

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Mektovi 15 mg filmuhúðaðar töflur

Mektovi 45 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Mektovi 15 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af binimetinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 133,5 mg af laktósaeinhýdrati.

Mektovi 45 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 45 mg af binimetinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 234,9 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Mektovi 15 mg filmuhúðaðar töflur

Gular til dökkular, tvíkúptar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur án deilistriks, u.þ.b. 12 mm að lengd og 5 mm að breidd, merktar með „A“ kennimerkinu á annarri hlið töflunnar og „15“ á hinni hliðinni.

Mektovi 45 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar til beinhvítar, tvíkúptar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur án deilistriks, u.þ.b. 15 mm að lengd og 6 mm að breidd, merktar með „45“ á annarri hlið töflunnar.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sortuæxli

Binimetinib í samsettri meðferð með encorafenibi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sortuæxli sem er óskurðtækt eða með meinvörpum og er með BRAF V600-stökkbreytingu.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC)

Binemetinib í samsettri meðferð með encorafenibi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð og er með BRAF V600E-stökkbreytingu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja skal hefja og hafa umsjón með meðferð með binimetinibi samhliða encorafenibi.

Greining BRAF-stökkbreytinga

Áður en byrjað er að nota binimetinib samhliða encorafenibi verða sjúklingar að vera með staðfesta BRAF V600E-stökkbreytingu sem metin er með CE-merktu *in vitro* lækningatæki til greininga (IVD) með samsvarandi tilgangi. Ef CE-merkt greiningartæki er ekki tiltækt skal nota annað viðurkennt próf.

Verkun og öryggi binimetinibs samhliða encorafenibi hefur eingöngu verið staðfest hjá sjúklingum með sortuæxli sem tjá BRAF V600E- og V600K-stökkbreytingar, eða með NSCLC-krabbamein sem tjá BRAF V600E-stökkbreytingu. Binimetinib á ekki að nota samhliða encorafenibi hjá sjúklingum með illkynja sortuæxli sem innihalda villigerð BRAF eða NSCLC-krabbamein sem innihalda villigerð BRAF.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af binimetinibi er 45 mg (þrjár 15 mg töflur eða ein 45 mg tafla) tvisvar á sólarhring, á u.þ.b. 12 klukkustunda fresti, sem samsvarar heildarsólarhringsskammtinum 90 mg.

Aðlögun skammta

Til að hafa stjórn á aukaverkunum getur þurft að minnka skammta, gera tímabundið hlé á meðferð eða hætta meðferð (sjá hér að neðan og töflur 1 og 2).

Hjá sjúklingum sem fá 45 mg af binimetinibi tvisvar sinnum á sólarhring er ráðlagður minnkaður skammtur af binimetinibi 30 mg tvisvar á sólarhring. Skammtaminnkun undir 30 mg tvisvar á sólarhring er ekki ráðlögð. Hætta skal meðferð ef sjúklingur þolir ekki 30 mg til inntöku tvisvar á sólarhring.

Ef náðst hefur stjórn á aukaverkuninni sem leiddi til skammtalækkunar, má íhuga að hækka skammtinn á ný í 45 mg tvisvar á sólarhring. Ekki er ráðlegt að hækka skammtinn á ný í 45 mg tvisvar á sólarhring ef skammtalækkunin er vegna truflunar á starfsemi vinstri slegils (LVD) eða einhverra 4. stigs eiturvekana.

Ráðleggingar um skammtaaðlögun ef aukaverkanir koma fram má finna hér á eftir og í töflum 1 og 2.

Ef eiturvekanir sem tengjast meðferðinni koma fram þegar binimetinib er notað samhliða encorafenibi skal minnka skammta, gera hlé á meðferð eða stöðva meðferð með báðum lyfjunum á sama tíma. Undantekningar þar sem skammtaminnkun er aðeins nauðsynleg fyrir encorafenib (aukaverkanir sem fyrst og fremst tengjast encorafenibi) eru: handa-fótaheilkenni (PPES), æðahjúpsbólga, þ.m.t. litubólga og litu- og brárkleggjabólga (iridocyclitis) og lenging á QTc-bili.

Sjá nánari leiðbeiningar í kafla 4.2 um skammtaaðlögun encorafenibs ef einhverjar af þessum eiturvekunum koma fyrir, í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib.

Ef gert er tímabundið hlé á meðferð með binimetinibi skal minnka skammt encorafenibs í 300 mg einu sinni á sólarhring á meðan meðferðarhlé binimetinibis stendur yfir (sjá töflur 1 og 2), þar sem encorafenib þolist ekki vel sem einlyfjameðferð í skammtinum 450 mg. Ef meðferð með binimetinibi er hætt til frambúðar skal stöðva meðferð með encorafenibi.

Ef gert er tímabundið hlé á meðferð með encorafenibi (sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib) skal gera hlé á meðferð með binimetinibi. Ef meðferð með encorafenibi er hætt til frambúðar skal hætta notkun binimetinibs.

Sjá upplýsingar um skammta og ráðlagðar skammtabreytingar fyrir encorafenib í kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib.

Tafla 1: Ráðlögð skammtaöðlögun fyrir binimetinib (þegar það er notað samhliða encorafenibi) fyrir valdar aukaverkanir

Alvarleiki aukaverkana ^a	Binimetinib
<i>Viðbrögð í húð</i>	
2. stigs	Halda skal áfram meðferð með binimetinibi. Ef útbrot versna eða lagast ekki innan 2 vikna með meðferð skal gera hlé á meðferð með binimetinibi þar til stigi 0 til 1 er náð og halda síðan áfram með sama skammti ef um er að ræða fyrsta tilvik, eða hefja meðferð að nýju með minni skammti ef um er að ræða endurtekið 2. stigs tilvik.
3. stigs	Gera skal hlé á meðferð með binimetinibi þar til stigi 0 til 1 er náð og halda síðan áfram með sama skammti ef þetta er fyrsta tilvik, eða hefja meðferð að nýju með minni skammti ef um er að ræða endurtekið 3. stigs tilvik.
4. stigs	Hætta skal meðferð með binimetinibi til frambúðar.
<i>Tilvik tengd augum</i>	
Litþekjulos í sjónhimnu (retinal pigment epithelial detachment, RPED) með einkennum (2. eða 3. stigs)	Gera skal hlé á meðferð með binimetinibi í allt að 2 vikur og endurtaka augnskoðun, þ.m.t. mat á sjónskerpu. - Ef einkenni ganga til baka að stigi 0 eða 1 skal hefja meðferð á ný með binimetinibi í sama skammti. - Ef einkenni ganga til baka að stigi 2 skal hefja meðferð á ný með binimetinibi í minni skammti. - Ef einkenni ganga ekki til baka að stigi 2 skal hætta meðferð með binimetinibi til frambúðar.
Litþekjulos í sjónhimnu með einkennum (4. stigs) ásamt skertri sjónskerpu (4. stigs)	Hætta skal meðferð með binimetinibi til frambúðar.
Sjónubláæðalokun (retinal vein occlusion, RVO)	Hætta skal meðferð með binimetinibi til frambúðar.
<i>Atvik tengd hjarta</i>	
Lækkun útfallsbrots vinstri slegils, einkennalaust eða af stigi 2; alger (absolute) lækkun á útfallsbroti vinstri slegils sem er meiri en 10% frá upphafsgildi sem er undir eðlilegum neðri viðmiðunarmörkum (LLN)	Meta skal útfallsbrot vinstri slegils á 2 vikna fresti. - Ef einkennalaust: Gera skal hlé á meðferð með binimetinibi í allt að 4 vikur. Hefja skal meðferð með binimetinibi á ný með minni skammti ef allt eftirfarandi er til staðar innan 4 vikna: - Útfallsbrot vinstri slegils er við eða ofan við eðlileg neðri viðmiðunarmörk. - Alger lækkun frá upphafsgildi er 10% eða minni. - Ef lækkun á útfallsbroti vinstri slegils gengur ekki til baka innan 4 vikna skal hætta meðferð með binimetinibi til frambúðar.
Lækkun á útfallsbroti vinstri slegils af stigi 3 eða 4, eða starfstruflun í vinstri slegli með einkennum	Hætta skal meðferð með binimetinibi til frambúðar. Meta skal útfallsbrot vinstri slegils á 2 vikna fresti þar til einkenni hafa gengið til baka.
<i>Rákvöðvalýsa/hækkun kreatínfosfókínasa (CK)</i>	

Alvarleiki aukaverkana^a	Binimetinib
• 3. stigs (CK > 5 – 10x eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN)) án einkenna	Viðhalda skal skammti binimetinibs og tryggja skal að sjúklingurinn fái nægan vökva.
• 4. stigs (CK > 10x ULN) án einkenna	Gera skal hlé á meðferð með binimetinibi þar til einkenni hafa gengið til baka að stigi 0 eða 1. Tryggja skal að sjúklingurinn fái nægan vökva.
• 3. eða 4. stigs (CK > 5x eðlileg efri mörk) með einkennum frá vöðvum eða skert nýrnastarfsemi	Gera skal hlé á meðferð með binimetinibi þar til einkenni hafa gengið til baka að stigi 0 eða 1. • Ef ástandið lagast innan 4 vikna skal hefja meðferð með binimetinibi á ný með minni skammti, eða • hætta meðferð með binimetinibi til frambúðar.

Alvarleiki aukaverkana ^a	Binimetinib
<i>Bláæðasegarek (VTE)</i>	
Segamyndun í djúþbláæðum án fylgikvilla (uncomplicated DVT) eða lungnasegarek (PE) ≤ 3. stigs	Gera skal hlé á meðferð með binimetinibi. - Ef einkenni ganga til baka að stigi 0 eða 1 skal hefja meðferð á ný með minni skammti af binimetinibi, eða - Ef einkenni ganga ekki til baka skal hætta meðferð með binimetinibi til frambúðar.
4. stigs lungnasegarek	Hætta skal meðferð með binimetinibi til frambúðar.
<i>Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa</i>	
Af stigi 2 aspartatamínótransferasi (ASAT) eða alanínámínótransferasi (ALAT) > 3x - ≤ 5 x eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN))	Halda skal áfram meðferð með binimetinibi í sama skammti. Ef einkenni lagast ekkert innan 2 vikna skal gera hlé á meðferð með binimetinibi þar til stigi 0 eða 1 eða gildum fyrir meðferð/upphafsgildum er náð og halda síðan áfram með sama skammti.
Fyrsta tilvik á 3. stigi (ASAT eða ALAT > 5x ULN og gallrauði í blóði > 2x ULN)	Gera skal hlé á meðferð með binimetinibi í allt að 4 vikur - Ef einkenni ganga til baka að stigi 0 eða 1, eða að upphafsgildi, skal halda áfram meðferð með minni skammti af binimetinibi, eða - Ef einkenni ganga ekki til baka skal hætta meðferð með binimetinibi til frambúðar.
Fyrsta tilvik á 4. stigi (ASAT eða ALAT > 20 ULN)	Gera skal hlé á meðferð með binimetinibi í allt að 4 vikur. - Ef einkenni ganga til baka að stigi 0 eða 1, eða að upphafsgildi, skal halda áfram meðferð með minni skammti af binimetinibi, eða - Ef einkenni ganga ekki til baka skal hætta meðferð með binimetinibi til frambúðar. Eða hætta skal meðferð með binimetinibi til frambúðar.
Endurtekin tilvik á 3. stigi (ASAT eða ALAT > 5x ULN og gallrauði í blóði > 2x ULN)	Íhuga skal að hætta meðferð með binimetinibi til frambúðar.
Endurtekin tilvik á 4. stigi (ASAT eða ALAT > 20 ULN)	Hætta skal meðferð með binimetinibi til frambúðar.
<i>Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis)</i>	
2. stigs	Gera skal hlé á meðferð með binimetinibi í allt að 4 vikur. - Ef einkenni ganga til baka að stigi 0 eða 1 skal hefja meðferð á ný með minni skammti af binimetinibi, eða - Ef ástandið gengur ekki til baka innan 4 vikna skal hætta meðferð með binimetinibi til frambúðar.
3. eða 4. stig	Hætta skal meðferð með binimetinibi til frambúðar.

^a Stig í samræmi við viðmið Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)), útgáfu 4.03

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir binimetinib (þegar það er notað samhliða encorafenibi) fyrir aðrar aukaverkanir

Samantekt á aukaverkunum	Binimetinib
- Endurteknar eða óbærilegar 2. stigs aukaverkanir - Fyrsta tilvik 3. stigs aukaverkana	Gera skal hlé á meðferð með binimetinibi í allt að 4 vikur. - Ef einkenni ganga til baka að stigi 0 eða 1, eða að upphafsgildi, skal halda áfram meðferð með minni skammti af binimetinibi, eða - Ef einkenni ganga ekki til baka skal hætta meðferð með binimetinibi til frambúðar.
Fyrsta tilvik 4. stigs aukaverkana	Gera skal hlé á meðferð með binimetinibi í allt að 4 vikur. - Ef einkenni ganga til baka að stigi 0 eða 1, eða að upphafsgildi, skal halda áfram meðferð með minni skammti af binimetinibi, eða - Ef einkenni ganga ekki til baka skal hætta meðferð með binimetinibi til frambúðar. Eða hætta skal meðferð með binimetinibi til frambúðar.
Endurteknar 3. stigs aukaverkanir	Íhuga skal að hætta meðferð með binimetinibi til frambúðar.
Endurteknar 4. stigs aukaverkanir	Hætta skal meðferð með binimetinibi til frambúðar.

Tímalengd meðferðar

Meðferð skal haldið áfram þar til sjúklingurinn hefur ekki lengur ávinning af henni eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Ef skammtar gleymast

Ef gleymist að taka skammt af binimetinibi skal ekki taka hann ef minna en 6 klst. eru þar til taka á næsta skammt.

Uppköst

Ef kastað er upp eftir töku binimetinibs á sjúklingurinn ekki að taka aukaskammt heldur taka næsta skammt samkvæmt áætlun.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga sem eru 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur A).

Þar sem encorafenib er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með miðlungsmikla (Child-Pugh-flokkur B) eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur C) er heldur ekki ráðlagt að gefa þessum sjúklingum binimetinib (sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun binimetinibs hjá börnum og unglingum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Mektovi er til inntöku.

Gleypa á töflurnar heilar með vatni. Töflurnar má taka með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Binimetinib á að gefa í samsettri meðferð með encorafenibi. Sjá kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib til að fá nánari upplýsingar um varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við meðferð með encorafenibi.

Binimetinib samhliða encorafenibi hjá sjúklingum þar sem sjúkdómur hefur versnað við meðferð með BRAF-hemli

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun samhliða meðferðar með binimetinibi og encorafenibi hjá sjúklingum sem hafa fengið sjúkdómsversnun við fyrri meðferð með BRAF-hemli sem meðferð sortuæxlis (melanoma) sem er óskurdækt eða með meinvörpum og er jákvætt fyrir stökkbreytingunni BRAF V600. Þessi gögn sýna að verkun samsettu lyfjameðferðarinnar væri minni hjá þessum sjúklingum.

Samhliða meðferð með binimetinibi og encorafenibi hjá sjúklingum með meinvörp í heila

Takmarkaðar upplýsingar um verkun liggja fyrir um samhliða meðferð binimetinibs og encorafenibs hjá sjúklingum með sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu eða NSCLC-krabbamein með BRAF V600E-stökkbreytingu sem myndað hefur meinvörp í heila (sjá kafla 5.1).

Starfstruflun í vinstri slegli (LVD)

Starfstruflun í vinstri slegli, sem skilgreind er sem lækkun á útfallsbroti, með eða án einkenna, getur komið fyrir við gjöf binimetinibs.

Mælt er með því að útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) sé metið með hjartaómun eða ísótópaskanni (MUGA) áður en meðferð með binimetinibi er hafin, einum mánuði eftir upphaf meðferðar og síðan á u.þ.b. þriggja mánaða fresti eða oftar ef klínísk ástæða er til, meðan á meðferð stendur. Meðhöndla má minnkandi útfallsbrot í vinstri slegli með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi binimetinibs þegar það er gefið samhliða encorafenibi hjá sjúklingum þar sem upphafsgildi fyrir útfallsbrot vinstri slegils er annað hvort lægra en 50% eða undir gildandi eðlilegum neðri viðmiðunarmörkum. Því skal nota binimetinib með varúð hjá þessum sjúklingum og ef um er að ræða einkenni um starfstruflun vinstri slegils, LVEF á 3. eða 4. stigi eða algjöra lækkun LVEF frá upphafsgildi sem er $\geq 10\%$, skal hætta notkun binimetinibs og meta LVEF á 2 vikna fresti þar til einkenni ganga til baka.

Blæðingar

Blæðingar, þ.m.t. meiriháttar blæðingartilvik, geta komið fram við notkun binimetinibs (sjá kafla 4.8). Hætta á blæðingum gæti aukist við samhliða notkun segavarnarlyfja og lyfja sem hamla virkni blóðflagna. Meðhöndla skal blæðingartilvik á ≥ 3 . stigi með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá töflu 2 í kafla 4.2) og eins og klínísk ástæða er til.

Eiturverkanir á augu

Eiturverkanir á augu, þ.m.t. litþekjulos í sjónhimnu (RPED) og sjónubláæðalokun (RVO) geta komið fram við notkun binimetinibs. Tilkynnt hefur verið um æðahjúpsbólgu, þ.m.t. litu- og brárkleggjabólgu (e. iridocyclitis) og lithimnubólgu hjá sjúklingum á meðferð með binimetinibi samhliða encorafenibi (sjá kafla 4.8).

Binimetinib er ekki ráðlagt fyrir sjúklinga með sögu um sjónubláæðalokun. Öryggi binimetinibs hefur ekki verið staðfest hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir sjónubláæðalokun, þar með talið ómeðhöndlaða gláku, háþrýsting í augum, ómeðhöndlaða sykursýki eða sögu um ofseigju (e. hyperviscosity) eða aukna storknunarartilhneigingu blóðs. Því skal nota binimetinib með varúð hjá þessum sjúklingum.

Meta á sjúklinga við hverja komu til læknisins með tilliti til einkenna nýrra eða versnandi sjóntruflana. Ef einkenni nýrra eða versnandi sjóntruflana koma fram, þ.m.t. minnkuð miðjusjón, þokusýn eða sjóntap, er mælt með tafarlausri augnrannsókn.

Meðhöndla má litþekjulos í sjónhimnu með einkennum með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Hætta skal meðferð með binimetinibi til frambúðar ef sjónubláæðalokun kemur fyrir (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Sjá leiðbeiningar í kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib ef sjúklingurinn fær æðahjúpsbólgu meðan á meðferð stendur.

Hækkun á kreatínínasa og rákvöðvalýsa

Hækkun á kreatínínasa án einkenna hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með binimetinibi (sjá kafla 4.8) og tilkynnt var um rákvöðvalýsu í sjaldgæfum tilvikum. Sérstaklega skal fylgjast með sjúklingum með taugakvilla sem tengjast hækkun á kreatínínasa og rákvöðvalýsu.

Fylgjast skal með gildum kreatínínasa og kreatíníns mánaðarlega fyrstu 6 mánuði meðferðar og eins og klínísk ástæða er til. Ráðleggja skal sjúklingnum að viðhalda fullnægjandi vökvainntöku meðan á meðferð stendur. Með hliðsjón af alvarleika einkenna og hversu mikið kreatínínasi og kreatínín hækkar getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Háþrýstingur

Háþrýstingur eða versnun fyrirbyggjandi háþrýstings getur komið fram við notkun binimetinibs. Mæla skal blóðþrýsting í upphafi og hafa eftirlit með honum meðan á meðferð stendur, ásamt hefðbundinni blóðþrýstingslækkandi meðferð ef við á. Ef um er að ræða verulegan háþrýsting er ráðlagt að gera hlé á meðferð með binimetinibi þar til náðst hefur stjórn á háþrýstingnum (sjá töflu 2 í kafla 4.2).

Bláæðasegarek

Bláæðasegarek getur komið fyrir við notkun binimetinibs (sjá kafla 4.8). Nota skal binimetinib með varúð hjá sjúklingum sem eru í hættu á eða hafa sögu um bláæðasegarek.

Ef sjúklingur fær bláæðasegarek eða lungnasegarek meðan á meðferð stendur, skal meðhöndla það með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Lungnabólga/millivefslungnasjúkdómur

Lungnabólga/millivefslungnasjúkdómur getur komið fyrir við notkun binimetinibs. Gera skal hlé á meðferð með binimetinibi hjá sjúklingum þar sem grunur leikur á lungnabólgu eða millivefslungnasjúkdómi, þ.m.t. hjá sjúklingum sem eru með ný eða versnandi einkenni frá lungum eins og hósta, mæði, súrefnisskort, þéttingu í lungum (reticular opacities) eða íferðir í lungum

(sjá töflu 1 í kafla 4.2). Hætta skal notkun binimetinibs til frambúðar hjá sjúklingum sem greinast með lungnabólgu eða millivefslungnasjúkdóm sem tengist meðferðinni.

Ný frumkomin illkynja æxli

Ný frumkomin illkynja æxli, í eða utan húðar, hafa komið í ljós hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með BRAF-hemlum og geta komið fyrir þegar binimetinib er notað samhliða encorafenibi (sjá kafla 4.8).

Illkynja æxli í húð

Illkynja æxli í húð á borð við flöguþekjukrabbamein í húð (cuSCC), þ.m.t. hyrni- og þyrnifrumuæxli (e. kerathoacanthoma), hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með binimetinibi samhliða encorafenibi.

Framkvæma skal húðsjúkdómafræðilegt mat áður en meðferð með binimetinibi samhliða encorafenibi er hafin, á tveggja mánaða fresti meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð er hætt. Grunsamlegar húðskemmdir skulu meðhöndlaðar með brottskurði og húðmeinafræðilegu mati. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að láta lækinn tafarlaust vita ef nýjar húðskemmdir myndast. Halda skal meðferð með binimetinibi og encorafenibi áfram án skammtabreytinga.

Illkynja æxli sem eru ekki í húð

Vegna verkunarmáta encorafenibs getur það stuðlað að vexti illkynja æxla, tengt virkjun RAS með stökkbreytingum eða með öðrum hætti. Sjúklingar sem fá binimetinib samhliða encorafenibi skulu gangast undir höfuð- og hálsskoðun, sneiðmyndatöku af brjóstholi/kviðarholi, endaþarms- og grindarholsskoðun (hjá konum) og heildartalningu blóðkorna áður en meðferð er hafin, meðan á meðferð stendur og í lok meðferðar eftir því sem talið er klínískt viðeigandi.

Íhuga skal að hætta notkun binimetinibs og encorafenibs til frambúðar hjá sjúklingum sem fá illkynja æxli sem ekki eru í húð en eru jákvæð fyrir RAS-stökkbreytingu. Íhuga skal vandlega ávinning og áhættu áður en binimetinib samhliða encorafenibi er gefið sjúklingum sem hafa haft eða eru með krabbamein sem tengist RAS-stökkbreytingum.

Æxlislýsuheilkenni

Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome, TLS), sem getur verið banvænt, hefur greinst í tengslum við notkun binimetinibs ásamt encorafenibi (sjá kafla 4.8). Áhættuþættir æxlislýsuheilkennis eru m.a. mikil æxlisbyrði, fyrirbyggjandi langvinn nýrnabilun, þvagþurrð, vökvaskortur, lágrýstingur og súrt þvag. Fylgjast þarf vel með þessum sjúklingum og meðhöndla þá skjótt eftir klínískum ábendingum og íhuga að gefa þeim vökva til forvarnar.

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, þ.m.t. hækkunir á ASAT og ALAT, hafa komið fram við notkun binimetinibs (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með lifrargildum áður en meðferð með binimetinibi og encorafenibi er hafin, a.m.k. mánaðarlega á fyrstu 6 mánuðum meðferðarinnar og síðan eftir því sem talið er klínískt viðeigandi. Meðhöndla skal óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa með því að gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Umbrot í lifur, einkum með glúkúroníðtengingu, er helsta brotthvarfsleið binimetinibs (sjá kafla 5.2). Þar sem encorafenib er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með miðlungsmikla (Child-Pugh-flokkur B) eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur C) er ekki ráðlagt að gefa binimetinib hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Laktósaóþol

Mektovi inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, skulu ekki taka lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á binimetinib

Binimetinib umbrotnar að stærstum hluta með UGT1A1-miðlaðri glúkúroníðtengingu. Ólíklegt er að umfang UGT1A1-miðlaðra milliverkana sé klínískt marktækt (sjá kafla 5.2). Hins vegar skal gæta varúðar við samhliða gjöf UGT1A1 örva (eins og rifampicíns og fenóbarbítals) og hemla (eins og indinavírs, atazanavírs, sorafeníbs), þar sem þetta hefur ekki verið metið í formlegri klínískri rannsókn.

Þrátt fyrir að encorafenib sé tiltölulega öflugur afturkræfur hemill á UGT1A1 hefur enginn munur á útsetningu fyrir binimetinibi komið fram klínískt þegar binimetinib var gefið samhliða encorafenibi (sjá kafla 5.2).

Örvar CYP1A2 ensíma (eins og karbamazepín og rifampisín) og örvar Pgp-flutningspróteina (eins og jóhannesarjurt eða fenýtóín) geta dregið úr útsetningu fyrir binimetinibi, sem kann að leiða til minni verkunar.

Áhrif binimetinibs á önnur lyf

Binimetinib er hugsanlegur örvi CYP1A2 og skal því gæta varúðar þegar það er notað með viðkvæmum hvarfefnum (eins og duloxetíni eða teófyllíni).

Binimetinib er veikur hemill á OAT3 og skal því gæta varúðar þegar það er notað með viðkvæmum hvarfefnum (eins og pravastatíni eða síprófloxasíni).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með binimetinibi stendur og í a.m.k. einn mánuð eftir síðasta skammtinn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun binimetinibs á meðgöngu. Dýrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Binimetinib er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Ef binimetinib er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður þungaður meðan á meðferð með binimetinibi stendur, skal láta sjúklinginn vita af hugsanlegri hættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort binimetinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með Mektovi.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif binimetinibs á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Binimetinib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá sjóntruflunum hjá sumum sjúklingum sem fengu meðferð með binimetinibi. Ráðleggja skal sjúklingum að aka hvorki né nota vélar ef þeir finna fyrir sjóntruflunum eða öðrum aukaverkunum sem geta haft áhrif á hæfni þeirra til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfs

Öryggi binimetinibs (45 mg til inntöku tvisvar á sólarhring) í samsettri meðferð með encorafenibi (450 mg til inntöku einu sinni á sólarhring) hefur verið metið hjá ISP-þýði (e. integrated safety population) með 372 sjúklingum, þar á meðal sjúklingum með sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu sem var óskurðtækt eða með meinvörpum, og langt gengið NSCLC-krabbamein með BRAF V600E-stökkbreytingu (hér eftir nefnt Combo 450 ISP-þýði). Í Combo 450 ISP-þýði fengu 274 sjúklingar samsetta meðferð við sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu sem var óskurðtækt eða með meinvörpum (í tveimur II. stigs rannsóknum (CMEK162X2110 og CLGX818X2109) og einni III. stigs rannsókn (CMEK162B2301, hluta 1)) og 98 sjúklingar fengu samsetta meðferð við langt gengnu NSCLC-krabbameini með BRAF V600E-stökkbreytingu (í einni II. stigs óslembaðri rannsókn (ARRAY-818-202)) (sjá kafla 5.1).

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 25\%$) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með binimetinibi samhliða encorafenibi voru þreyta, ógleði, niðurgangur, uppköst, kviðverkir, vöðvakvilli / vöðvasjúkdómar og liðverkir.

Öryggi encorafenibs (300 mg til inntöku einu sinni á sólarhring) í samsettri meðferð með binimetinibi (45 mg til inntöku tvisvar á sólarhring) var metið hjá 257 sjúklingum með BRAF V600-stökkbreytingu sem var óskurðtækt eða með meinvörpum (hér eftir nefnt sameinað Combo 300-þýði), byggt á III. stigs rannsókninni (CMEK162B2301, hluta 2). Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 25\%$) sem komu fram hjá sjúklingum í meðferð með encorafenibi 300 mg samhliða binimetinibi voru þreyta, ógleði og niðurgangur.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru skráðar hér á eftir samkvæmt MedDRA líffæraflokkuninni og tíðni á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu binimetinib samhliða encorafenibi í ráðlögðum skömmtum (n = 372)

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni (öll stig)
Æxli, góðkynja og illkynja	Flöguþekjukrabbamein í húð ^a	Algengar
	Totuvarta [*]	Algengar
	Grunnfrumukrabbamein [*]	Sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Blóðleysi	Mjög algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi ^b	Algengar
Efnaskipti og næring	Æxlislýsuheilkenni	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Úttaugakvilli [*]	Mjög algengar
	Sundl [*]	Mjög algengar
	Höfuðverkur [*]	Mjög algengar
	Bragðtruflun	Algengar
	Andlitslöm ^c	Sjaldgæfar

Augu	Sjónskerðing*	Mjög algengar
	Litþekjulos í sjónhimnu*	Mjög algengar
	Æðahjúpsbólga*	Algengar
Hjarta	Starfstruflun í vinstri slegli ^d	Algengar
Æðar	Blæðingar ^c	Mjög algengar
	Háþrýstingur*	Mjög algengar
	Bláæðasegarek ^f	Algengar
Meltingarfæri	Kviðverkir*	Mjög algengar
	Niðurgangur*	Mjög algengar
	Uppköst*	Mjög algengar
	Ógleði	Mjög algengar
	Hægðatregða	Mjög algengar
	Ristilbólga ^g	Algengar
	Brisbólga*	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Siggmein*	Mjög algengar
	Útbrot*	Mjög algengar
	Húðþurrkur*	Mjög algengar
	Klái*	Mjög algengar
	Skalli*	Mjög algengar
	Ljósnaemi*	Algengar
	Húðbólga sem líkist þrymlabólum*	Algengar
	Handa- og fótaheilkenni	Algengar
	Hörundsroði*	Algengar
	Fituvefsbólga (e. panniculitis)*	Algengar
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir*	Mjög algengar
	Vöðvakvilli / vöðvasjúkdómar ^h	Mjög algengar
	Bakverkur*	Mjög algengar
	Verkir í útlimum	Mjög algengar
	Rákvöðvalýsa	Sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri	Nýrnabilun*	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sóthiti*	Mjög algengar
	Bjúgur á útlimum ⁱ	Mjög algengar
	Þreyta*	Mjög algengar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði	Mjög algengar
	Hækkuð gildi transamínasa*	Mjög algengar
	Hækkuð gildi gammaglútamýltransferasa (GGT)*	Mjög algengar
	Hækkun á kreatíníni í blóði*	Algengar
	Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði	Algengar
	Hækkuð gildi amýlasa	Algengar
	Hækkuð gildi lípasa	Algengar

*samsett hugtök sem fela í sér fleiri en eitt staðalheiti

^a Þar með talið hyrni- og þyrnifrumuæxli, flöguþekjukrabbamein og flöguþekjukrabbamein í húð

^b Þar með talið, en takmarkast ekki við, ofsabjúgur, lyfjaofnæmi, ofnæmi, ofnæmisæðabólga og ofsakláði

^c Þar með talið andlitstaugakvilli, lömum í andliti, vöðvamáttleysi í andliti, andlitsvöðvalömun

^d Þar með talið starfstruflun í vinstri slegli, minnkað útfallsbrot, hjartabilun og óeðlilegt útfallsbrot

^e Þar með talið blæðing á ýmsum stöðum, m.a. en takmarkast ekki við, heilablæðing, innankúpublæðing, blæðing frá leggöngum, miklar tíðablæðingar, millitíðablæðingar, blóðhægðir, blóðhósti, fleiðruholsblæðing, blæðing í meltingarfærum og blóðmiga

^f Þar með talið, en takmarkast ekki við, lungnasegarek, segamyndun í djúpbláæðum, segarek, bláæðabólga, grunnlæg bláæðabólga, segamyndun, bláæðabólga, efra holæðarheilkenni, segamyndun í hengisbláæð og segamyndun í holæð

^g Þar með talið ristilbólga, sáraristilbólga, garnar- og ristilbólga og endaparmsbólga

^h Þar með talið vöðvaverkir, vöðvaslen, vöðvakrampi, vöðvaáverki, vöðvakvilli, vöðvaþroti
ⁱ Þar með talið, en takmarkast ekki við, vökvasöfnun, bjúgur á útlimum, staðbundinn bjúgur, útbreiddur bjúgur og bólga

Þegar encorafenib var notað í skammtinum 300 mg einu sinni á sólarhring ásamt binimetinibi 45 mg tvisvar á sólarhring (Combo 300) í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, var tíðniflokkunin lægri en hjá sameinaða Combo 450-þýðinu hvað varðar eftirfarandi aukaverkanir: blóðleysi, úttaugakvilla, blæðingu, háþrýsting, kláða (algengur) og ristilbólgu, hækkaðan amýlasa og hækkaðan lípasa (sjaldgæft).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Flöguþekjukrabbamein í húð

Tilkynnt var um flöguþekjukrabbamein í húð (CuSCC) þegar binimetinib var notað samhliða encorafenibi (sjá kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib).

Tilvik tengd augum

Greint var frá litþekjulosi í sjónhimnu hjá 22,3% sjúklinga (83/372) í Combo 450 -þýðinu. Litþekjulosi í sjónhimnu var 1. stigs (einkennalaust) hjá 15,6% sjúklinga (58/372); 2. stigs hjá 5,1% sjúklinga (19/372) og 3. stigs hjá 1,6% sjúklinga (6/372). Flestar aukaverkanir voru tilkynntar sem sjónukvilli, sjónulos, vökvi undir sjónu, sjónudepilsbjúgur og miðlægur vessandi sjónukvilli og leiddu til þess að hlé var gert á meðferð eða skammti breytt hjá 3,8% sjúklinga (14/372). Miðgildi tíma fram að upphafi fyrsta tilviks litþekjulossi í sjónhimnu (af öllum stigum) var 1,4 mánuðir (á bilinu 0,0 til 17,5 mánuðir). Sjónskerðing, þ.m.t. þokusýn og minnkuð sjónskerpa, kom fyrir hjá 23,1% sjúklinga (86/372). Sjónskerðing var yfirleitt afturkræf.

Einnig var tilkynnt um æðahjúpsbólgu þegar binimetinib var notað samhliða encorafenibi (sjá kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib).

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum, kom litþekjulosi í sjónhimnu fyrir hjá 12,5% (32/257) sjúklinga þar sem 0,4% (1/257) voru 4. stigs tilvik.

Starfstruflun í vinstri slegli

Tilkynnt var um starfstruflun í vinstri slegli hjá 9,4% sjúklinga (35/372) í Combo 450 ISP-þýðinu. Tilvik af 3. stigi komu fram hjá 1,3% sjúklinga (5/372). Starfstruflun í vinstri slegli leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,8% sjúklinga (3/372) og leiddi til þess að gera þurfti hlé á meðferð eða minnka skammta hjá 6,2% sjúklinga (23/372). Miðgildi tíma fram að upphafi fyrsta tilviks starfstruflunar í vinstri slegli (af öllum stigum) var 5,2 mánuðir (á bilinu 0,0 til 25,7 mánuðir) hjá sjúklingum þar sem útfallsbrot vinstri slegils fór niður fyrir 50%. Í Combo 450 ISP-þýðinu lækkaði meðalgildi útfallsbrots í vinstri slegli um 5,3 prósentustig frá meðalgildinu 63,3% í upphafi til 58,0%. Starfstruflun í vinstri slegli var yfirleitt afturkræf eftir skammtaminnkun eða hlé á meðferð.

Blæðingar

Blæðingar komu fyrir hjá 16,7% sjúklinga (62/372) í Combo 450 ISP-þýðinu. Flest þessara tilvika voru 1. eða 2. stigs: 13,2% (49/372) og 3,5% (13/372) voru ≥ 3. stigs. Hjá örfáum sjúklingum þurfti að gera hlé á meðferð eða minnka skammta (2,4% eða 9/372). Blæðingartilvik leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,8% sjúklinga (3/372). Algengustu blæðingartilvikin voru blóðmiga hjá 2,7% sjúklinga (10/372), blóðhægðir hjá 2,7% (10/372) og endaparmsblæðing hjá 2,2% (8/372). Banvæn blæðing úr magasári með samhliða líffærabílun sem dánarorsök átti sér stað hjá einum sjúklingi. Heilablæðing/innankúpublæðing átti sér stað hjá 1,3% sjúklinga (5/372) sem reyndist banvæn hjá 4 sjúklingum. Öll tilvikin áttu sér stað þegar ný eða versnandi meinvörp í heila voru til staðar.

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum komu blæðingar fram hjá 6,6% (17/257) sjúklinga og blæðingarnar voru af 3.-4. stigi hjá 1,6% (4/257) sjúklinga.

Háþrýstingur

Tilkynnt var um ný tilvik eða versnun háþrýstings hjá 11,0% sjúklinga (41/372) í Combo 450 ISP-þýðinu. Tilkynnt var um 3. stigs háþrýsting hjá 5,1% sjúklinga (19/372), þ.m.t. lífshættulega blóðþrýstingshækkun (e. hypertensive crisis) (0,3% (1/372)). Háþrýstingur leiddi til þess að gera þurfti hlé á meðferð eða breyta skömmtum hjá 2,2% sjúklinga (8/372). Aukaverkanir tengdar háþrýstingi kröfðust viðbótarmeðferðar hjá 7,5% sjúklinga (28/372).

Bláæðasegarek

Bláæðasegarek kom fyrir hjá 4,8% sjúklinga (18/372) í Combo 450 ISP-þýðinu, þar af fengu 1,9% sjúklinga (7/372) lungnasegarek. Tilkynnt var um bláæðasegarek af 1. eða 2. stigi hjá 4,0% sjúklinga (15/372) og af 3. eða 4. stigi hjá 0,8% sjúklinga (3/372). Bláæðasegarek leiddi til þess að gera þurfti hlé á meðferð eða breyta skömmtum hjá 1,1% sjúklinga (4/372) og viðbótarmeðferðar var þörf hjá 4,6% sjúklinga (17/372).

Brisbólga

Tilkynnt var um brisbólgu þegar binimetinib var notað samhliða encorafenibi (sjá kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib).

Húðviðbrögð

Húðviðbrögð geta komið fram þegar binimetinib er notað samhliða encorafenibi.

Útbrot

Útbrot komu fyrir hjá 20,4% sjúklinga (76/372) í Combo 450 ISP-þýðinu. Flest tilvikin voru væg, en tilkynnt var um 3. eða 4. stigs tilvik hjá 1,1% sjúklinga (4/372). Útbrot leiddu til þess að hætta þurfti meðferð hjá 0,8% sjúklinga (3/372) og gera þurfti hlé á meðferð eða breyta skömmtum hjá 2,4% sjúklinga (9/372).

Húðbólga sem líkist þrymlabólum

Húðbólga sem líkist þrymlabólum (dermatitis acneiform) kom fyrir hjá 4,0% sjúklinga (15/372) í Combo 450 ISP-þýðinu. Greint var frá húðbólgu sem líkist þrymlabólum af 1. eða 2. stigi hjá 3,8% sjúklinga (14/372) og af 3. stigi hjá 0,3% sjúklinga (1/372). Ekkert tilvik leiddi til þess að meðferð var hætt. Greint var frá að breyta þurfti skömmtum hjá 0,5% sjúklinga (2/372).

Handa - og fótaheilkenni

Tilkynnt var um handa- og fótaheilkenni þegar binimetinib var notað samhliða encorafenibi (sjá kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib).

Ljósnaemi

Ljósnaemi kom fyrir hjá 4,3% sjúklinga (16/372) í Combo 450 ISP-þýðinu. Flest tilvik voru af stigi 1-2, greint var frá einkennum af stigi 3 hjá 0,3% sjúklinga (1/372) og ekkert þessara tilvika leiddi til þess að hætta þurfti meðferð. Greint var frá að gera þurfti hlé á meðferð eða breyta skömmtum hjá 0,3% sjúklinga (1/372).

Andlitslömum

Tilkynnt var um andlitslömum þegar binimetinib var notað samhliða encorafenibi (sjá kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib).

Hækkun á kreatínínasa/rákvöðvalýsa

Greint var frá hækkun á kreatínínasa í blóði sem yfirleitt var væg og einkennalaus hjá 23,9% sjúklinga (89/372) í Combo 450 ISP-þýðinu. Tiðni 3. eða 4. stigs aukaverkana var 5,1% (19/372). Miðgildi tíma fram að upphafi fyrsta tilviks var 2,8 mánuðir (á bilinu: 0,5 til 26 mánuðir).

Tilkynnt var um rákvöðvalýsu hjá 0,3% sjúklinga (1/372) sem fengu meðferð með encorafenibi samhliða binimetinibi. Hjá þessum sjúklingi kom rákvöðvalýsa fyrir samhliða 4. stigs hækkun á kreatínínasa með einkennum.

Skert nýrnastarfsemi

Hækkun kreatíníns í blóði og nýrnabilun kom fyrir þegar binimetinib var notað samhliða encorafenibi (sjá kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib).

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Tíðni óeðlilegra niðurstöðna úr lifrarprófum hjá Combo 450 ISP-þýðinu eru skráðar hér að neðan:

- Hækkaðir transamínasar: 16,4% (61/372) í heild – 6,5% (24/372) af 3. stigi
- Hækkað GGT: 11,3% (42/372) í heild – 6,7% (25/372) af 3. stigi

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum var tíðni óeðlilegra niðurstöðna úr lifrarprófum:

- Hækkaðir transamínasar: 13,2% (34/257) í heild – 5,4% (14/257) af 3.–4. stigi
- Hækkað GGT: 14,0% (36/257) í heild – 4,7% (12/257) af 3.–4 stigi

Meltingarfæri

Hjá Combo 450 ISP-þýðinu kom niðurgangur fyrir hjá 41,7% sjúklinga (155/372) og var af 3. eða 4. stigi hjá 3,8% sjúklinga (14/372). Niðurgangur leiddi til þess að hætta þurfti meðferð hjá 0,8% sjúklinga og gera þurfti hlé á meðferð eða breyta skömmtum hjá 8,1% sjúklinga. Hægðatregða kom fyrir hjá 24,7% sjúklinga (92/372) og var 1. eða 2. stigs. Tilkynnt var um kviðverki hjá 28,5% sjúklinga (106/372) og var af 3. stigi hjá 2,2% sjúklinga (8/372). Ógleði kom fyrir hjá 46,0% sjúklinga (171/372) og var af 3. stigi hjá 3,0% sjúklinga (11/372). Uppköst komu fyrir hjá 31,2% sjúklinga (116/372) og voru af 3. stigi hjá 1,9% sjúklinga (7/372).

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum kom ógleði fyrir hjá 27,2% (70/257) sjúklinga og var af 3. stigi hjá 1,6% (4/257) sjúklinga. Uppköst komu fyrir hjá 15,2% (39/257) sjúklinga, og tilkynnt sem 3. stigs hjá 0,4% (1/257) sjúklinga. Niðurgangur kom fyrir hjá 28,4% (73/257) sjúklinga, og tilkynntur sem 3. stigs hjá 1,6% (4/257) sjúklinga.

Kvillar í meltingarfærum voru yfirleitt meðhöndlaðir á hefðbundinn hátt.

Blóðleysi

Hjá Combo 450 ISP-þýðinu var tilkynnt um blóðleysi hjá 23,1% sjúklinga (86/372), hjá 7,0% sjúklinga (26/372) var um að ræða 3. eða 4. stigs tilvik. Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna blóðleysis, hjá 3,2% sjúklinga (12/372) þurfti að gera hlé á meðferð eða breyta skömmtum.

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum kom blóðleysi fyrir hjá 9,7% (25/257) sjúklinga, og tilkynnt sem 3.-4. stigs hjá 2,7% (7/257) sjúklinga.

Höfuðverkur

Í Combo 450 ISP-þýðinu kom höfuðverkur fyrir hjá 18,8% (70/372) sjúklinga, þ.m.t. á 3. stigi hjá 1,1% (4/372) sjúklinga.

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum var greint frá höfuðverk hjá 12,1% (31/257) sjúklinga, og var af 3. stigi hjá 0,4% (1/257) sjúklinga.

Þreyta

Í Combo 450 ISP-þýðinu kom þreyta fyrir hjá 48,1% (179/372) sjúklinga, þ.m.t. á 3. eða 4. stigi hjá 4,3% (16/372) sjúklinga.

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum kom þreyta fyrir hjá 33,5% (86/257) sjúklinga, þar sem 1,6% (4/257) tilvika voru af 3.-4. stigi.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Af sjúklingum í Combo 450 ISP-þýðinu ($n = 372$) voru 230 sjúklingar (61,8%) < 65 ára, 107 sjúklingar (28,8%) voru á aldrinum 65-74 ára og 35 sjúklingar (9,4%) voru > 75 ára. Ekki kom fram neinn heildarmunur á öryggi og verkun hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) samanborið við yngri sjúklinga að undanskildum niðurgangi og kláða sem var oftast greint frá hjá öldruðum sjúklingum. Í undirhópi sjúklinga ≥ 75 ára var oftast greint frá aukaverkunum af ≥ 3 . stigi (62,9% samanborið við 47,5%), aukaverkunum (allar gráður) sem leiddu til þess að breyta þurfti skömmtum hvaða rannsóknarlyfs sem var (60,0% samanborið við 48,1%) eða sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð (25,7% samanborið við 7,4%) en hjá sjúklingum < 75 ára. Þær aukaverkanir sem oftast var greint frá með hærri tíðni hjá sjúklingum ≥ 75 ára samanborið við hjá sjúklingum < 75 ára voru meðal annars þreyta, ógleði, niðurgangur, uppköst og blóðleysi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Hæsti skammtur af binimetinibi sem metinn var sem einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum var 80 mg til inntöku tvisvar á sólarhring og tengdist eiturverkunum á augu (æðu- og sjónukvilli) og á húð (húðbólga sem líkist þrymlabólum).

Engin sérstök meðferð er til við ofskömmtun. Ef ofskömmtun verður skal sjúklingur fá einkennabundna meðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

Þar sem binimetinib er mikið bundið plasmapróteinum er ólíklegt að blóðskilun komi að notum við meðferð á ofskömmtun binimetinibs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EE03

Verkunarháttur

Binimetinib er afturkræfur hemill á kinasavirkni mítógenvirkjaðs utanfrumuboðefnistengds kínasa 1 (MEK1) og MEK2, sem keppir ekki við ATP. Í frumulausu kerfi hamlar binimetinib MEK1 og MEK2 með helmingi hámarks hindrunarþéttinnar (IC_{50}) á bilinu 12-46 nM. MEK-prótein eru uppstreymisstýriprótein fyrir utanfrumuboðefnistengt kinasiferli (ERK) sem stuðlar að frumufjölgun. Í sortuæxlum og öðrum krabbameinum er þetta ferli oft virkjað með stökkbreyttum formum BRAF sem virkja MEK. Binimetinib kemur í veg fyrir að BRAF virki MEK og hamlar MEK-kinasavirkni. Binimetinib hindrar vöxt sortuæxlisfrumulína með BRAF V600-stökkbreytingu og sýnir áhrif á æxli í dýralíkönunum af sortuæxlum með BRAF V600-stökkbreytingu.

Samsett meðferð með encorafenibi

Binimetinib og encorafenib (BRAF-hemill, sjá kafla 5.1 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib) hamla bæði MAPK-ferlinu sem veldur aukinni æxlishindrandi virkni samanborið við hvort lyf fyrir sig eitt og sér.

Verkun og öryggi

Sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu, óskurðtækt eða með meinvörpum

Öryggi og verkun binimetinibs samhliða encorafenibi var metið í III. stigs, slembiraðaðri (1:1:1), opinni, fjölsetra rannsókn í tveimur hlutum með virkum samanburði hjá sjúklingum með sortuæxli með BRAF V600 E- eða K-stökkbreytingum sem var óskurðtækt eða með meinvörpum (rannsókn CMEK162B2301), samkvæmt greiningu með BRAF-prófun. Sjúklingar voru með vefjafræðilega staðfest frumkomið sortuæxli í húð eða á óþekktum stað, en þeir sem voru með sortuæxli í æðahjúp augna eða slímhúð voru útilokaðir. Sjúklingar máttu hafa fengið fyrri viðbótarmeðferð (adjuvant) og eina fyrri lotu af ónæmismeðferð við óskurðtækum staðbundnum langt gengnum sjúkdómi eða sjúkdómi með meinvörpum. Fyrri meðferð með BRAF-/ MEK-hemlum var ekki leyfð.

Rannsókn CMEK162B2301, hluti 1

Í hluta 1 var sjúklingum í rannsókninni slembiraðað til að fá binimetinib 45 mg til inntöku tvisvar á sólarhring og encorafenib 450 mg til inntöku einu sinni á sólarhring (Combo 450, n=192), encorafenib 300 mg til inntöku einu sinni á sólarhring (hér eftir nefnt Enco 300, n=194) eða vemurafenib 960 mg til inntöku tvisvar á sólarhring (hér eftir nefnt Vem, n=191). Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram. Slembiröðunin var lagskipt samkvæmt stigun AJCC (American Joint Committee on Cancer) (IIIB, IIIC, IVM1a eða IVM1b, samanborið við IVM1c) og ECOG-færnistuðli (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 samanborið við 1) og fyrri ónæmismeðferð við óskurðtækum sjúkdómi eða sjúkdómi með meinvörpum (já samanborið við nei).

Helsti mælikvarði verkunar var lifun án versnunar í Combo 450-hópnum samanborið við vemurafenib-hópinn samkvæmt mati blindaðrar, óháðrar matsnefndar (BIRC). Lifun án versnunar sem metin var af rannsóknaraðilum (mat rannsóknaraðila) var stuðningsgreining. Annar aukaendapunktur var lifun án versnunar í Combo 450 samanborið við Enco 300. Annar samanburður á verkun var gerður á milli Combo 450 og annaðhvort vemurafenib eða Enco 300 sem fól í sér heildarlifun (OS), hlutlægt svörunarhlutfall (ORR), lengd svörunar (DoR) og tíðni sjúkdómshömlunar (DCR) samkvæmt BIRC og mati rannsóknaraðila.

Miðgildi aldurs sjúklinga var 56 ár (á bilinu 20–89), 58% voru karlkyns, 90% voru hvítir og 72% sjúklinganna höfðu ECOG-færnistuðulinn 0 í upphafi. Flestir sjúklingar voru með sjúkdóm með meinvörpum (95%) og voru á stigi IVM1c (64%); 27% sjúklinganna voru með hækkað gildi laktatdehýdrógenasa (LDH) í upphafi, 45% sjúklinganna voru með æxli í að minnsta kosti 3 líffærum í upphafi og 3,5% voru með meinvörp í heila. 27 sjúklingar (5%) höfðu áður fengið ónæmishemla (e. checkpoint inhibitors) (and-PD1/PDL1 eða ipilimumab) (8 sjúklingar í Combo 450-arminum (4%), 7 sjúklingar í vemurafenib-arminum (4%), 12 sjúklingar í Enco 300-arminum (6%) þ.m.t. 22 sjúklingar með meinvörp (6 sjúklingar í Combo 450-arminum; 5 sjúklingar í vemurafenib-arminum; 11 sjúklingar í Enco 300-arminum) og 5 sjúklingar sem fengu viðbótarmeðferð (2 sjúklingar í Combo 450-arminum; 2 sjúklingar í vemurafenib-arminum; 1 sjúklingur í Enco 300-arminum).

Miðgildistími útsetningar var 11,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Combo 450; 7,1 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi og 6,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með vemurafenibi. Miðgildi hlutfallslegs skammtastyrkleika (RDI) fyrir Combo 450 var 99,6% fyrir binimetinib og 100% fyrir encorafenib; miðgildi RDI var 86,2% fyrir Enco 300 og 94,5% fyrir vemurafenib.

Hluti 1 í rannsókn CMEK162B2301 sýndi fram á tölfræðilega marktæka framför hvað varðar lifun án versnunar hjá sjúklingum sem fengu Combo 450 samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með vemurafenibi. Í töflu 4 eru teknar saman niðurstöður lifunar án versnunar og aðrar verkunarniðurstöður byggðar á miðlægu mati blindaðrar óháðrar geislalækninganefndar.

Verkunarniðurstöður byggðar á mati rannsóknaraðila voru í samræmi við óháða miðlæga matið. Greiningar á ólagskiptum undirhópum sýndu fram á punktmát sem var Combo 450 í hag, þar á meðal LDH við upphafsgildi, ECOG-færnistuðul og AJCC-stig.

Tafla 4: Rannsókn CMEK162B2301, hluti 1: Niðurstöður lifunar án versnunar og staðfestrar heildarsvörunar (óháð miðlægt mat)

	Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Lokadagur: 19. maí 2016			
PFS (frumgreining)			
Fjöldi tilvika (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95% CI) (samanborið við Vem) P-gildi (lagskipt log-rank) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,0001		
HR ^a (95% CI) (samanborið við Vem) Nafngildi p (nominal p-value)		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95% CI) (samanborið við Enco 300) P-gildi (lagskipt log-rank) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Staðfest heildarsvörun			
Heildarsvörunartíðni, 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)
Varanleiki svörunar			
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; ekki fyrir hendi)	12,3 (6,9; 16,9)

CI = öryggisbil; CR = heildarsvörun; DCR = tíðni sjúkdómshömlunar (CR+PR+SD+ekki-CR/ekki-PD; ekki-CR/ekki-PD á eingöngu við um sjúklinga án markskemmdar sem ekki náðu CR og eru ekki með PD); HR = áhættuhlutfall; NE = ekki hægt að meta; PFS = lifun án versnunar; PR = hlutasvörun; SD = stöðugur sjúkdómur. Vem = vemurafenib.

^a Áhættuhlutfall byggt á lagskiptu Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu

^b Log-rank p-gildi (2-hliða)

Lífsgæði (QoL) (lokadagur: 19. maí 2016)

FACT-M matið (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma), EORTC QLQ-C30 spurningalistinn (European Organisation for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire) og EQ-5D-5L-prófið (EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination) voru notuð til að kanna niðurstöður sem sjúklingar greindu frá (PRO) varðandi heilsutengd lífsgæði, virkni, einkenni sortuæxla og aukaverkanir sem tengdust meðferðinni. Marktæk seinkun varð á öruggri 10% versnun á FACT-M og EORTC QLQ-C30 stigi hjá sjúklingum sem fengu Combo 450 miðað við aðrar meðferðir. Miðgildistíminn fram til endanlegrar 10% versnunar á FACT-M stiginu náðist ekki í Combo 450-arminum og var 22,1 mánuðir (95% CI 15,2; NE) í vemurafenib-arminum með

áhættuhlutfall fyrir mismuninn 0,46 (95% CI 0,29; 0,72). Greining á tímanum fram að endanlegri 10% versnun á EORTC QLQ-C30 stiginu sýndi svipaðar niðurstöður.

Sjúklingar sem fengu Combo 450 greindu frá engri breytingu eða lítilsháttar framför hvað varðar meðalbreytingu frá upphafsgildi á EQ-5D-5L prófinu í öllum heimsóknum, en sjúklingar sem fengu vemurafenib eða encorafenib greindu frá lækun í öllum heimsóknum (með tölfræðilega marktækum mun). Mat á breytingum á stigagjöf yfir tímabil sýndi fram á sömu þróun fyrir EORTC QLQ-C30 og í öllum heimsóknum fyrir FACT-M.

Rannsókn CMEK162B2301, hluti 2

Hluti 2 í rannsókn CMEK162B2301 var hannaður til að meta framlag binimetinibs í samsetningu encorafenibs og binimetinibs.

Lifunin án versnunar fyrir encorafenib 300 mg til inntöku daglega í samsettri meðferð með binimetinibi 45 mg til inntöku tvisvar á sólarhring (Combo 300, n = 258) var borin saman við lifun án versnunar fyrir Enco 300 (n = 280, þar á meðal 194 sjúklingar úr hluta 1 og 86 sjúklingar úr hluta 2). Þátttaka í hluta 2 hófst eftir að sjúklingum úr hluta 1 hafði verið slembiraðað.

Lokagreining verkunar í rannsókn CMEK162B2301, hluta 1 og hluta 2 (lokadagur: 31. mars 2023)

Lokagreining verkunar var í samræmi við niðurstöður milligreiningarinnar og sýndi ávinning í heildarlifun fyrir Combo 450 umfram vemurafenib (áhættuhlutfall 0,67 [95% öryggisbil: 0,53; 0,84] með miðgildi heildarlifunar 33,6 mánuðir samanborið við 16,9 mánuði). Niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms og heildar svörunarhlutfall (samkvæmt BIRC) staðfestu einnig tölulegan ávinning Combo 450 í hag, með 7,6 mánaða lengra miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms í Combo 450-arminum samanborið við vemurafenib-arminn, sjá allar ítarlegar lokaniðurstöður um verkun í töflu 5 og á myndum 1 og 2 hér að neðan.

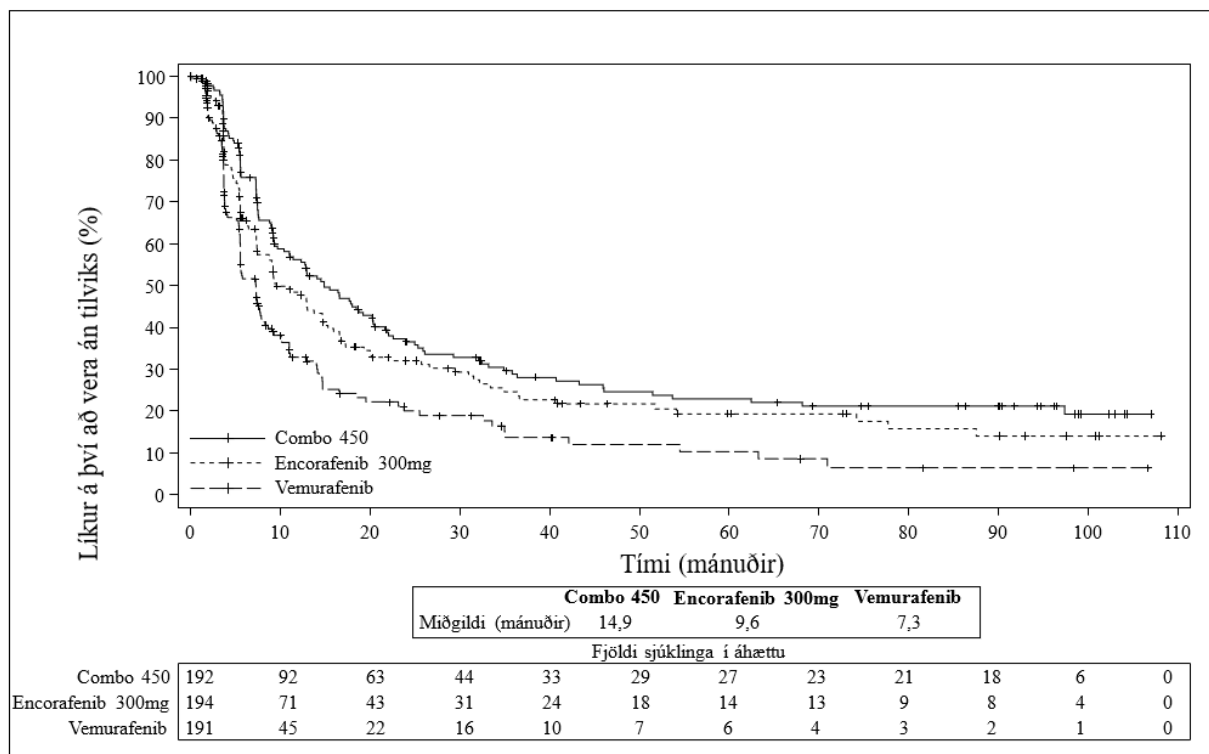
Auk þess kom fram tölulegur munur á heildarlifun hluta 2 fyrir Combo 300 (hluti 2) umfram Enco 300 einlyfjameðferð (hlutar 1+2) (áhættuhlutfall 0,89 [95% öryggisbil: 0,72; 1,09], með miðgildi heildarlifunar 27,1 mánuðir [95% öryggisbil: 21,6–33,3] samanborið við 22,7 mánuði [95% öryggisbil: 19,3; 29,3]). Miðgildi lifunar án versnunar hélst lengur í Combo 300-arminum (hluta 2) en í Enco 300-arminum (hluta 1+2) þar sem mat á miðgildi lifunar án versnunar var 12,9 mánuðir (95% öryggisbil: 10,9; 14,9) og 9,2 mánuðir (95% öryggisbil: 7,4; 11,1), í sömu röð. Staðfest heildar svörunarhlutfall (samkvæmt BIRC) var 67,8% (95% öryggisbil: 61,8; 73,5) og 51,4% (95% öryggisbil: 45,4; 57,4) í Combo 300-arminum (hluta 2) og Enco 300-arminum (hlutar 1 + 2), í sömu röð. Svipaðar niðurstöður komu fram í mati rannsóknaraðila.

Tafla 5: Rannsókn CMEK162B2301: Lokaniðurstöður fyrir lifun án versnunar, heildarlifun og staðfest heildar svörunarhlutfall (lokadagur: 31. mars 2023)

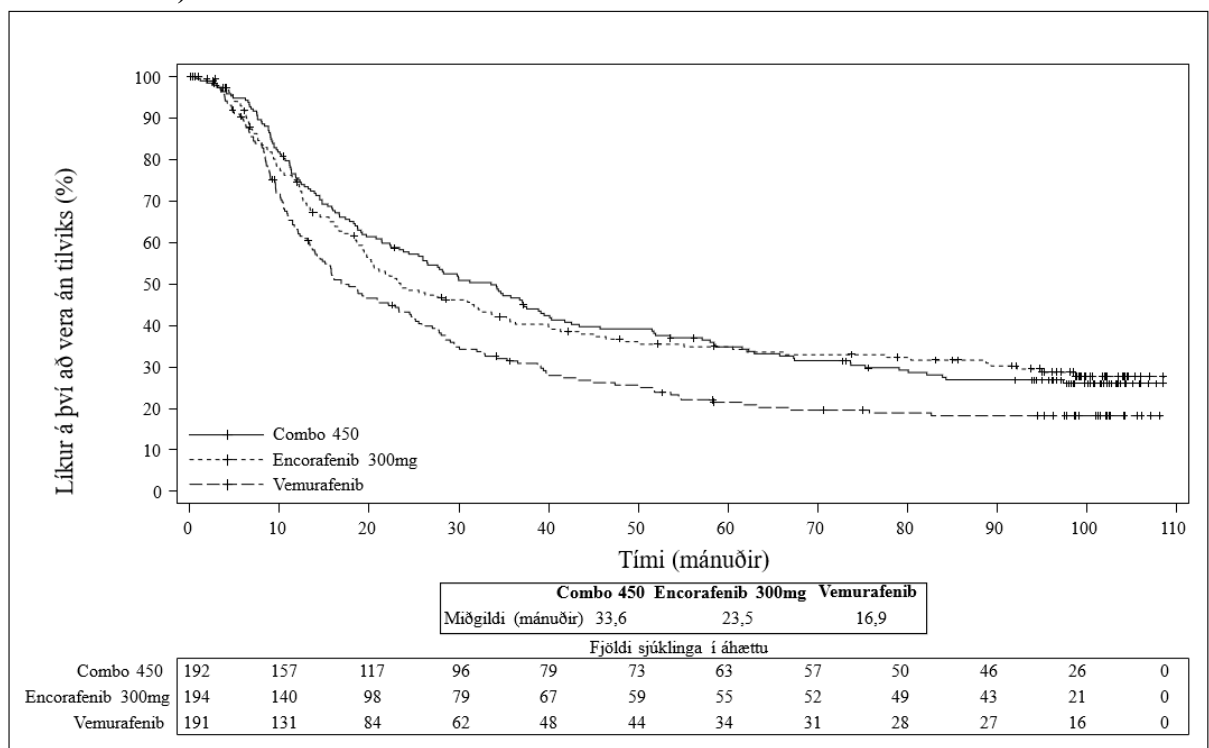
	Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Encorafenib N=194 (Enco 300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
Lokagreining, lokadagur: 31. mars 2023			
Lifun án versnunar (samkvæmt BIRC)			
Fjöldi tilvika (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Miðgildi ^a , mánuðir (95% CI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^c (95% CI) (samanborið við Vem) Log-rank p-gildi (einhliða)*	0,51 (0,39; 0,66) <0,0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	

HR ^c (95% CI) (samanborið við Enco 300) Log-rank p-gildi (einhliða)*	0,77 (0,60; 0,99) 0,021		
Heildarlífur			
Fjöldi tilvika (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Miðgildi ^a , mánuðir (95% CI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Lífslíkur ^b eftir 1 ár % (95% CI)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
eftir 2 ár % (95% CI)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)
eftir 3 ár % (95% CI)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
eftir 5 ár % (95% CI)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
eftir 9 ár % (95% CI)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
HR ^c (95% CI) (samanborið við Vem) Log-rank p-gildi (einhliða)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0,0063	
HR ^c (95% CI) (samanborið við Enco 300) Log-rank p-gildi (einhliða)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		
Staðfest besta heildarsvörun (samkvæmt BIRC)			
Staðfest IORR ^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)
Lengd svörunar (samkvæmt BIRC)			
Miðgildi ^a , mánuðir (95% CI)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)
CI=öryggisbil; CR=heildarsvörun; PR=hlutasvörun; SD=stöðugur sjúkdómur; DCR= tíðni sjúkdómshömlunar (CR+PR + SD+ekki CR/ekki PD); HR=áhættuhlutfall; ORR=heildar svörunarhlutfall (CR+PR); PR og CR eru staðfest með endurteknu mati sem framkvæmt er ekki fyrir en 4 vikum eftir að skilyrðum fyrir svörun er fyrst náð. ^a Miðgildi (tími fram að tilviki) og 95% öryggisbil þess eru mynduð með KM-mati og Brookmeyer og Crowley aðferð ^b Lífslíkur (fengið úr KM-lífunarmati, Greenwood-formúlan notuð fyrir öryggisbil) ^c Bæði Log-rank-próf og Cox PH-líkan eru lagskipt eftir IVRS AJCC stigi og ECOG-færnistöðu. ^d Áætlað 95% öryggisbil fæst með nákvæmri Clopper-Pearson-aðferð *Nafngildi p			

Mynd 1 Rannsókn CMEK162B2301: Kaplan-Meier línurit af lífun án versnunar samkvæmt BIRC (lokadagur: 31. mars 2023)



Mynd 2 Rannsókn CMEK162B2301: Kaplan-Meier línurit af heildarlífun (lokadagur: 31. mars 2023)



Langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með BRAF V600E-stökkbreytingu – rannsókn ARRAY-818-202

Öryggi og virkni binimetinibs í samsettri meðferð með encorafenibi voru rannsökuð í II. stigs, opinni, fjölsetra rannsókn án samanburðar (rannsókn ARRAY-818-202, PHAROS). Gerð var krafa um að sjúklingar væru með vefjafræðilega staðfest lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, með meinvörpum og BRAF V600E-stökkbreytingu, ECOG-færnistuðul 0 eða 1, og mælanlegan sjúkdóm.

Sjúklingar höfðu fengið enga eða eina fyrri altæka meðferð vegna sjúkdóms með meinvörpum. Ekki var leyft að hafa áður notað BRAF-hemla eða MEK-hemla.

Sjúklingar voru skráðir í rannsóknina á grundvelli staðfestar BRAF V600E-stökkbreytingar í æxlisvef eða blóði (t.d. ctDNA-erfðapróf) með greiningu á staðbundinni rannsóknarstofu. Miðlæg staðfesting á stöðu BRAF V600E-stökkbreytingar (þ.e. öll stutt afbrigði með próteinverkun V600E) var framkvæmd á geymsluvef eða ferskum æxlisvef sem safnað var við skráningu með FoundationOne CDx – F1CDx (vefja)greiningu.

Næmi greiningarinnar var metið í rannsókn á greiningarmörkum (LoD) fyrir F1CDx með því að nota „hit rate“-aðferðina (skilgreind sem lægsta gildi með $\geq 95\%$ greiningu) með mati á samsætutíðni afbrigða (e. variant allele frequency, VAF) fyrir stutt afbrigði. Fyrir F1CDx var miðgildi greiningarmarkna (LoD) fyrir útskiptingu ákvarðað sem 3,2% VAF.

Alls voru 98 sjúklingar skráðir í rannsóknina og fengu binimetinib 45 mg til inntöku tvisvar á sólarhring og encorafenib 450 mg til inntöku einu sinni á sólarhring. Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómur versnaði eða óásættanlegar eiturvefkanir komu fram.

Aðalniðurstaða hvað varðar virkni var hlutlæg svörunartíðni (ORR) samkvæmt RECIST v1.1 samkvæmt mati IRR (Independent Radiology Review). Aukaendapunktur voru meðal annars lengd svörunar (DoR), tíðni sjúkdómsstjórnunar (DCR), lifun án versnunar (PFS) og heildarlifun (OS). Niðurstöður frumgreiningar með 18,2 mánuðum fyrir sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 12,8 mánuðum fyrir sjúklinga sem höfðu fengið meðferð áður koma fram hér fyrir neðan.

Af þeim 98 sjúklingum sem skráðir voru í rannsóknina höfðu 59 (60,2%) ekki fengið meðferð áður. Miðgildi aldurs sjúklinga var 70 ár (47–86), 53% voru konur, 88% voru af hvítum kynstofni og 30% höfðu aldrei reyktt. 74% voru með ECOG-færnistuðul 1 (67,8% þátttakenda í hópnum sem ekki hafði fengið meðferð áður voru með færnistuðul 1 við grunngildi, og 82,1% í hópnum sem áður hafði fengið meðferð). Allir sjúklingar voru með sjúkdóm með meinvörpum, þar af voru 8% með meinvörp í heila við grunngildi og 97% voru með kirtilkrabbamein.

Við frumgreiningu var miðgildi tíma útsetningar 15,1 mánuður hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, og 5,4 mánuðir hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð. Í heildarþýðinu var miðgildi hlutfallslegs skammtastyrkleika (RDI) 95,4% fyrir binimetinib og 99,2% fyrir encorafenib.

Við frumgreiningu var aðalendapunktur hlutlægrar svörunartíðni samkvæmt mati IRR hjá hópnum sem ekki hafði fengið meðferð áður 74,6% (95% öryggisbil: 61,6; 85,0), þ.m.t. 9 (15,3%) með fulla svörun og 35 (59,3%) með hlutasvörun.

Hlutlæg svörunartíðni samkvæmt mati IRR hjá hópnum sem áður hefði fengið meðferð var 46,2% (95% öryggisbil: 30,1; 62,8), þ.m.t. 4 (10,3%) með fulla svörun og 14 (35,9%) með hlutasvörun.

Niðurstöður uppfærðar með viðbótar 10 mánaða eftirfylgni (miðgildi tímalengdar útsetningar 16,3 mánuðir hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og 5,5 mánuðir hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð) má sjá í töflu 6.

Tafla 6: Rannsókn ARRAY-818-202: Niðurstöður verkunar

	Binimetinib með encorafenibi	
	Hafa ekki fengið meðferð áður (N=59)	Hafa fengið meðferð áður (N=39)
ORR samkvæmt IRR		
ORR, % (95% CI)	75% (62; 85)	46% (30; 63)
CR, %	15%	10%
PR, %	59%	36%
DoR samkvæmt IRR	N=44	N=18

Miðgildi DoR, mánuðir (95% CI)	40,0 (23,1; NE)*	16,7 (7,4; NE)*
% með DoR $\geq$ 12 mánuðir	64%	44%

* Niðurstöður næmisgreiningar þar sem litið er á nýja krabbameinsmeðferð sem tilvik til viðbótar við versnun og dauða eru 23,1 mánuður hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (14,8; NE) og 12,0 mánuðir (6,3S; NE) hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður.

N = fjöldi sjúklinga; ORR = hlutlæg svörunartíðni; CI = öryggisbil; CR = full svörun; PR = hlutasvörun; DoR = tímalengd svörunar; IRR = Independent Radiology Review; NE = ekki hægt að áætla

Raflífeðlisfræði hjartans

Í öryggisgreiningu á samsettum rannsóknum reyndist tíðni nýrrar lengingar á QTcF > 500 msek vera 1,1% (4/363) hjá Combo 450 ISP-þýðinu ($n = 372$) og 2,5% (5/203) hjá hópnum sem fékk einlyfjameðferð með encorafeníbi hjá sjúklingum með sortuæxli. QTcF lenging sem var > 60 msek samanborið við gildi fyrir meðferð kom fram hjá 6,0% sjúklinga (22/364) í Combo 450 ISP-þýðinu og hjá 3,4% (7/204) í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með encorafeníbi (sjá kafla 5.1 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir encorafenib).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á binimetiníbi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sortuæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á binimetiníbi hjá öllum undirhópum barna við lungnakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf binimetiníbs voru rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með æxli. Eftir endurtekna skammta tvisvar á sólarhring samhliða encorafeníbi náðist jafnvægi innan 15 daga án mikillar uppsöfnunar. Meðalgildi (frávikshlutfall%) $C_{max,ss}$ var 654 ng/ml (34,7%) og meðalgildi AUC_{ss} var 2,35 $\mu\text{g.klšt./ml}$ (28,0%) í samsettri meðferð með encorafeníbi, áætlað með þýðislíkani fyrir lyfjahvörf hjá sjúklingum með sortuæxli (ósкурдтækt eða með meinvörpum) með BRAF V600-stökkbreytingu. Sýnt hefur verið fram á að lyfjahvörf binimetiníbs eru nokkurn veginn skammtaháð.

Frásög

Eftir inntöku frásogast binimetinib hratt með miðgildi T_{max} sem er 1,5 klst. Eftir að stakur 45 mg [^{14}C] skammtur af binimetiníbi til inntöku var gefinn heilbrigðum einstaklingum, frásogaðist a.m.k. 50% af binimetiníbi skammtinum. Gjöf á stökum 45 mg skammti af binimetiníbi með fitu- og hitaeyningaríkri máltíð lækkaði hámarksþéttni binimetiníbs (C_{max}) um 17% en flatarmál undir ferli (AUC) hélst óbreytt. Rannsókn á lyfjamilliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum benti til þess að útsetning fyrir binimetiníbi breytist ekki í nærveru lyfs sem breytir sýrustigi í maga (rabeprazól).

Dreifing

Binimetinib er 97,2% bundið plasmapróteinum manna *in vitro*. Binimetinib dreifist meira í plasma heldur en í blóði. Hjá mönnum er blóð-til-plasma hlutfallið 0,718. Eftir að stakur 45 mg [^{14}C] skammtur af binimetiníbi til inntöku var gefinn heilbrigðum einstaklingum, var sýnilegt dreifingarrúmmál (V_z/F) binimetiníbs 374 l.

Umbrot

Eftir að stakur 45 mg [^{14}C] skammtur af binimetiníbi til inntöku var gefinn heilbrigðum einstaklingum, reyndust helstu umbrotsleiðir binimetiníbs sem komu fram hjá mönnum vera glúkúróníðtenging, N-dealkýling, amíð vatnsrof og tap á etandíóli úr hliðarkeðjunni. Áætlað var að hámarksframlag beinnar glúkúróníðtengingar til úthreinsunar binimetiníbs hafi verið 61,2%. Eftir að stakur 45 mg [^{14}C]

skammtur af binimetinibi til inntöku var gefinn heilbrigðum einstaklingum, var u.þ.b. 60% af flatarmáli undir ferli fyrir geislavirknina í blóðrásinni rakið til binimetinibs. *In vitro* hvetur CYP1A2 og CYP2C19 myndun virka umbrotsefnisins, sem stendur fyrir minna en 20% af klínískri útsetningu binimetinibs.

Brotthvarf

Eftir að stakur 45 mg [¹⁴C] skammtur af binimetinibi til inntöku var gefinn heilbrigðum einstaklingum, skildist að meðaltali 62,3% geislavirkninnar út með hægðum en 31,4% skildist út með þvagi. Í þvagi skildist 6,5% af geislavirkninni út sem binimetinib. Meðaltal (frávikshlutfall%) úthreinsunar (CL/F) binimetinibs var 28,2 l/klst. (17,5%). Miðgildi (bil) lokahelmingunartíma (T_{1/2}) binimetinibs var 8,66 klst. (8,10 til 13,6 klst.).

Lyfjamilliverkanir

Áhrif UGT1A1 örva eða hemla á binimetinib

Binimetinib umbrotnar að stærstum hluta með UGT1A1-miðlaðri glúkúroníðtengingu. Í undirgreiningu klínískrar rannsóknar var hins vegar ekki sýnt fram á nein augljós tengsl milli útsetningar fyrir binimetinibi og stökkbreytingastöðu UGT1A1. Að auki spáðu hermingar sem notaðar voru til að kanna áhrif 400 mg af atazanavíri (UGT1A1-hemils) á útsetningu 45 mg af binimetinibi fyrir um svipað C_{max} binimetinibs með eða án atazanavírs. Því er umfang UGT1A1-miðlaðra milliverkana í lágmarki og ólíklegt er að það sé klínískt marktækt. Hins vegar skal gæta varúðar við gjöf UGT1A1 örva og hemla þar sem þetta hefur ekki verið metið í formlegri klínískri rannsókn.

Áhrif CYP-ensíma á binimetinib

In vitro hvetur CYP1A2 og CYP2C19 myndun virka umbrotsefnisins AR00426032 (M3) með oxandi N-desmetýleringu.

Áhrif binimetinibs á CYP-hvarfefni

Binimetinib er veikur afturkræfur hemill á CYP1A2 og CYP2C9.

Áhrif flutningspróteina á binimetinib

In vitro tilraunir benda til að binimetinib sé hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) og BCRP. Ólíklegt er að hömlun á P-gp eða BCRP leiði til klínískt mikilvægrar aukningar á þéttni binimetinibs þar sem binimetinib sýnir miðlungsmikið til mikið óvirkt gegndræpi.

Áhrif binimetinibs á flutningsprótein

Binimetinib er veikur hemill á OAT3. Ekki er búist við neinum klínískt marktækum lyfjamilliverkunum af völdum binimetinibs á önnur flutningsprótein.

Binimetinib umbrotnar fyrir tilstilli UGT-ensíma og CYP1A2 og er hvarfefni fyrir Pgp. Sérstakir örvar þessara ensíma hafa ekki verið rannsakaðir og geta leitt til minni verkunar.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur, líkamsþyngd

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hefur aldur eða líkamsþyngd engin klínískt mikilvæg áhrif á altæka útsetningu fyrir binimetinibi.

Kyn

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum voru lyfjahvörf binimetinibs svipuð hjá körlum og konum.

Kynþáttur

Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að meta hugsanlegan mun á útsetningu fyrir binimetinibi eftir kynþætti eða þjóðerni.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem umbrot og brotthvarf binimetinibs fara að mestu leyti fram í gegnum lifur geta sjúklingar með miðlungsmikla til alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi verið með aukna útsetningu. Niðurstöður úr sérhæfðri klínískri rannsókn með binimetinibi einu sér benda til svipaðrar útsetningar hjá sjúklingum með væga skerðingu (Child-Pugh-flokkur A) og hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Tvöföld aukning á heildarútsetningu (AUC) fyrir binimetinibi kom fram hjá sjúklingum með miðlungsmikla (Child-Pugh-flokkur B) eða alvarlega (Child-Pugh-flokkur C) skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Þessi aukning verður þreföld við miðlungsmikla og alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi ef miðað er við útsetningu fyrir óbundnu binimetinibi (sjá kafla 4.2).

Gilberts-heilkenni

Binimetinib hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með Gilberts-sjúkdóm. Þar sem helsta umbreytingaleið binimetinibs í lifur er glúkúroníðtenging skal meðferðarlæknir taka tillit til einstaklingsbundins ávinnings og áhættu.

Skert nýrnastarfsemi

Binimetinib skilst að mjög litlu leyti út í gegnum nýru. Niðurstöður úr sérhæfðri klínískri rannsókn sýndu að sjúklingar með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi ($\text{eGFR} \leq 29 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) voru með 29% aukningu á útsetningu (AUC_{inf}), 21% aukningu á C_{max} og 22% lækkun á CL/F samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Þessi munur var innan breytileikans sem kom fram fyrir þessar breytur í báðum hópunum í rannsókninni (25% - 49%) og breytileikans sem áður hefur komið fram í klínískum rannsóknum á sjúklingum, af þeim sökum er ólíklegt að þessi munur sé klínískt marktækur.

Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf binimetinibs samhliða encorafenibi hafa ekki verið metin klínískt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Endurtekin gjöf binimetinibs til inntöku hjá rottum í allt að 6 mánuði var tengd steinefnaútfellingu í mjúkvæfjum, sárum í slímhúð magans og afturkræfum lágmarks til vægum klínískum meinafræðilegum breytingum við útsetningu sem nam 7- til 12,5-földum meðferðarskammti hjá mönnum. Í rannsókn á ertingu í maga hjá rottum kom fram aukin tíðni yfirborðssára í slímhúð og blæðandi sára. Hjá cynomolgus-öpum var inntaka binimetinibs tengd óþoli í meltingarvegi, miðlungsmiklum klínískum meinafræðilegum breytingum, frumufjölgun í beinmerg og smásæjum bólgum í meltingarvegi sem var afturkræf í lægstu skömmtum sem voru lægri en meðferðarskammtur hjá mönnum.

Krabbameinsvaldandi áhrif binimetinibs voru ekki metin. Hefðbundnar rannsóknir á eituráhrifum binimetinibs á erfðaeefni voru neikvæðar.

Hugsanleg áhrif binimetinibs á fósturvísi og fóstur voru metin hjá rottum og kaninum. Hjá rottum kom fram minnkuð þyngdaraukning á meðgöngu, minnkuð líkamsþyngd fóstura og minnkaður fjöldi beingerðra bringubeinsliða hjá fósturum. Engin áhrif komu fram við útsetningu sem var 14-faldur meðferðarskammtur hjá mönnum.

Hjá kaninum kom fram aukin dánartíðni, líkamleg einkenni um eiturverkanir hjá móður, minnkuð líkamsþyngd á meðgöngu og fósturlát. Fjöldi lífvænlegra fóstura og líkamsþyngd fósturs minnkaði og fanglát eftir hreiðrun og fósturleysingar voru aukin. Aukin tilvik sleglaskiptargalla og breytingar á lungnaslagæð komu fram hjá ungum við hæstu skammtana. Engin áhrif komu fram við útsetningu sem var 3-faldur meðferðarskammtur hjá mönnum.

Frjósemissrannsóknir voru ekki gerðar með binimetinibi. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta komu engin vandamál fram hvað varðar frjósemi við meinafræðilega skoðun á æxlunarfærum hjá rottum og öpum.

Binimetinib hefur ljóseituhrifagetu *in vitro*.

Lágmarkshætta fyrir ljósnæmingu kom fram *in vivo* við skammt til inntöku sem gaf 3,8 sinnum meiri útsetningu en sem næst með ráðlögðum skammti hjá mönnum. Þessar upplýsingar benda til þess að lágmarkshætta sé á ljóseiturhrifum af völdum binimetinibs við meðferðarskammta hjá sjúklingum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeynhýdrat

Örkristallaður sellulósi (E460i)

Vatnsfrí kísilkvoða (E551)

Natríumkroskarmellósi (E468)

Magnesiumsterat (E470b)

Filmuhúð

Mektovi 15 mg filmuhúðaðar töflur

Pólý(vínýlalkóhól) (E1203)

Makrógól 3350 (E1521)

Títandíoxíð (E171)

Talkúm (E533b)

Gult járnnoxíð (E172)

Svart járnnoxíð (E172)

Mektovi 45 mg filmuhúðaðar töflur

Pólý(vínýlalkóhól) (E1203)

Makrógól 4000 (E1521)

Kalsíumkarbónat (E170)

Talkúm (E533b)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Mektovi 15 mg filmuhúðaðar töflur

PVC/PVDC/ál þynnupakkning sem inniheldur 12 töflur. Hver pakkning inniheldur annað hvort 84 eða 168 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Mektovi 45 mg filmuhúðaðar töflur

PVC/PVDC/ál þynnupakkning sem inniheldur 14 töflur. Hver pakkning inniheldur annað hvort 28 eða 56 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1315/001 84 filmuhúðaðar töflur
EU/1/18/1315/002 168 filmuhúðaðar töflur
EU/1/18/1315/003 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/18/1315/004 56 filmuhúðaðar töflur

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. september 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar: 23. júní 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ
NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Frakkland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Mektovi 15 mg filmuhúðaðar töflur
binimetinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af binimetinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Töflurnar innihalda laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

84 filmuhúðaðar töflur
168 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1315/001 84 filmuhúðaðar töflur
EU/1/18/1315/002 168 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

mektovi 15 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Mektovi 15 mg töflur
binimetinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pierre Fabre Médicament

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Mektovi 45 mg filmuhúðaðar töflur
binimetinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 45 mg af binimetinibi.

3. HJÁLPAREFNI

Töflurnar innihalda laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur
56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1315/003 28 filmhúðaðar töflur
EU/1/18/1315/004 56 filmhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

mektovi 45 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Mektovi 45 mg töflur
binimetinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pierre Fabre Médicament

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Mektovi 15 mg filmuhúðaðar töflur

Mektovi 45 mg filmuhúðaðar töflur
binimetinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið.

Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Mektovi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Mektovi
3. Hvernig nota á Mektovi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Mektovi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Mektovi og við hverju það er notað

Mektovi er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið binimetinib. Það er notað hjá fullorðnum samhliða öðru lyfi sem inniheldur encorafenib til meðferðar við ákveðinni tegund húðkrabbameins sem kallast sortuæxli eða tegund lungnakrabbameins sem kallast lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) þegar það

- er með sérstaka breytingu (stökkbreytingu) í geni sem framleiðir prótein sem kallast BRAF, og
- hefur dreifst til annarra líkamshluta eða ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð.

Stökkbreytingar í BRAF-geninu geta framleitt prótein sem valda vexti krabbameinsins. Mektovi verkar á annað prótein sem nefnist „MEK“ og örvar vöxt krabbameinsfrumna. Þegar Mektovi er notað ásamt encorafenibi (sem verkar á breytt „BRAF“-prótein) hægir samsetning lyfjanna á eða stöðvar vöxt krabbameinsins.

2. Áður en byrjað er að nota Mektovi

Áður en meðferð hefst mun læknirinn athuga hvort þú hafir stökkbreytingu í BRAF-geninu.

Þar sem Mektovi er notað í samsettri meðferð með encorafenibi, skaltu lesa fylgiseðil encorafenibs vandlega ásamt þessum fylgiseðli.

Ekki má nota Mektovi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir binimetinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Mektovi er notað varðandi öll heilsufarsvandamál, einkum ef þú hefur eitthvað af eftirfarandi:

- hjartasjúkdóma
- blæðingasjúkdóma eða ef þú tekur lyf sem geta valdið blæðingu
- augnsjúkdóma, þ.m.t. gláku eða hækkaðan þrýsting í augnum
- vöðvasjúkdóma
- háan blóðþrýsting
- blóðtappa
- lungna- eða öndunarsjúkdóma
- lifrarsjúkdóma

Láttu lækinn vita ef þú hefur einhvern tímann fengið stíflu í bláæð augans sem flytur blóð úr auganu (sjónubláæðalokun), þar sem Mektovi er ekki ráðlagt ef þú hefur fengið slíka stíflu.

Segðu læknum frá því ef þú hefur fengið aðrar gerðir krabbameins en sortuæxli eða lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, þar sem binimetinib samhliða encorafenibi getur valdið versnun á tilteknum öðrum gerðum krabbameina.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú færð eftirfarandi á meðan þú tekur lyfið:

- Hjartasjúkdómar: Mektovi getur dregið úr starfsemi hjartans eða gert hjartasjúkdóma sem þegar eru til staðar verri. Læknirinn mun ganga úr skugga um að hjartað starfi eðlilega áður en meðferð með lyfinu er hafin og meðan á henni stendur. Láttu lækinn strax vita ef þú finnur fyrir einkennum frá hjarta, svo sem svima, þreytu, yfirliðstilfinningu eða mæði, þungum, hröðum eða óreglulegum hjartslætti eða þrota á fótleggjum.
- Blæðingasjúkdómar: Mektovi getur valdið alvarlegum blæðingasjúkdómum. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú ert með einkenni blæðingarvandamála eins og blóðugan hósta, blóðtappa, blóðug uppköst eða uppköst sem minna á kaffikorg, rauðar eða svartar tjörukenndar hægðir, blóð í þvagi, kviðverki, óeðlilega blæðingu frá leggöngum. Láttu lækinn einnig vita ef þú finnur fyrir höfuðverk, sundli eða máttleysi.
- Augnsjúkdómar: Mektovi getur valdið alvarlegum augnsjúkdómum. Láttu lækinn strax vita ef sjón verður óskýr, versnar eða fram koma aðrar breytingar á sjón (t.d. litablettir) eða ef þú sérð bauga (óskýrar útlínur umhverfis hluti). Læknirinn mun gera augnskoðanir og fylgjast með því hvort þú færð aukaverkanir á sjón meðan þú tekur Mektovi.
- Vöðvasjúkdómar: Mektovi getur valdið niðurbroti vöðva (rákvöðvalýsu). Læknirinn mun framkvæma blóðrannsóknir til að kanna vandamál í vöðvum áður en meðferðin hefst og meðan á henni stendur. Til öryggis skaltu drekka mikið af vökva meðan á meðferðinni stendur. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð verki, krampa eða stífleika í vöðvum eða dökkt þvag.
- Hár blóðþrýstingur: Mektovi getur hækkað blóðþrýsting. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun mæla blóðþrýstinginn áður en meðferðin hefst og meðan á henni stendur. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð verulegan höfuðverk, sundl eða yfirliðstilfinningu eða ef blóðþrýstingurinn er miklu hærri en venjulega ef þú mælir blóðþrýstinginn sjálf(ur) heima.
- Blóðtappar: Mektovi getur valdið blóðtöppum í handleggjum eða fótleggjum, og ef blóðtappi ferðast til lungnanna getur það leitt til dauða. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð brjóstverk, skyndilega mæði, öndunarerfiðleika, sársauka í fótum með eða án bólgu, bólgu í handleggjum og fótleggjum, eða kaldan, fölan hand- eða fótlegg. Læknirinn getur gert hlé á meðferðinni eða hætt henni alveg ef nauðsyn krefur.

- Lungna- eða öndunarsjúkdómar: Lyfið getur valdið lungnasjúkdómum eða öndunarerfiðleikum, þar á meðal bólgu í lungum (lungnabólga eða millivefslungnasjúkdómur); einkenni geta m.a. verið: hósti, mæði eða þreyta. Læknirinn getur gert hlé á meðferðinni eða hætt henni alveg ef nauðsyn krefur.
- Húðbreytingar: Mektovi samhliða encorafeníbi getur valdið annarri tegund af húðkrabbameini eins og flöguþekjukrabbameini í húð. Læknirinn mun skoða húðina áður en meðferð hefst, á 2 mánaða fresti meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að þú hættir að taka þessi lyf til að leita að nýjum húðkrabbameinum. Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverjum húðbreytingum meðan á meðferð stendur og eftir meðferðina, þ.m.t.: nýjar vörtur, húðsár eða rauðleitir hnúður sem blæðir úr eða grær ekki eða breyting á stærð eða lit fæðingarblettis.
Að auki þarf læknirinn að leita að flöguþekjukrabbameini á höfði, hálsi, munni og eitlum og þú munt fara reglulega í sneiðmyndatöku. Þetta er varúðarráðstöfun til að fylgjast með því hvort flöguþekjukrabbamein myndast í líkamanum. Einnig er mælt með því að framkvæmd sé kvenskoðun og endaðarmsskoðun fyrir meðferðina og að henni lokinni.
- Lifrarsjúkdómar: Mektovi getur valdið óeðlilegum niðurstöðum úr blóðprufum sem tengjast lifrarstarfsemi (hækkun á lifrarsímum). Læknirinn mun framkvæma blóðrannsóknir til að kanna lifrarstarfsemina áður en meðferðin hefst og meðan á henni stendur.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum þar sem um lífshættulegt ástand getur verið að ræða: ógleði, mæði, óreglulegur hjartsláttur, vöðvakrampar, flog, skýjað þvag, minna þvag og þreyta. Þessi einkenni geta verið af völdum raskana á efnaskiptum sem geta komið fram við krabbameinsmeðferð og orsakast af niðurbrotsefnum deyjandi krabbameinsfrumna (æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome, TLS)) sem getur leitt til breytinga á nýrnastarfsemi (sjá einnig kafla 4: Hugsanlegar aukaverkanir).

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Mektovi hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri. Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Mektovi

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Mektovi eða aukið líkur á aukaverkunum. Einkum skaltu láta lækninn vita ef þú tekur eitthvað á þessum lista eða einhver önnur lyf:

- sum lyf sem eru notuð til að meðhöndla bakteríusýkingar, svo sem rifampicín, ciprofloxacín
- sum lyf sem eru yfirleitt notuð við flogaveiki svo sem fenóbarbital, fenýtóín, karbamazepín
- sum lyf til meðferðar á HIV-sýkingu svo sem indinavír, atazanavír
- krabbameinslyf sem kallast sorafeníb
- jurtalyf sem notað er við þunglyndi: jóhannesarjurt
- lyf við þunglyndi svo sem duloxetín
- lyf sem eru yfirleitt notuð til meðferðar við háu kólesteróli svo sem pravastatín
- lyf sem notað er til að meðhöndla öndunarerfiðleika, teófyllín.

Meðganga

Notkun Mektovi er ekki ráðlögð á meðgöngu. Það getur valdið varanlegum skaða eða fæðingargöllum hjá ófæddu barni.

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ef þú ert kona sem gætir orðið þunguð þarftu að nota örugga getnaðarvörn meðan þú tekur Mektovi og þú verður að halda áfram að nota örugga getnaðarvörn í a.m.k. 1 mánuð eftir að þú tekur síðasta skammtinn. Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Mektovi stendur.

Brjóstagjöf

Notkun Mektovi er ekki ráðlögð samhliða brjóstagjöf. Ekki er vitað hvort Mektovi berst í brjóstamjólki. Leitaðu ráða hjá læknum fyrir notkun lyfsins ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð.

Akstur og notkun véla

Mektovi getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla. Meðan þú tekur Mektovi skaltu forðast að aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir vandamálum með sjónina eða öðrum aukaverkunum sem geta haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4). Ræddu við lækinn ef þú ert ekki viss um að þú getir keyrt.

Mektovi inniheldur laktósa

Ef lækinn hefur sagt þér að þú hafir óþol fyrir einhverjum sykrum skaltu ræða við lækinn áður en þú tekur þetta lyf.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Mektovi

Hve mikið á að taka

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Mektovi er 45 mg (þrjár 15 mg töflur eða ein 45 mg tafla) tvisvar á sólarhring á u.þ.b. 12 klukkustunda fresti sem samsvarar heildarsólarhringsskammtinum 90 mg. Þú færð einnig meðferð með öðru lyfi, encorafenibi.

Ef þú færð alvarlegar aukaverkanir (eins og hjarta-, augna- eða húðvandamál) gæti lækinn minnkað skammtinn, gert tímabundið hlé á meðferðinni eða hætt henni til frambúðar.

Hvernig nota á Mektovi

Gleypið töflurnar í heilu lagi með vatni. Mektovi má taka með mat eða á milli máltíða.

Ef þú kastar upp

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið Mektovi skaltu ekki taka viðbótarskammt. Taktu næsta skammt samkvæmt áætlun.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af töflum en mælt er fyrir um, skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn. Ef hægt er skaltu sýna þeim þennan fylgiseðil og lyfjapakkinguna.

Ef gleymist að taka Mektovi

Ef þú gleymir að taka skammt af Mektovi skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef meira en 6 klst. eru liðnar síðan þú áttir að taka skammtinn sem gleymdist skaltu sleppa þeim skammti og taka þann næsta á venjulegum tíma. Síðan skaltu halda áfram að taka töflurnar á sömu tímum og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Mektovi

Mikilvægt er að halda áfram að taka Mektovi eins lengi og lækinn segir til um. Ekki má hætta að taka lyfið nema lækinn gefi fyrirmæli um slíkt.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Mektovi getur valdið alvarlegum aukaverkunum. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum, annað hvort í fyrsta sinn eða ef þær versna (sjá einnig kafla 2).

Hjartasjúkdómar: Mektovi getur haft áhrif á hversu vel hjartað starfar (minnkað útfallsbrot vinstri slegils), einkennin geta meðal annars verið:

- sundl, þreyta eða yfirliðstilfinning
- mæði
- tilfinning um harðan, hraðan eða óreglulegan hjartslátt
- þroti á fótleggjum

Hár blóðþrýstingur: Mektovi getur hækkað blóðþrýsting. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð verulegan höfuðverk, sundl eða yfirliðstilfinningu eða ef blóðþrýstingurinn er miklu hærri en venjulega ef þú mælir blóðþrýstinginn sjálf/ur heima.

Blóðtappar: Mektovi getur valdið blóðtappa (bláæðasegareki, þ.m.t. lungnasegareki); einkenni geta meðal annars verið:

- brjóstverkur
- skyndileg mæði eða öndunarerfiðleikar
- verkur í fótleggjunum með eða án bólgu
- bólga í handleggjum og fótleggjum
- kaldur, fögur handleggur eða fótleggur

Augnsjúkdómar: Mektovi getur valdið vökvaleka undir sjónhimnu augans sem leiðir til þess að ólík lög í auganu losna (litþekjulos í sjónhimnu) sem getur leitt til:

- þokusýn, sjóntap eða aðrar breytingar á sjón (svo sem litablettir í sjónsviðinu)
- baugur utan um hluti (óskýrar útlínur utan um hluti)
- verkur í auga, þroti eða roði

Vöðvasjúkdómar: Mektovi getur valdið niðurbroti vöðva (rákvöðvalýsu) sem getur leitt til nýrnaskemmda og verið lífshættulegt; einkenni geta meðal annars verið:

- vöðvaverkir, vöðvakrampar, stífleiki eða krampi
- dökkt þvag

Blæðingavandamál: Mektovi getur valdið alvarlegum blæðingarvandamálum. Látið lækinn tafarlaust vita ef þú færð einhverjar óvenjulegar blæðingar eða einkenni um slíkt, þar á meðal:

- ef þú færð höfuðverk, sundl eða máttleysi
- ef þú hóstar upp blóði eða blóðkekkjum
- ef þú kastar upp blóði eða einhverju sem líkist kaffikorgi
- ef þú færð rauðar eða svartar tjörukenndar hægðir
- ef þú sérð blóð í þvagi
- ef þú færð magaverki
- ef þú færð óvenjulegar blæðingar frá leggöngum

Önnur húðkrabbamein: Þegar Mektovi er notað með encorafeníbi getur sjúklingurinn fengið mismunandi tegundir húðkrabbameins eins og flöguþekjukrabbamein í húð. Yfirleitt eru slík húðkrabbamein (sjá einnig kafla 2) staðbundin við lítið svæði og hægt að fjarlægja með skurðaðgerð og halda má meðferð með Mektovi (og encorafeníbi) áfram án hlés.

Æxlislýsuheilkenni: Mektovi getur valdið hröðu niðurbroti krabbameinsfrumna sem getur verið banvænt hjá sumu fólki. Einkenni geta m.a. verið ógleði, mæði, óreglulegur hjartsláttur, vöðvakrampar, flog, skýjað þvag, minna þvag og þreyta.

Aðrar aukaverkanir þegar Mektovi og encorafenib eru notuð samhliða

Auk þeirra alvarlegu aukaverkana sem nefndar eru hér að ofan geta einstaklingar sem nota Mektovi samhliða encorafenibi einnig fengið eftirfarandi aukaverkanir.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun á rauðum blóðkornum (blóðleysi)
- taugavandamál sem veldur verkjum, skertri skynjun eða náladofa í höndum og fótum
- höfuðverkur
- sundl
- blæðing á ýmsum stöðum í líkamanum
- vandamál með sjón (sjónskerðing)
- magaverkur
- niðurgangur
- uppköst
- flökurleiki (ógleði)
- hægðatregða
- kláði
- húðþurrkur
- hárlos eða hárþynning (skalli)
- húðútbrot af ýmsum gerðum
- þykknun ytri húðlaga
- liðverkir
- vöðvasjúkdómar
- bakverkur
- verkur í útlimum
- hiti
- bólga í höndum eða fótum (bjúgur á útlimum), staðbundin bólga
- þreyta
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum sem mæla lifrarstarfsemi
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna sem tengjast kreatínkínasa í blóði og benda til skemmda í hjarta og vöðvum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ákveðnar tegundir æxla í húð eins og totuvarta (papilloma) í húð
- ofnæmisviðbrögð, meðal þeirra geta verið þroti í andliti og öndunarerfiðleikar
- breytingar á bragðskyni
- bólga í auga (æðahjúpsbólga)
- bólga í ristli (ristilbólga)
- roði eða sprungur í húðinni
- bólga í fitulaginu undir húðinni, einkenni eru m.a. aumir hnúðar í húð
- útbrot á húð með flötum mislitum svæðum eða upphleyptum hnúðum sem líkjast þrymlabólum (dermatitis acneiform)
- roði, húðflögnun eða blöðrur á höndum og fótum (handa-fóta heilkenni)
- nýrnabilun
- óeðlilegar niðurstöður nýrnaprófa (kreatínínhækkun)
- óeðlilegar niðurstöður blóðprófa sem mæla lifrarstarfsemi (alkalískur fosfatasi í blóði)
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðprufum sem mæla starfsemi í brisi (amýlasi, lípasi)
- aukið næmi húðar fyrir sólarljósi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ákveðnar gerðir húðkrabbameins, s.s. grunnfrumukrabbamein
- slappleiki og lömun í andlitsvöðvum
- bólga í brisi (brislbólga) sem veldur alvarlegum kviðverkjum

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Mektovi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Mektovi inniheldur

Virka innihaldsefnið er binimetinib.

Mektovi 15 mg filmuhúðuð tafla: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg af binimetinibi.

Mektovi 45 mg filmuhúðuð tafla: hver filmuhúðuð tafla inniheldur 45 mg af binimetinibi.

- Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: laktósaeinhýdrat, örkrystallaður sellulósi (E460i), vatnsfrí kísilkvoða (E551), natríumkroskarmellósi (E468) og magnesíumsterat (E470b). Sjá kafla 2 „Mektovi inniheldur laktósa“.

Filmuhúð töflu:

Mektovi 15 mg filmuhúðuð tafla: pólý(vínýlalkóhól) (E1203), makrógól 3350 (E1521), títaníoxíð (E171), talkúm (E553b), gult járnnoxíð (E172) og svart járnnoxíð (E172).

Mektovi 45 mg filmuhúðuð tafla: pólý(vínýlalkóhól) (E1203), makrógól 4000 (E1521), kalsíumkarbónat (E170), talkúm (E553b).

Lýsing á útliti Mektovi og pakkningastærðir

Mektovi 15 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuðu töflurnar eru gular/dökkugular, tvíkúptar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur án deilistriks, merktar með „A“ á annarri hliðinni og „15“ á hinn hliðinni.

Mektovi 15 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í pakkningum með 84 töflum (7 þynnur með 12 töflum hver) eða 168 töflum (14 þynnur með 12 töflum hver).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Mektovi 45 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúðuðu töflurnar eru hvítar til beinhvítar, tvíkúptar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur án deilistriks, merktar með „45“ á annarri hliðinni.

Mektovi 45 mg filmuhúðaðar töflur eru fáanlegar í pakkningum með 28 töflum (2 þynnur með 14 töflum hver) eða 56 töflum (4 þynnur með 14 töflum hver).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Frakkland

Framleiðandi

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, Rue du Lycée

45500 GIEN

Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.