCR (*disease control rate*) = stopa kontrole bolesti (CR+PR+SD+Ne-CR/Ne-PD; Ne-CR/Ne-PD odnosi se samo na bolesnike bez ciljane lezije koji nisu ostvarili CR ili imali progresivno oboljenje); HR (*hazard ratio*) = omjer hazarda; NP = ne može se procijeniti; PFS (*progression-free survival*) = preživljenje bez progresije; PR (*partial response*) = djelomični odgovor; SD (*stable disease*) = stabilna bolest. Vem = vemurafenib.

^a Omjer hazarda na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnog hazarda

^b log-rang p-vrijednost (dvostrana)

Procjena kvalitete života (QoL) (datum prestanka prikupljanja podataka: 19. svibnja 2016.)

Za ispitivanje mjera ishoda koje ocjenjuju bolesnici (engl. *Patient Reported Outcomes*, PRO) a vezane su uz mjerenja kvalitete života povezane sa zdravljem, funkcioniranjem, simptomima melanoma i nuspojava povezanih s liječenjem korišteni su FACT-M upitnik (*The Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma*), EORTC QLQ-C30 upitnik (*European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire*), i EQ-5D-5L (EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination). Jasno pogoršanje od 10 % prema FACT-M i EORTC QLQ-C30 značajno je odgođeno u bolesnika liječenih s kombiniranom terapijom 450 u usporedbi s drugim vrstama liječenja. Medijan vremena do jasnog 10 % pogoršanja vrijednosti prema FACT-M rezultatu nije dostignuto u skupini kombinirane terapije 450, a bio je 22,1 mjeseca (95 % CI: 15,2; NP) u skupini liječenih

vemurafenibom s HR za razliku od 0,46 (95 % CI: 0,29; 0,72). Analiza vremena do jasnog 10 % pogoršanja prema rezultatu EORTC QLQ-C30 dala je slične rezultate.

Bolesnici koji su primali kombiniranu terapiju 450 nisu prijavili nikakve promjene ili su prijavili blago poboljšanje prosječne promjene u odnosu na početnu vrijednost prema rezultatu EQ-5D-5L indeksa u svim posjetima, dok su bolesnici koji su liječeni vemurafenibom ili enkorafenibom prijavili smanjenje pri svim posjetima (sa statistički značajnim razlikama). Procjena promjene tijekom vremena pokazalo je isti trend za skalu EORTC QLQ-C30 i pri svim posjetima za FACT-M).

Ispitivanje CMEK162B2301, dio 2

Dio 2 ispitivanja CMEK162B2301 ustrojen je za procjenu doprinosa binimetiniba u kombiniranom liječenju enkorafenibom i binimetinibom.

PFS za enkorafenib 300 mg peroralno jednom dnevno u kombinaciji s binimetinibom 45 mg peroralno dvaput dnevno (komb. 300, n = 258) bio je uspoređen s PFS-om za enkorafenib 300 (n = 280, uključujući i 194 bolesnika iz dijela 1 i 86 bolesnika iz dijela 2). Uključenje u dio 2 počinje nakon randomiziranja svih bolesnika iz dijela 1.

Konačna analiza djelotvornosti u ispitivanju CMEK162B2301, dijelovi 1 i 2 (datum prestanka prikupljanja podataka: 31. ožujka 2023.)

Konačna analiza djelotvornosti bila je u skladu s rezultatima interim analize i pokazala je korist u OS-u za kombiniranu terapiju 450 naspram vemurafeniba (HR 0,67 [95 % CI: 0,53; 0,84] s medijanom OS-a od 33,6 mjeseci naspram 16,9 mjeseci). Rezultati PFS-a i ORR-a (prema BIRC-u) također su potvrdili brojčanu korist u korist kombinirane terapije 450, sa 7,6 mjeseci dužim medijanom PFS-a u skupini koja je primala kombiniranu terapiju 450 u usporedbi sa skupinom liječenom vemurafenibom; vidjeti sve detaljne konačne rezultate djelotvornosti u Tablici 5 te Slici 1 i Slici 2 u nastavku.

Dodatno, konačna analiza 2. dijela pokazala je u OS-u brojčanu razliku za kombiniranu terapiju 300 (2. dio) naspram monoterapije enkorafenibom 300 (1. + 2. dio) (HR 0,89 [95 % CI: 0,72; 1,09] s medijanom OS-a od 27,1 mjesec [95 % CI: 21,6; 33,3] naspram 22,7 mjeseci [95 % CI: 19,3; 29,3]). Medijan PFS-a ostao je dulji u skupini koja je primala kombiniranu terapiju 300 (2. dio) nego u skupini koja je primala enkorafenib 300 (1. + 2. dio), s procjenama medijana PFS-a od 12,9 mjeseci (95 % CI: 10,9; 14,9) kod kombinirane terapije 300 i 9,2 mjeseci (95 % CI: 7,4; 11,1) kod enkorafeniba 300. Potvrđeni ORR (prema BIRC-u) bio je 67,8 % (95 % CI: 61,8; 73,5) i 51,4% (95 % CI 45,4; 57,4) kod kombinirane terapije 300 (2. dio), odnosno enkorafeniba 300 (1. + 2. dio). Slični rezultati uočeni su kod procjene ispitivača.

Tablica 5: Ispitivanje CMEK162B2301: Konačni rezultati PFS-a, OS-a i potvrđenog ORR-a (datum prestanka prikupljanja podataka: 31. ožujka 2023.)

	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (kombinirana terapija 450)	Enkorafenib n = 194 (enkorafenib 300)	Vemurafenib n = 191 (vemurafenib)
Konačna analiza, datum prestanka prikupljanja podataka: 31. ožujka 2023.			
PFS (prema BIRC-u)			
Broj događaja (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Medijan ^a , mjeseci (95 % CI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^c (95 % CI) (naspram vemurafeniba) Jednostrana p vrijednost (stratificirani log-rang)*	0,51 (0,39; 0,66) < 0,0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	

HR ^c (95 % CI) (naspram enkorafeniba 300) Jednostrana p vrijednost (stratificirani log-rang)	0,77 (0,60; 0,99) 0,0214		
OS			
Broj događaja (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Medijan ^a , mjeseci (95 % CI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Vjerojatnost preživljavanja ^b nakon 1 godine % (95 % CI)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
nakon 2 godine % (95 % CI)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)
nakon 3 godine % (95 % CI)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
nakon 5 godina % (95 % CI)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
nakon 9 godina % (95 % CI)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
HR ^c (95 % CI) (naspram vemurafeniba) Jednostrana p vrijednost (stratificirani log-rang)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0,0063	
HR ^c (95 % CI) (naspram enkorafeniba 300) Jednostrana p vrijednost (stratificirani log-rang)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		
Potvrđeni najbolji ukupni odgovor (prema BIRC-u)			
Potvrđeni ORR ^d , n (%) (95 % CI)	123 (64,1) (56,8; 70,8)	100 (51,5) (44,3; 58,8)	78 (40,8) (33,8; 48,2)
CR, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
PR, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
SD, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
DCR ^d , n (%) (95 % CI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	155 (81,2) (74,8; 86,4)
Trajanje odgovora (prema BIRC-u)			
Medijan ^a , mjeseci (95 % CI)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)

CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor; SD = stabilna bolest; DCR = stopa kontrole bolesti (CR + PR + SD + Ne-CR/Ne-PD); HR = omjer rizika; ORR = stopa objektivnog odgovora (CR + PR); PR i CR potvrđuju se ponovljenim procjenama koje se izvode najmanje 4 tjedna nakon što su prvi put ispunjeni kriteriji za odgovor.

^a Medijan (vrijeme do događaja) i njegovih 95 % CI generiraju se procjenom KM metodom Brookmeyer i Crowleyja

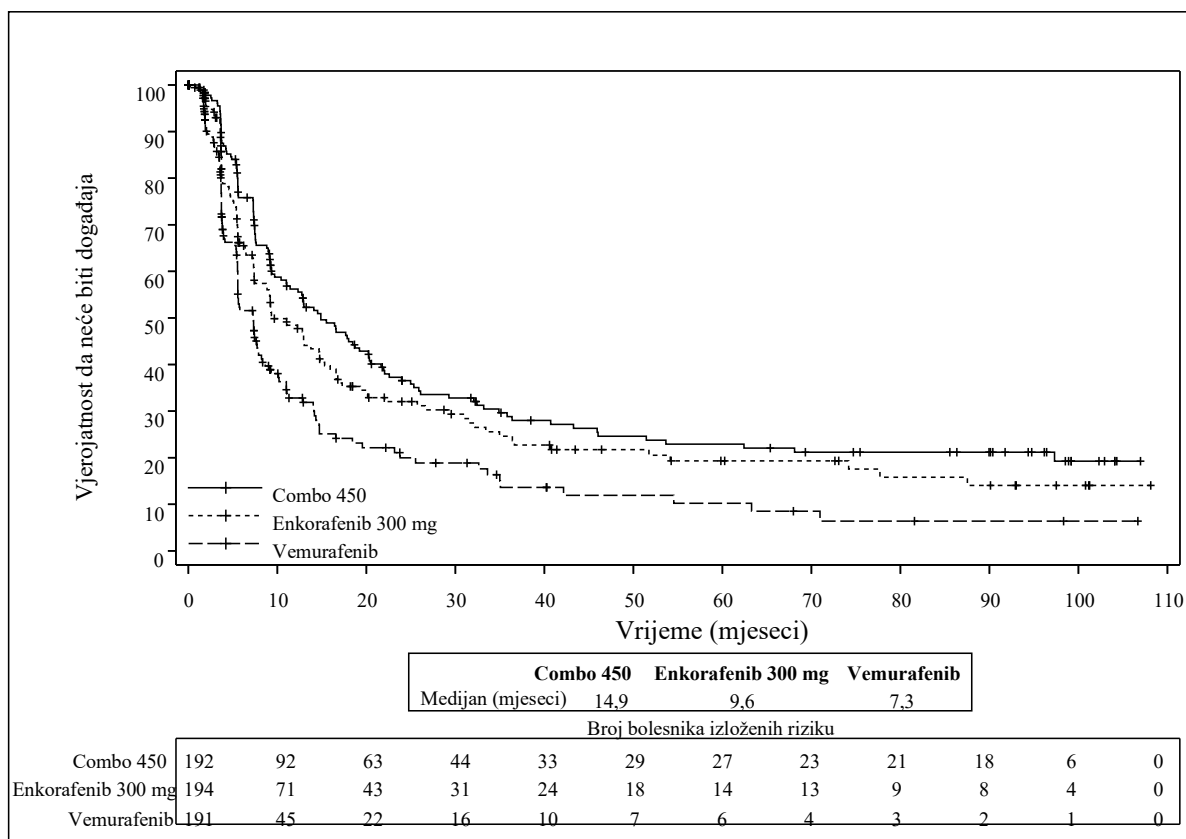
^b Vjerojatnost preživljavanja (dobivene iz KM procjena preživljavanja, Greenwoodova formula korištena za CI)

^c I log-rang test i Cox PH model stratificirani su prema IVRS AJCC stupnju i ECOG funkcionalnom statusu

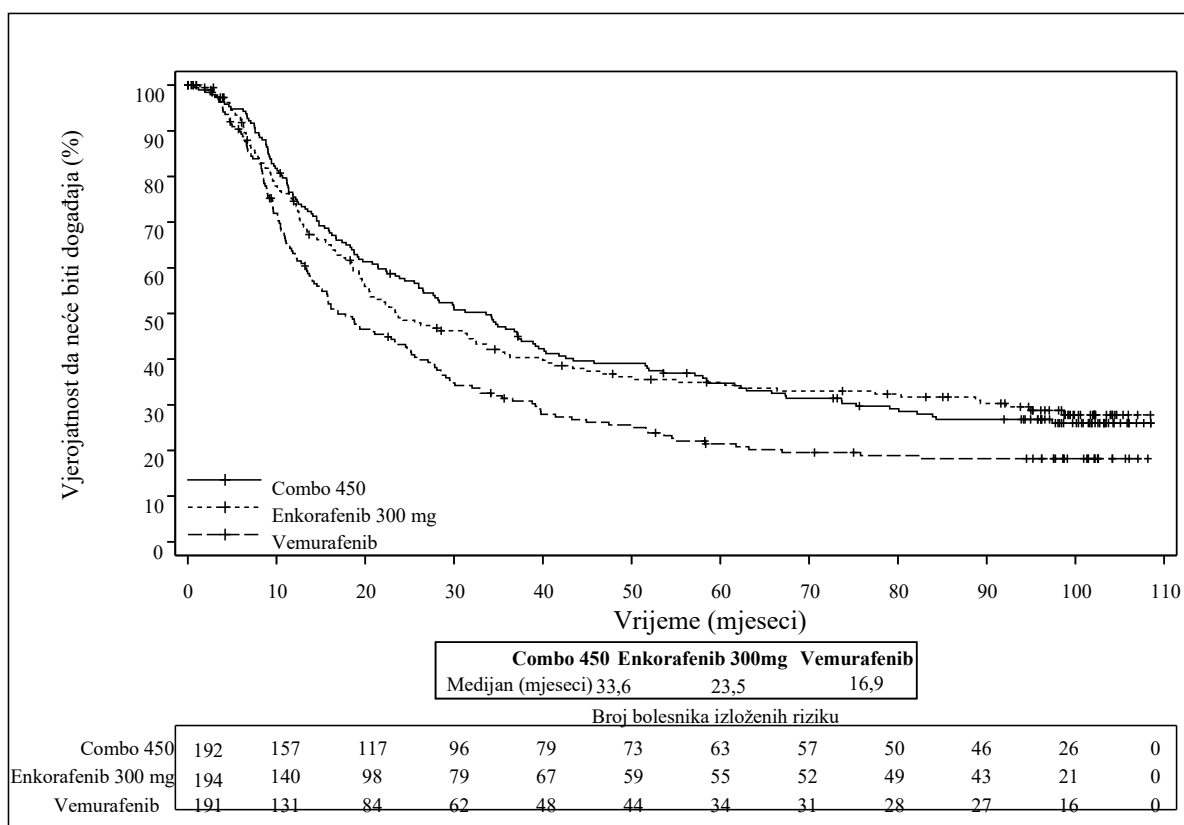
^d Procijenjenih 95 % CI dobiveno je egzaktnom Clopper-Pearsonovom metodom

* nominalna p-vrijednost

Slika 1. Ispitivanje CMEK162B2301: Kaplan-Meierov dijagram PFS-a prema BIRC-u (datum prestanka prikupljanja podataka: 31. ožujka 2023.)



Slika 2. Ispitivanje CMEK162B2301: Kaplan-Meierov dijagram OS-a (datum prestanka prikupljanja podataka: 31. ožujka 2023.)



Uznapredovali rak pluća nemalih stanica s mutacijom BRAF V600E – Ispitivanje ARRAY-818-202

Sigurnost i djelotvornost binimetiniba u kombinaciji s enkorafenibom procijenjene su u otvorenom, multicentričnom, nekomparativnom ispitivanju faze II (Ispitivanje ARRAY-818-202, PHAROS). Bolesnici su morali imati histološki potvrđen metastatski NSCLC s mutacijom BRAF V600, ECOG funkcionalni status 0 ili 1 i mjerljivu bolest. Bolesnici su primili 0 ili 1 prethodnu sistemsku terapiju za metastatsku bolest. Prethodna primjena BRAF inhibitora ili MEK inhibitora bila je zabranjena. Bolesnici su uključeni u ispitivanje na temelju BRAF V600E mutacije u tumorskom tkivu ili krvi (npr. genetičko testiranje ctDNA) utvrđene testiranjem u lokalnom laboratoriju. Centralno potvrđivanje statusa mutacije BRAF V600E (tj. bilo koje kratke varijante s efektom proteina V600E) izvršeno je na arhiviranom ili svježem tumorskom tkivu prikupljenom tijekom uključivanja u ispitivanje primjenom testa FoundationOne CDx – F1CDx (tkivo).

Analitička osjetljivost ocjenjivana je ispitivanjem ograničenja otkrivanja (engl. *Limit of Detection*, LoD) za F1CDx koje je upotrebljavalo metodu stope pogodaka (definirane kao najniže razine uz ≥ 95 -postotno otkrivanje), pri čemu se procjenjivala učestalost alela varijanti (engl. *variant allele frequency*, VAF) za kratke varijante. Za F1CDx utvrđeni medijan LoD za supstituciju iznosio je 3,2 % VAF-a.

Ukupno 98 bolesnika uključeno je i liječeno binimetinibom u dozi od 45 mg peroralno dvaput dnevno i enkorafenibom u dozi od 450 mg peroralno, jedanput dnevno. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je stopa objektivnog odgovora (ORR) i bila je u skladu sa smjernicom RECIST v1.1 prema procjeni neovisnog radiološkog pregleda (engl. *independent radiology review*, IRR). Sekundarne mjere ishoda uključivale su trajanje odgovora (DoR), stopu

kontrole bolesti (DCR), PFS i OS. Rezultati primarne analize s 18,2 mjeseci za bolesnike koji nisu prethodno liječeni i 12,8 mjeseci za prethodno liječene bolesnike navedeni su u nastavku.

Od 98 bolesnika uključenih u ovo ispitivanje, 59 (60,2 %) bolesnika prethodno nije liječeno. Medijan dobi bolesnika bio je 70 godina (47 do 86), 53 % su bile žene, 88 % su bili bijelci, a 30 % nikad nije pušilo. 74 % je imalo početni ECOG funkcionalni status 1 (67,8 % sudionika imalo je početni funkcionalni status 1 u populaciji koja prethodno nije liječena, a 82,1 % u prethodno liječenoj populaciji). Svi su bolesnici imali metastatsku bolest, od čega je 8 % imalo metastaze na mozgu na početku, a 97 % je imalo adenokarcinom.

U vrijeme primarne analize medijan trajanja izloženosti bio je 15,1 mjeseci u bolesnika koji prethodno nisu liječeni i 5,4 mjeseci u prethodno liječenih bolesnika. U ukupnoj populaciji medijan relativnog intenziteta doze (RDI) bio je 95,4 % za binimetinib i 99,2 % za enkorafenib.

U vrijeme primarne analize primarna mjera ishoda za ORR koji je procijenio IRR u liječenju populacije koja nije prethodno liječena bila je 74,6 % (95 % CI: 61,6, 85,0), uključujući 9 (15,3 %) CR-ova i 35 (59,3 %) PR-ova.

ORR prema IRR-u u prethodno liječene populacije bio je 46,2% (95 % CI: 30,1, 62,8), uključujući 4 (10,3 %) CRs-ova i 14 (35,9 %) PR-ova.

Rezultati ažurirani dodatnim 10-mjesečnim praćenjem (medijan trajanja izloženosti 16,3 mjeseca u bolesnika koji nisu prethodno liječeni i 5,5 mjeseci u prethodno liječenih bolesnika) navedeni su u Tablici 6.

Tablica 6: Ispitivanje ARRAY-818-202: rezultati djelotvornosti

	Binimetinib s enkorafenibom	
	Prethodno neliječeni (N=59)	Prethodno liječeni (N=39)
ORR prema IRR-u		
ORR, % (95 % CI)	75% (62; 85)	46 % (30, 63)
CR, %	15 %	10 %
PR, %	59 %	36 %
DoR prema IRR-u	N=44	N=18
Medijan DoR, mjeseci (95 % CI)	40,0 (23,1; NP)*	16,7 (7,4, NP)*
% s DoR-om $\geq$ 12 mjeseci	64 %	44%

*Rezultati analize osjetljivosti u kojoj se razmatrala nova terapija protiv raka kao događaj uz progresiju i smrt bili su 23,1 mjeseci u bolesnika koji nisu prethodno liječeni (14,8; NP) i 12,0 mjeseci (6,4; NP) u prethodno liječenih bolesnika.

N = broj bolesnika; ORR = stopa objektivnog odgovora; CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor; DoR = trajanje odgovora; IRR – neovisni radiološki pregled; NP = ne može se procijeniti

Elektrofiziologija srca

Na temelju analize podataka o sigurnosti iz objedinjenih ispitivanja, incidencija novih produljenja intervala QTcF > 500 ms bila je 1,1 % (4/363) u ISP populaciji kombinirane terapije 450 (n = 372) i 2,5 % (5/203) u skupini bolesnika s melanomom liječenih enkorafenibom u monoterapiji. Produljenje QTcF-a > 60 ms u odnosu na početnu vrijednost primijećeno je u 6,0 % (22/364) bolesnika iz ISP populacije kombinirane terapije 450 i u 3,4 % (7/204) u skupini liječenoj enkorafenibom u monoterapiji (vidjeti dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka za enkorafenib).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja binimetiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak pluća (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika binimetiniba bila je ispitivana u zdravih ispitanika i bolesnika sa solidnim tumorima. Nakon ponavljano doziranja dvaput dnevno istodobno s enkorafenibom, stanje dinamičke ravnoteže za binimetinib postignuto je unutar 15 dana bez veće akumulacije. Srednja vrijednost (CV%) $C_{maks. ss}$ bila je 654 ng/ml (34,7 %), a srednja vrijednost AUC_{ss} bila je 2,35 ng.h/ml (28,0%) u kombinaciji s enkorafenibom na temelju populacijskog PK modeliranja u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s mutacijom BRAF V600. Ispitivanje je pokazalo da binimetinib pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi.

Apsorpcija

Binimetinib se brzo apsorbira uz medijan T_{max} od približno 1,5 sati nakon peroralne primjene u bolesnika. Nakon jednokratne doze od 45 mg [^{14}C] binimetiniba u zdravih ispitanika, apsorbiralo se najmanje 50 % doze binimetiniba. Primjena jedne doze od 45 mg binimetiniba uz obrok s velikim udjelom masti, visokokalorični obrok, snižava maksimalnu koncentraciju binimetiniba (C_{max}) za 17 %, dok površina ispod krivulje koncentracija - vrijeme (AUC) ostaje nepromijenjena. Istraživanje interakcije lijekova u zdravih ispitanika ukazuje na to da opseg izloženosti binimetinibu nije promijenjen u prisustvu lijeka koji mijenja želučani pH (rabeprazol).

Distribucija

Binimetinib se veže za proteine u ljudskoj plazmi (97,2 %) *in vitro*. Binimetinib se više distribuira u plazmi nego u krvi. U ljudi, taj omjer između krvi i plazme je 0,718. Nakon jednokratne doze od 45 mg [^{14}C] binimetiniba u zdravih ispitanika, prividni volumen raspodjele (V_z/F) binimetiniba iznosi 374 l.

Biotransformacija

Nakon jednokratne doze od 45 mg [^{14}C] binimetiniba u zdravih ispitanika, primarni putevi biotransformacije binimetiniba primijećeni u ljudi uključuju glukuronidaciju, N-dealkilaciju, hidrolizu amida, i gubitak etan-diola s bočnog lanca. Maksimalan doprinos izravne glukuronidacije klirensu binimetiniba procijenjen je na 61,2 %. Nakon jednokratne peroralne doze od 45 mg [^{14}C] binimetiniba u zdravih ispitanika, otprilike 60 % cirkulirajuće radioaktivnosti AUC u plazmi može se pripisati binimetinibu. *In vitro*, CYP1A2 i CYP2C19 kataliziraju stvaranje aktivnih metabolita, što predstavlja manje od 20 % kliničkog izlaganja binimetinibu.

Eliminacija

Nakon jednokratne peroralne doze od 45 mg [^{14}C] binimetiniba u zdravih ispitanika, srednja vrijednost od 62,3 % radioaktivnosti eliminirana je putem stolice, a 31,4 % putem mokraće. Na količinu nepromijenjenog binimetiniba izlučenog putem mokraće otpadalo je 6,5 % radioaktivnosti. Srednja vrijednost (CV%) prividnog klirensa (CL/F) binimetiniba bila je 28,2 litara/sat (17,5 %). Medijan (raspon) terminalnog poluvijeka ($T_{1/2}$) bio je 8,66 sati (raspon od 8,10 do 13,6 sati).

Interakcije lijeka

Učinak UGT1A1 induktora ili inhibitora na binimetinib

Binimetinib se pretežno metabolizira glukuronidacijom putem UGT1A1. Međutim, u podanalizi kliničkog ispitivanja nije primijećen jasan odnos između izlaganja binimetinibu i statusa UGT1A1 mutacije. Povrh toga, simulacije za istraživanje učinka 400 mg atazanavira (UGT1A1 inhibitora) na izlaganje dozi od 45 mg binimetiniba predvidjeli su sličan binimetinib C_{max} u prisutnosti ili odsustvu atazanavira. Stoga, razmjer interakcije lijekova posredovanih s UGT1A1 minimalan je i nije vjerojatno da će biti klinički relevantan; međutim, budući da to nije procijenjeno u službenom kliničkom ispitivanju, UGT1A1 induktore ili inhibitore potrebno je primjenjivati s oprezom.

Učinak CYP enzima na binimetinib

In vitro, CYP1A2 i CYP2C19 kataliziraju stvaranje aktivnih metabolita, AR00426032 (M3) oksidativnom N-demetilacijom.

Učinak binimetiniba na CYP supstrate

Binimetinib je slab reverzibilni inhibitor za CYP1A2 i CYP2C9.

Učinak transportnih proteina na binimetinib

Na temelju *in vitro* ispitivanja utvrđeno je da je binimetinib supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke na lijekove (BCRP). Malo je vjerojatno da inhibicija P-gp-a ili BCRP-a dovodi do klinički značajnog povećanja u koncentracijama binimetiniba, budući da binimetinib pokazuje umjerenu do visoku pasivnu permeabilnost.

Učinak binimetiniba na transportne proteine

Binimetinib je slab inhibitor prijenosnika OAT3. Ne očekuju se nikakve klinički značajne interakcije između lijekova prouzročene učinkom binimetiniba na druge transportere.

Binimetinib se metabolizira preko UGT-a i CYP1A2 i predstavlja supstrat za P-gp. Specifični induktori ovih enzima nisu proučavani i mogu dovesti do smanjenja djelotvornosti.

Posebne populacije

Dob, tjelesna težina

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize utvrđeno je da dob i tjelesna težina nemaju klinički značajan učinak na sistemsku izloženost binimetinibu u odraslih.

Nema dostupnih kliničkih podataka za pedijatrijsku populaciju. Sigurnosni profil u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. U adolescenata s metastatskim melanomom s mutacijom BRAF V600 u dobi od 12 do <18 godina, populacijske farmakokinetičke simulacije pokazuju da sljedeće doze i smanjenja doze za zbrinjavanje nuspojava dovode do izloženosti u plazmi sličnoj onoj postignutoj u odraslih:

- Za tjelesnu masu od 40 kg i više: doza za odrasle 45 mg BID s istim smanjenjem doze: 30 mg BID,
- Za tjelesnu masu manju od 40 kg: 30 mg BID na temelju simulacija kod manjih doza, ne predlaže se smanjenje doze,

Djeca mlađa od 12 godina ne smiju se liječiti binimetinibom.

Spol

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize (PK), PK binimetiniba bila je slična kod muškaraca i žena.

Rasa

Nema dovoljno podataka za procjenu potencijalnih razlika u izloženosti binimetinibu na temelju rase ili etničke pripadnosti.

Oštećenje jetrene funkcije

Kako se binimetinib primarno metabolizira i eliminira putem jetre, u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije izloženost lijeku može biti povećana. Rezultati iz posebnog kliničkog ispitivanja samo binimetiniba ukazuju na sličnu izloženost u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh A) i ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom. Dvostruko povećanje ukupnog izlaganja binimetinibu (AUC) primijećeno je u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh B) i teškim (Child-Pugh C) oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.2). Povećanje postaje trostruko u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije ako se uzme u obzir izloženost nevezanom binimetinibu (vidjeti dio 4.2).

Gilbertov sindrom

Binimetinib nije procijenjen u bolesnika s Gilbertovom bolesti. Budući da je glavni put jetrene transformacije binimetiniba glukoronidacija, odluku o liječenju mora donijeti liječnik koji provodi liječenje, uzimajući u obzir individualni omjer rizika i koristi.

Oštećenje bubrežne funkcije

Binimetinib podliježe minimalnoj eliminaciji putem bubrega. Rezultati iz posebnog kliničkog ispitivanja pokazali su da je kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ($eGFR \leq 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) došlo do 29 % povećanja u izloženosti (AUC_{inf}), povećanja od 21 % za C_{max} , i smanjenja od 22 % za CL/F u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Te su razlike bile unutar varijabilnosti primijećene za te parametre u objema skupinama ovog ispitivanja (25 % - 49 %) i varijabilnosti prethodno primijećene u kliničkim ispitivanjima bolesnika, stoga te razlike vjerojatno nisu klinički relevantne.

Učinci oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku binimetiniba u kombinaciji s enkorafenibom nisu klinički procijenjeni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ponovljena peroralna primjena binimetiniba kod štakora do 6 mjeseci povezuje se s mineralizacijom mekog tkiva, lezijama želučane sluznice i reverzibilnim minimalnim do umjerenim kliničkim patološkim promjenama pri 7 do 12,5 puta većoj izloženosti od one u ljudi pri terapijskim dozama. U ispitivanju iritacije želuca kod štakora primijećena je povećana incidencija površinskih lezija sluznice i hemoragičnih ulkusa. Kod makaki majmuna, peroralna primjena binimetiniba povezuje se sa želučano-crijevnom netolerancijom, umjerenim kliničkim patološkim promjenama, hipercelularnosti koštane srži i mikroskopskim nalazima želučano-crijevnih upala, reverzibilne pri najmanjim dozama koje su ispod razina izloženosti pri terapijskim dozama u ljudi.

Kancerogeni potencijal binimetiniba nije procijenjen. Rezultati standardnog ispitivanja genotoksičnosti s binimetinibom bili su negativni.

Potencijalni učinci binimetiniba na embrij i fetus procijenjeni su kod štakora i zečeva. Kod fetusa štakora je primijećeno manje dobivanje na težini, manja težina fetusa te smanjen broj okoštanih sternebri kod fetusa. Nisu primijećeni nikakvi učinci kod izloženosti 14 puta veće od one u ljudi pri terapijskim dozama.

Kod kunića su primijećeni mortalitet, fizički znakovi toksičnosti kod majki, manja gestacijska težina i pobačaji. Broj vijabilnih fetusa i tjelesna težina fetusa smanjeni su, a povećani su postimplantacijski gubitak i resorpcija. Primijećena je povećana pojava ventrikularnih septalnih defekata kod fetusa te promjene plućnog aterijskog stabla u slučaju primjene najvećih doza. Nisu primijećeni nikakvi učinci pri izloženosti tri puta većoj od one u ljudi pri terapijskim dozama.

Ispitivanja plodnosti nisu provedena s binimetinibom. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze nisu utvrđeni problemi vezani uz plodnost pri patološkom ispitivanju reproduktivnih organa kod štakora i majmuna.

Binimetinib pokazuje fototoksični potencijal *in vitro*.

Minimalni rizik za fotosenzibilizaciju pokazao se *in vivo* pri peroralnoj dozi s 3,8-struko većom izloženosti od one postignute u ljudi pri preporučenim dozama. Ovi podaci sugeriraju da binimetinib nosi minimalan rizik fototoksičnosti pri terapijskim dozama kod bolesnika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat

celuloza, mikrokristalična (E460i)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

karmelozanatrij, umrežena (E468)

magnezijev stearat (E470b)

Film-ovojnica

Mektovi 15 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol) (E1203)

makrogol 3350 (E1521)

titanijev dioksid (E171)

talk (E533b)

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crni (E172)

Mektovi 45 mg filmom obložene tablete

poli(vinilni alkohol) (E1203)

makrogol 4000 (E1521)

kalcijev karbonat (E170)

talk (E533b)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Mektovi 15 mg filmom obložene tablete

PVC/PVDC/Al blister koji sadrži 12 tableta. Jedno pakiranje sadrži 84 ili 168 tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Mektovi 45 mg filmom obložene tablete

PVC/PVDC/Al blister koji sadrži 14 tableta. Jedno pakiranje sadrži 28 ili 56 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mektovi 15 mg filmom obložene tablete

EU/1/18/1315/001 84 filmom obložene tablete
EU/1/18/1315/002 168 filmom obloženih tableta

Mektovi 45 mg filmom obložene tablete

EU/1/18/1315/003 28 filmom obloženih tableta
EU/1/18/1315/004 56 filmom obloženih tableta

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Mektovi 15 mg filmom obložene tablete
binimetinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg binimetiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Tablete također sadrže laktozu. Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

84 filmom obložene tablete
168 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1315/001 84 filmom obložene tablete
EU/1/18/1315/002 168 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

mektovi 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Mektovi 15 mg tablete
binimetinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pierre Fabre Médicament

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Mektovi 45 mg filmom obložene tablete
binimetinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg binimetiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Tablete također sadrže laktozu. Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1315/003 28 filmom obloženih tableta
EU/1/18/1315/004 56 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

mektovi 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Mektovi 45 mg tablete
binimetinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pierre Fabre Médicament

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Mektovi 15 mg filmom obložene tablete

Mektovi 45 mg filmom obložene tablete

binimetinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je lijek Mektovi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Mektovi
3. Kako uzimati lijek Mektovi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Mektovi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je lijek Mektovi i za što se koristi

Lijek Mektovi je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar binimetinib. Koristi se u odraslih u kombinaciji s drugim lijekom koji sadrži enkorafenib za liječenje vrste raka kože koji se zove melanom ili vrste raka pluća koji se zove rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC)

- koji ima određenu promjenu (mutaciju) gena pod nazivom *BRAF*, odgovornog za stvaranje proteina, i
- koji se proširio na druge dijelove tijela ili se ne može ukloniti kirurškim zahvatom.

Mutacije u *BRAF* genu mogu stvoriti proteine koji prouzrokuju rast raka. Lijek Mektovi cilja drugi protein pod nazivom „MEK” koji pospješuje rast stanica raka. Kada se lijek Mektovi koristi u kombinaciji s enkorafenibom (koji cilja promijenjeni protein „BRAF”), ova kombinacija usporava ili zaustavlja rast raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Mektovi

Prije početka liječenja, Vaš će liječnik provjeriti prisustvo *BRAF* mutacije.

Budući da se lijek Mektovi koristi u kombinaciji s enkorafenibom, pažljivo pročitajte uputu o lijeku za enkorafenib, kao i ovu uputu.

Nemojte uzimati lijek Mektovi

- ako ste alergični na binimetinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego uzmete lijek Mektovi obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri vezano uz sva Vaša medicinska stanja, pogotovo ako imate bilo što od sljedećeg:

- srčane probleme
- probleme s krvarenjem ili ako uzimate lijekove koji mogu uzrokovati krvarenje
- probleme s očima, uključujući i glaukom ili povećan tlak u očima
- probleme s mišićima
- visok krvni tlak
- krvne ugruške
- probleme s plućima ili disanjem
- probleme s jetrom

Obavijestite svog liječnika ako ste ikad imali začepljenje vene koja odvodi krv iz oka (okluzija mrežnične vene), jer se lijek Mektovi ne preporučuje u takvom slučaju.

Obavijestite svog liječnika ako imate drugu vrstu raka osim melanoma ili NSCLC-a jer binimetinib u kombinaciji s enkorafenibom može pogoršati određene druge vrste raka.

Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako tijekom uzimanja ovog lijeka primijetite sljedeće:

- **Srčani problemi:** lijek Mektovi može učiniti da Vaše srce slabije radi ili pogoršati postojeće srčane probleme. Vaš će liječnik prije i tijekom liječenja ovim lijekom provjeriti radi li Vaše srce ispravno. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve simptome srčanih tegoba, kao što su osjećaj omaglice, umora, ošamućenosti, nedostatak zraka, osjećaj lupanja srca, ubrzan puls, preskakanje srca ili ako su Vam noge otečene.
- **Krvarenja:** lijek Mektovi može prouzročiti ozbiljne probleme s krvarenjem. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve simptome krvarenja, kao što su iskašljavanje krvi, krvni ugrušci, povraćanje koje sadrži krv ili izgleda poput „taloga kave”, crvene ili crne stolice koja izgleda poput katrana, krv u mokraći, bol u trbuhu ili neobična krvarenja iz rodnice. Također obavijestite liječnika ako imate glavobolju, omaglicu ili slabost.
- **Problemi s očima:** lijek Mektovi može prouzročiti ozbiljne očne probleme. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite zamućenje vida, sljepilo ili druge poremećaje vida (npr. obojene točkice u vidnom polju) ili halo (viđenje nejasnih aureola oko objekata). Liječnik će Vam pregledati oči ukoliko imate problema s očima dok uzimate lijek Mektovi.
- **Problemi s mišićima:** lijek Mektovi može prouzročiti razgradnju mišića (rabdomiolizu). Vaš će liječnik provesti krvne pretrage kako bi provjerio pojavu problema s mišićima prije i tijekom liječenja. Kao mjeru opreza, pijte puno tekućine tijekom liječenja. Odmah obavijestite svog liječnika budete li imali bolove u mišićima, grčeve, ukočenost, spazam, tamnu mokraću.
- **Visok krvni tlak:** lijek Mektovi može povećati krvni tlak. Vaš će liječnik ili medicinska sestra provjeriti krvni tlak prije i tijekom liječenja lijekom Mektovi. Odmah obavijestite liječnika budete li imali jake glavobolje, osjećali omaglicu, ošamućenost ili ukoliko Vam je tlak izmjeren kućnim tlakomjerom mnogo viši nego inače.

- **Krvni ugrušci:** lijek Mektovi može prouzročiti krvne ugruške u rukama ili nogama te ako ugrušak dospije u pluća, može dovesti do smrti. Odmah obavijestite liječnika budete li imali bol u prsnoj koži, iznenadni nedostatak zraka, poteškoće pri disanju, bol u nogama s ili bez oticanja, oticanje ruku i nogu ili hladne, blijede ruke ili noge. Ako je potrebno, liječnik može odlučiti da prekine liječenje privremeno ili trajno.
- **Problemi s plućima ili disanjem:** ovaj lijek može prouzročiti probleme s plućima ili disanjem, uključujući upalu pluća (pneumonitis ili intersticijska bolest pluća); znakovi i simptomi mogu uključivati sljedeće: kašalj, nedostatak zraka ili umor. Ako je potrebno, liječnik može prekinuti liječenje privremeno ili trajno.
- **Promjene na koži:** lijek Mektovi može, ako se uzima zajedno s enkorafenibom, prouzročiti druge vrste raka kože, kao što je planocelularni karcinom. Liječnik će provjeriti Vašu kožu prije početka liječenja, potom svaka 2 mjeseca tijekom liječenja te do 6 mjeseci nakon što prestanete uzimati te lijekove da bi provjerio eventualnu pojavu bilo kakvog novog raka kože. Obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve promjene na koži tijekom i nakon liječenja, uključujući i sljedeće: nova bradavica, rana na koži ili crvenkasta kvržica koja krvari ili ne prolazi ili promjena veličine ili boje madeža.
Dodatno, kako bi isključio prisustvo planocelularnog karcinoma, liječnik će Vam pregledati glavu, vrat, usta i limfne žlijezde, a trebate redovito ići i na CT snimanje. Ovo je mjera opreza za slučaj nastanka tvorbe planocelularnog karcinoma unutar Vašeg tijela. Također se preporučuju genitalni pregledi (za žene) te analni pregledi prije početka i na kraju liječenja.
- **Problemi s jetrom:** lijek Mektovi može prouzročiti abnormalne krvne pretrage u svezi s funkcijom jetre (povećane razine jetrenih enzima). Vaš će liječnik provesti krvne pretrage kako bi provjerio Vašu jetru prije i tijekom liječenja.

Ako osjetite sljedeće simptome, odmah se obratite svom liječniku jer to može biti stanje opasno po život: mučnina, nedostatak zraka, nepravilni otkucaji srca, grčevi u mišićima, napadaji, zamucenje mokraćne, smanjeno izlučivanje mokraćne i umor. Oni mogu biti uzrokovani skupinom metaboličkih komplikacija koje se mogu pojaviti tijekom liječenja raka, a uzrokovane su produktima raspada umirućih stanica raka (sindrom lize tumora (TLS)) i mogu dovesti do promjena u funkciji bubrega (pogledajte također dio 4. Moguće nuspojave).

Djeca i adolescenti

Lijek Mektovi ne preporučuje se djeci i adolescentima mlađim od 18 godina. Ovaj lijek nije ispitivan u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i lijek Mektovi

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na način na koji lijek Mektovi djeluje ili učiniti vjerojatnijim da ćete imati nuspojave. Posebno, obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji lijek s ovog popisa ili bilo koji drugi lijek:

- neki lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija, kao što su rifampicin i ciprofloksacin
- lijekovi koji se koriste za liječenje epilepsije kao što su fenobarbital, fenitoin, karbamazepin
- neki lijekovi za liječenje HIV infekcije, kao što su indinavir, atazanavir
- lijek za liječenje karcinoma pod nazivom sorafenib
- biljni lijekovi protiv depresije: gospina trava
- lijekovi koji se koriste za liječenje depresije, kao što je duloksetin
- lijekovi kojima se obično liječi visok kolesterol, kao što je pravastatin
- lijek kojim se liječe problemi s disanjem, teofilin.

Trudnoća

Lijek Mektovi ne preporučuje se tijekom trudnoće. Može uzrokovati trajno oštećenje ili prirođene mane u nerođenog djeteta.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti pouzdanu kontracepciju dok uzimate lijek Mektovi i morate nastaviti s pouzdanom kontracepcijom najmanje 1 mjesec nakon uzimanja zadnje doze. Odmah se obratite svom liječniku ako zatrudnite dok uzimate lijek Mektovi.

Dojenje

Lijek Mektovi ne preporučuje se tijekom dojenja. Nije poznato prelazi li Mektovi u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojiti, pitajte svog liječnika za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Mektovi može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Izbjegavajte vožnju ili upotrebu strojeva ako imate problema s vidom ili druge nuspojave koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima (pogledajte dio 4.) dok uzimate lijek Mektovi. Obratite se liječniku ako niste sigurni možete li voziti.

Lijek Mektovi sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Mektovi

Koliko lijeka uzeti

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Mektovi je 45 mg (tri tablete od 15 mg ili jedna tableta od 45 mg) dvaput na dan približno svakih 12 sati, što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 90 mg. Također ćete biti liječeni i drugim lijekom, enkorafenibom.

Ako dobijete ozbiljne nuspojave (poput srčanih problema, problema s očima ili problema s kožom), liječnik može smanjiti dozu ili privremeno odnosno trajno prekinuti liječenje.

Kako uzimati lijek Mektovi

Tablete treba progutati cijele s vodom. Lijek Mektovi može se uzeti s hranom ili između obroka.

Ako ne možete progutati cijele tablete, Mektovi 15 mg tablete možete otopiti u maloj čaši (oko 10 ml, približno 2 čajne žličice) vode, soka od naranče ili soka od jabuke i odmah popiti. Čašu zatim treba isprati s dodatnih 10 ml (približno 2 čajne žličice) vode, soka od naranče ili soka od jabuke, a sadržaj odmah popiti. Ako se mješavina ne upotrijebi unutar 30 minuta, bacite je i pripremite novu.

Ako ste bolesni

Ako budete povraćali u bilo kojem trenutku nakon uzimanja lijeka Mektovi, nemojte uzimati dodatnu dozu. Uzmite sljedeću dozu prema rasporedu.

Ako uzmete više lijeka Mektovi nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. Ako je moguće, pokažite im ovu uputu i pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Mektovi

Ako propustite dozu lijeka Mektovi, uzmite je čim se sjetite. Ali, ako kasnite s propuštenom dozom više od 6 sati, preskočite tu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite s uzimanjem tableta po uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Mektovi

Važno je uzimati lijek Mektovi dokle god Vam ga liječnik propisuje. Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako Vam to ne odredi liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Lijek Mektovi može izazvati ozbiljne nuspojave. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava po prvi put ili ako se nuspojave pogoršaju (pogledajte također dio 2).

Srčani problemi: lijek Mektovi može utjecati na to koliko dobro Vaše srce radi (smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke); znakovi i simptomi mogu uključivati:

- osjećaj omaglice, umora ili ošamućenosti
- nedostatak zraka
- osjećaj kao da Vam srce lupa, ubrzano kuca ili kuca nepravilno
- oticanje nogu

Visok krvni tlak: lijek Mektovi može povećati krvni tlak. Odmah obavijestite liječnika ako osjetite jaku glavobolju, omaglicu ili ošamućenost ili ako Vam je krvni tlak, izmjeren kućnim tlakomjerom, puno viši od uobičajenog.

Krvni ugrušci: lijek Mektovi može prouzročiti krvne ugruške (vensku tromboemboliju uključujući i plućnu emboliju); znakovi i simptomi mogu uključivati sljedeće:

- bol u prsima
- iznenadan nedostatak zraka ili poteškoće s disanjem
- bol u nogama s ili bez oticanja
- oticanje ruku ili nogu
- hladne, blijede ruke ili noge

Problemi s očima: lijek Mektovi može prouzročiti propuštanje tekućine ispod mrežnice u oku, što rezultira odvajanjem različitih slojeva u oku (odvajanje pigmentnog epitela mrežnice), što može izazvati:

- zamućenje vida, gubitak vida ili druge promjene vida (npr. obojene točkice u vidnom polju)
- halo (viđenje nejasnih aura oko objekata)
- bol u oku, oticanje ili crvenilo

Problemi s mišićima: lijek Mektovi može uzrokovati razgradnju mišića (rabdomioliza) koja može prouzročiti oštećenje bubrega koje može uzrokovati smrt; znakovi i simptomi mogu uključivati sljedeće:

- bol u mišićima, grčeve, ukočenost ili spazam
- tamno obojenu mokraću

Krvarenja: lijek Mektovi može prouzročiti ozbiljna krvarenja. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve neobična krvarenja ili znakove krvarenja, uključujući i sljedeće:

- glavobolje, omaglicu ili slabost
- iskašljavanje krvi ili krvnih ugrušaka
- povraćanje koje sadrži krv ili izgleda kao „talog kave“
- crvenu ili crnu stolicu koja izgleda poput katrana
- pojavu krvi u mokraći
- bol u trbuhu
- neuobičajeno vaginalno krvarenje

Druge vrste raka kože: ako se lijek Mektovi uzima s enkorafenibom, bolesnik može razviti druge vrste raka kože, kao što je planocelularni karcinom. Te su vrste raka kože (pogledajte također dio 2.) uobičajeno ograničene na malu površinu i mogu se ukloniti kirurškim zahvatom, a liječenje lijekom Mektovi (i enkorafenibom) može se nastaviti bez prekida.

Sindrom lize tumora: lijek Mektovi može uzrokovati ubrzano raspadanje stanica raka što kod nekih ljudi može imati smrtni ishod. Simptomi mogu uključivati mučninu, nedostatak zraka, nepravilne otkucaje srca, grčeve u mišićima, napadaje, zamućenje mokraće, smanjeno izlučivanje mokraće i umor.

Druge nuspojave pri istodobnoj primjeni lijeka Mektovi i enkorafeniba

Osim gore spomenutih ozbiljnih nuspojava, osobe koje uzimaju zajedno lijek Mektovi i enkorafenib mogu iskusiti i sljedeće nuspojave.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- problem sa živcima koji može uzrokovati bol, gubitak osjeta ili trnce u šakama i stopalima
- glavobolja
- omaglica
- krvarenja s raznih mjesta u tijelu
- problemi s vidom (poremećaj vida)
- bol u trbuhu
- proljev
- povraćanje
- mučnina
- zatvor
- svrbež
- suha koža
- gubitak ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- razne vrste osipa kože
- zadebljanje vanjskih slojeva kože
- bol u zglobovima (artralgija)
- mišićni poremećaji
- bol u leđima
- bol u udovima
- vrućica
- oticanje šaka ili stopala (periferni edem), lokalizirano oticanje
- umor
- poremećaj vrijednosti pretraga krvi povezanih s funkcijom jetre
- poremećaj vrijednosti pretraga krvi povezanih s kreatin kinazom u krvi, koja ukazuje na oštećenje srca, mozga i mišića

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- neke vrste tumora kože, kao što su papilom kože
- alergijska reakcija koja može uključivati oticanje lica i poteškoće s disanjem
- promjene okusa
- upala oka (uveitis)
- upala debelog crijeva (kolitis)
- crvenilo, ispucala ili oštećena koža
- upala masnog potkožnog sloja, simptomi uključuju osjetljive kožne kvržice
- osip na koži koji može biti u obliku područja promijenjene boje, u razini kože ili u obliku uzdignutih čvorića poput akni (dermatitis s aknama)
- crvenilo, perutanje kože ili mjehurići na šakama i stopalima (palmarno-plantarna eritrodizestezijski sindrom šaka-stopalo)
- zatajenje bubrega
- poremećaj vrijednosti laboratorijskih pretraga povezanih s funkcijom bubrega (porast kreatinina)
- poremećaj vrijednosti laboratorijskih pretraga povezanih s funkcijom jetre (alkalna fosfataza u krvi)
- poremećaj vrijednosti laboratorijskih pretraga povezanih s funkcijom gušterače (amilaza, lipaza)
- povećana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- neke vrste tumora kože, kao što su bazocelularni karcinom
- slabost ili paraliza mišića lica
- upala gušterače (pankreatitis) koja uzrokuje jaku bol u truhu

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Mektovi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Mektovi sadrži

- Djelatna tvar je binimetinib.
Mektovi 15 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 15 mg binimetiniba.
Mektovi 45 mg filmom obložene tablete: jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg binimetiniba.
- Drugi sastojci su:
 - Jezgra tablete: laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza (E460i), bezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), umrežena karmelozanatrij (E468) i magnezijev stearat (E470b). Pogledajte dio 2. „Lijek Mektovi sadrži laktozu”.

- Film-ovojnica tablete:
Mektovi 15 mg filmom obložene tablete: poli(vinilni alkohol) (E1203), makrogol 3350 (E1521), titanijev dioksid (E171), talk (E533b), žuti željezov oksid (E172) i crni željezov oksid (E172).

Mektovi 45 mg filmom obložene tablete: poli(vinilni alkohol) (E1203), makrogol 4000 (E1521), kalcijev karbonat (E170), talk (E533b).

Kako lijek Mektovi izgleda i sadržaj pakiranja

Mektovi 15 mg filmom obložene tablete

Obložene tablete su žute do tamnožute boje, bez ureza, bikonveksne, ovalne filmom obložene tablete, s oznakom „A” utisnutom s jedne strane tablete i „15” s druge strane.

Lijek

Mektovi 15 mg filmom obložene tablete dostupan je u pakiranjima od 84 tablete (7 blistera od po 12 tableta) ili 168 tableta (14 blistera od po 12 tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Mektovi 45 mg filmom obložene tablete

Filmom obložene tablete su bijele do bjelkaste, bez ureza, bikonveksne, ovalne filmom obložene tablete s oznakom „45” utisnutom s jedne strane.

Lijek Mektovi 45 mg filmom obložene tablete dostupan je u pakiranjima od 28 tableta (2 blistera od po 14 tableta) ili 56 tableta (4 blistera od po 14 tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francuska

Proizvođač

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.