

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mektovi 15 mg plėvele dengtos tabletės

Mektovi 45 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Mektovi 15 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg binimetinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 133,5 mg laktozės monohidrato.

Mektovi 45 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg binimetinibo.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 234,9 mg laktozės monohidrato

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Mektovi 15 mg plėvele dengtos tabletės

Nuo geltonos iki tamsiai geltonos spalvos, be vagelės, abipus išgaubtos, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių ilgis yra maždaug 12 mm, o plotis – 5 mm; vienoje pusėje įspausta raidė „A“, o kitoje pusėje – skaičius „15“.

Mektovi 45 mg plėvele dengtos tabletės

Nuo baltos iki balkšvos spalvos, be vagelės, abipus išgaubtos, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių ilgis yra maždaug 15 mm, o plotis – 6 mm; vienoje pusėje įspauskas skaičius „45“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Melanoma

Binimetinibas kartu su enkorafenibu skirtas suaugusių pacientų, sergančių neoperabilia arba metastazavusia melanoma ir turinčių BRAF V600 geno mutaciją, gydymui.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV)

Binimetinibas kartu su enkorafenibu skirtas suaugusių pacientų, sergančių išplitusiu nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu ir turinčių BRAF V600E geno mutaciją, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą binimetinibu kartu su enkorafenibu turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

Tyrimas dėl BRAF mutacijos

Prieš pradėdant vartoti binimetinibą kartu su enkorafenibu, pacientus reikia tinkamai iširti CE ženklu pažymėta ir atitinkamai paskirčiai skirta *in vitro* diagnostikos (IVD) medicinos priemone patvirtinant BRAF V600E mutaciją. Jei CE ženklu pažymėta IVD neprieinama, reikia naudoti alternatyvų patvirtintą tyrimo metodą.

Binimetinibo kartu su enkorafenibu saugumas ir veiksmingumas iširti tik pacientams, kurių melanomos navikai turi BRAF V600E ir V600K mutacijas arba kurių NSLPV turi BRAF V600E mutaciją. Binimetinibo kartu su enkorafenibu negali vartoti pacientai, kuriems diagnozuota nemutavusi („laukinio tipo“, angl. „wild type“) piktybinė BRAF melanoma arba nemutavęs BRAF NSLPV.

Dozavimas

Rekomenduojama binimetinibo dozė yra 45 mg (trys 15 mg tabletės arba viena 45 mg tabletė) du kartus per parą maždaug kas 12 val. (tai atitinka bendrą 90 mg paros dozę).

Dozės keitimas

Norint suvaldyti nepageidaujamas reakcijas, gali tekti sumažinti dozę, laikinai pertraukti ar nutraukti gydymą (žr. toliau pateikiamas 1 ir 2 lenteles).

Pacientams, kuriems du kartus per parą skiriama 45 mg binimetinibo dozė, rekomenduojama sumažinta binimetinibo dozė yra 30 mg du kartus per parą. Nerekomenduojama skirti mažesnę dozę nei 30 mg du kartus per parą. Gydymą reikia nutraukti, jei pacientas netoleruoja 30 mg du kartus per parą geriamos dozės.

Jei nepageidaujamą reakciją, dėl kurios reikėjo sumažinti dozę, pavyko veiksmingai suvaldyti, galima apsvarstyti dozės padidinimą iki 45 mg du kartus per parą. Nerekomenduojama dozės didinti iki 45 mg du kartus per parą, jei ji buvo sumažinta dėl kairiojo skilvelio disfunkcijos (KSD) arba bet kokių 4 laipsnio toksinių reakcijų.

Rekomendacijos dėl dozės keitimo, pasireiškus nepageidaujamų reakcijų, pateikiamos toliau esančiose 1 ir 2 lentelėse.

Jei vartojant binimetinibą kartu su enkorafenibu pasireiškia su gydymu susijusių toksinių reakcijų, reikia sumažinti abiejų vaistinių preparatų dozes, gydymą jais laikinai pertraukti arba nutraukti. Išimtytys, kai reikia sumažinti tik enkorafenibo dozę (nepageidaujamos reakcijos, daugiausia susijusios su enkorafenibu): delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (DPES), uveitas, įskaitant iritą ir iridociklitą, bei QT intervalo pailgėjimas.

Jei pasireiškia viena iš šių toksinių reakcijų, instrukcijų, kaip keisti enkorafenibo dozę, žr. enkorafenibo preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.2 skyriuje.

Jei gydymas binimetinibu laikinai pertraukiamas, enkorafenibo dozę reikia sumažinti iki 300 mg vieną kartą per parą, kol binimetinibas nėra vartojamas (žr. 1 ir 2 lenteles), nes enkorafenibo 450 mg dozė, kai vaistinis preparatas vartojamas vienas, nėra gerai toleruojama. Jei binimetinibo vartojimas nutrauktas visam laikui, gydymą enkorafenibu reikia nutraukti.

Jei enkorafenibo vartojimas laikinai pertrauktas (žr. enkorafenibo PCS 4.2 skyrių), gydymą binimetinibu reikia pertraukti. Jei gydymas enkorafenibu visiškai nutraukiamas, reikia nutraukti ir gydymą binimetinibu.

Informacijos apie dozavimą ir rekomenduojamą enkorafenibo dozės keitimą žr. enkorafenibo PCS 4.2 skyriuje.

1 lentelė. Rekomenduojamas binimetinibo (vartojamo kartu su enkorafenibu) dozės keitimas, pasireiškus tam tikrai nepageidaujamai reakcijai

Nepageidaujamos reakcijos sunkumas^a	Binimetinibas
<i>Odos reakcijos</i>	
• 2 laipsnio	Gydymą binimetinibu reikia tęsti. Jei išbėrimas sunkėja ir nesilpnėja per 2 gydymo savaites, gydymą binimetinibu reikia sustabdyti, kol išbėrimas susilpnės iki 0 ar 1 laipsnio, tuomet tęsti gydymą tokia pačia doze, jei tai pirmas kartas, arba tęsti sumažinus dozę, jei 2 laipsnio išbėrimas kartojasi.
• 3 laipsnio	Gydymą binimetinibu reikia sustabdyti, kol susilpnės iki 0 ar 1 laipsnio, tuomet tęsti gydymą tokia pačia doze, jei tai pirmas kartas, arba tęsti sumažinus dozę, jei 3 laipsnio reakcija kartojasi.
• 4 laipsnio	Gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.
<i>Akių reiškiniai</i>	
• Simptominė tinklainės pigmentinio epitelio atšoka (TPEA) (2 arba 3 laipsnio)	Gydymą binimetinibu reikia sustabdyti iki 2 savaičių ir pakartoti oftalmologinį stebėjimą, įskaitant regos aštrumo įvertinimą. • Jei reakcija susilpnėja iki 0 ar 1 laipsnio, gydymą reikia tęsti tokia pat binimetinibo doze. • Jei reakcija susilpnėja iki 2 laipsnio, gydymą reikia tęsti mažesne binimetinibo doze. • Jei reakcija nesusilpnėja iki 2 laipsnio, gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.
• Simptominė TPEA (4 laipsnio), susijusi su sumažėjusiu regos aštrumu (4 laipsnio)	Gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.
• Tinklainės venų okliuzija (TVO)	Gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.
<i>Širdies reiškiniai</i>	
• 2 laipsnio kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimas arba besimptomis, absoliutus KSIF sumažėjimas, daugiau kaip 10 % viršijantis pradinį lygį, nesiekiantį apatinės normos ribos (ANR)	KSIF reikia įvertinti kas 2 savaites. • Jei simptomų nėra: gydymą binimetinibu reikia sustabdyti iki 4 savaičių. Gydymą reikia tęsti mažesne binimetinibo doze, jei per 4 savaites pasireiškia visi šie pokyčiai: - o KSIF yra lygi arba didesnė už ANR; - o absoliutus sumažėjimas, palyginti su pradiniu lygiu, yra 10 % arba mažesnis. • Jei KSIF neatsistato per 4 savaites, gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.
• 3 arba 4 laipsnio KSIF sumažėjimas arba simptominė kairiojo skilvelio disfunkcija (KSD)	Gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti. KSIF reikia vertinti kas 2 savaites, kol atsistatys.
<i>Rabdomiolizė / kreatino fosfokinazės (KFK) aktyvumo padidėjimas</i>	
• 3 laipsnio (KFK > 5–10 k. viršija viršutinę normos ribą (VNR)) besimptomis	Gydymą reikia tęsti tokia pat binimetinibo doze ir įsitikinti, kad pacientas geria pakankamai skysčių.
• 4 laipsnio (KFK > 10 k. viršija VNR) besimptomis	Gydymą binimetinibu reikia sustabdyti, kol reakcija susilpnės iki 0 ar 1 laipsnio. Reikia įsitikinti, kad pacientas geria pakankamai skysčių.
• 3 ar 4 laipsnio (KFK > 5 k. viršija VNR), pasireiškiant raumenų simptomams arba inkstų funkcijos sutrikimui	Gydymą binimetinibu reikia sustabdyti, kol reakcija susilpnės iki 0 ar 1 laipsnio. • Jei išnyks per 4 savaites, gydymą reikia tęsti mažesne binimetinibo doze arba • visiškai nutraukti gydymą binimetinibu.

Nepageidaujamos reakcijos sunkumas^a		Binimetinibas
<i>Venų tromboembolija (VTE)</i>		
Giliųjų venų trombozė (GVT) be komplikacijų arba plaučių embolija (PE) ≤ 3 laipsnio		Gydymą binimetinibu reikia sustabdyti. - Jei reakcija susilpnėja iki 0 ar 1 laipsnio, gydymą reikia tęsti sumažinus dozę arba, - jei reakcija nesusilpnėjo, gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.
4 laipsnio PE		Gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.
<i>Neįprasti kepenų laboratorinių tyrimų rezultatai</i>		
2 laipsnio aspartato aminotransferazė (AST) arba alanino aminotransferazė (ALT) aktyvumas > 3 k.–≤ 5 k. viršija viršutinę normos ribą (VNR)		Gydymą reikia tęsti tokia pat binimetinibo doze. Jei nepagerėja per 2 savaites, gydymą binimetinibu reikia sustabdyti, kol reakcija susilpnės iki 0 ar 1 laipsnio arba rezultatai atitiks pradinį lygį, tuomet tęsti gydymą tokia pačia doze.
Pirmasis 3 laipsnio reakcijos pasireiškimas (AST arba ALT aktyvumas > 5 k. viršija VNR, bilirubino koncentracija kraujyje > 2 k. viršija VNR)		Gydymą binimetinibu reikia sustabdyti iki 4 savaičių. - Jei reakcija susilpnėjo iki 0 ar 1 laipsnio arba rezultatai sugrįžta į pradinį lygį, gydymą reikia tęsti sumažinus dozę arba, - jei reakcija nesusilpnėjo, gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.
Pirmasis 4 laipsnio reakcijos pasireiškimas (AST arba ALT aktyvumas > 20 k. viršija VNR)		Gydymą binimetinibu reikia sustabdyti iki 4 savaičių. - Jei reakcija susilpnėjo iki 0 ar 1 laipsnio arba rezultatai sugrįžta į pradinį lygį, gydymą reikia tęsti sumažinus dozę arba, - jei reakcija nesusilpnėjo, gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti. Arba gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.
Pasikartojanti 3 laipsnio reakcija (AST arba ALT aktyvumas > 5 k. viršija VNR, bilirubino koncentracija kraujyje > 2 k. viršija VNR)		Reikia apsvarstyti galimybę visiškai nutraukti gydymą binimetinibu.
Pasikartojanti 4 laipsnio reakcija (AST arba ALT aktyvumas > 20 k. viršija VNR)		Gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.
<i>Intersticinė plaučių liga (IPL) arba pneumonitas</i>		
2 laipsnio		Gydymą binimetinibu reikia sustabdyti iki 4 savaičių. - Jei reakcija susilpnėjo iki 0 ar 1 laipsnio, gydymą reikia tęsti sumažinus binimetinibo dozę arba, - jei reakcija neišnyksta per 4 savaites, gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.
3 arba 4 laipsnio		Gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.

^a Nacionalinio vėžio instituto parengtų nepageidaujamų reakcijų bendrųjų terminų kriterijų (angl. „National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events“, NCI CTCAE) 4.03 versija

2 lentelė. Rekomenduojamas binimetinibo (vartojamo kartu su enkorafenibu) dozės keitimas, pasireiškus kitų nepageidaujamų reakcijų

Nepageidaujamos reakcijos sunkumas	Binimetinibas
• Pasikartojančios ar netoleruojamos 2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos • Pirmą kartą pasireiškiančios 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos	Gydymą binimetinibu reikia sustabdyti iki 4 savaičių. • Jei reakcija susilpnėjo iki 0 ar 1 laipsnio arba rezultatai sugrįžta į pradinį lygį, gydymą reikia tęsti sumažinus dozę arba, • jei reakcija nesusilpnėjo, gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.
• Pirmą kartą pasireiškiančios 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos	Gydymą binimetinibu reikia sustabdyti iki 4 savaičių. • Jei reakcija susilpnėjo iki 0 ar 1 laipsnio arba rezultatai sugrįžta į pradinį lygį, gydymą reikia tęsti sumažinus dozę arba, • jei reakcija nesusilpnėjo, gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti. Arba gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.
• Pasikartojančios 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos	Reikia apsvarstyti galimybę visiškai nutraukti gydymą binimetinibu.
• Pasikartojančios 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos	Gydymą binimetinibu reikia visiškai nutraukti.

Gydymo trukmė

Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol pacientas nebegauna naudos arba išsivysto netoleruotinių toksinių reakcijų.

Praleistos dozės

Praleistos binimetinibo dozės suvartoti nereikia, jei iki kitos dozės liko mažiau kaip 6 valandos.

Vėmimas

Jei pavartojęs binimetinibo pacientas vėmė, jis neturi vartoti papildomos dozės. Kitą dozę reikia vartoti, kaip numatyta.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems diagnozuotas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal Child-Pugh), dozės koreguoti nereikia.

Pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) arba sunkus (C klasės pagal Child-Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas, enkorafenibo skirti nerekomenduojama, tad nerekomenduojama skirti ir binimetinibo (žr. enkorafenibo PCS 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems nustatytas inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Binimetinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Mektovi yra skirtas vartoti per burną.

Tabletes nuryti nekramčius, užsigeriant vandeniu. Galima vartoti valgant arba ne valgio metu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Binimetinibas skirtas vartoti kartu su enkorafenibu. Papildomos informacijos apie įspėjimus ir atsargumo priemones, susijusias su gydymu enkorafenibu, žr. enkorafenibo PCS 4.4 skyriuje.

Binimetinibo kartu su enkorafenibu vartojimas pacientams, kurių liga progresavo vartojant BRAF inhibitorių

Turima mažai duomenų apie binimetinibo ir enkorafenibo vartojimą pacientams, kurių liga progresavo anksčiau vartojus BRAF inhibitorių, skirtą sergančių neoperabilia arba metastazavusia melanoma ir turinčių BRAF V600 geno mutaciją, gydymui. Pagal šiuos duomenis, šiems pacientams derinys bus mažiau veiksmingas.

Binimetinibo kartu su enkorafenibu vartojimas pacientams, turintiems metastazių galvos smegenyse

Turima mažai duomenų apie binimetinibo, vartojamo kartu su enkorafenibu, veiksmingumą pacientams, kuriems nustatyta melanoma su BRAF V600E mutacija arba NSLPV su BRAF V600 mutacija, metastazavę į galvos smegenis (žr. 5.1 skyrių).

Kairiojo skilvelio disfunkcija (KSD)

Paskyrus binimetinibo gali atsirasti KSD, pasireiškiančios simptominiu ar besimptomiu išmetimo frakcijos sumažėjimu, atveju.

Prieš pradėdant vartoti binimetinibą, praėjus 1 mėnesiui nuo vartojimo pradžios ir, tęsiant gydymą, maždaug kas 3 mėnesius ar dažniau pagal klinikines indikacijas rekomenduojama įvertinti KSIF, atliekant ultragarsinį širdies tyrimą arba daugiakanalę radionuklidinę angiografiją (MUGA skenavimą). KSIF sumažėjimo pasireiškimą galima suvaldyti laikinai pertraukiant gydymą, sumažinant dozę arba nutraukiant gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kurių pradinė KSIF yra mažesnė nei 50 % ar nesiekia ANR, priimtose institucijose, binimetinibo vartojimo kartu su enkorafenibu saugumas nėra ištirtas. Todėl šiems pacientams binimetinibo turėtų būti skiriama atsargiai ir, pasireiškus bet kokiai simptominei kairiojo skilvelio disfunkcijai, 3–4 laipsnio KSIF ar absoliučiam KSIF sumažėjimui $\geq 10\%$ nuo pradinės vertės, binimetinibo vartojimas turi būti nutrauktas, o KSIF turi būti vertinama kas 2 savaites, kol taps normali.

Kraujavimas

Vartojant binimetinibą galimas kraujavimas, įskaitant gausų kraujavimą (žr. 4.8 skyrių). Kraujavimo rizika gali padidėti, jei kartu paskirtas antikoaguliacinis ir antitrombocitinis gydymas. ≥ 3 laipsnio kraujavimą reikia kontroliuoti laikinai praleidžiant dozes, sumažinant dozę ar nutraukiant gydymą (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje), taip pat pagal klinikines indikacijas.

Oftalmologinės toksinės reakcijos

Vartojant binimetinibą galimos oftalmologinės toksinės reakcijos, tokios kaip TPEA ir TVO. Taip pat buvo pranešta apie uveito ir iridociklito bei irito atvejus, pasireiškusius pacientams, kurie buvo gydomi binimetinibu ir enkorafenibu (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurie anksčiau sirgo TVO, binimetinibo vartoti nerekomenduojama. Pacientams, kurių būklė gali skatinti TVO, įskaitant nekontroliuojamą glaukomą, akių hipertenziją ir nekontroliuojamą cukrinį diabetą, arba kuriems anksčiau pasireiškė kraujo klampumo ar krešėjimo padidėjimo sindromai, binimetinibo saugumas neištirtas. Todėl tokiems pacientams binimetinibo turėtų būti skiriama atsargiai.

Per kiekvieną apsilankymą reikia įvertinti, ar pacientui pasireiškė naujų arba sustiprėjusių regos sutrikimo simptomų. Jei pasireiškė naujų ar sustiprėjusių regos sutrikimo simptomų, pvz., pablogėjo centrinis matymas, regėjimas neryškus ar rega prarandama, rekomenduojamas skubus oftalmologinis ištyrimas.

Simptominį TPEA galima suvaldyti laikinai pertraukiant gydymą, sumažinant dozę arba nutraukiant gydymą (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Pasireiškus TVO, binimetinibo vartojimą reikia visiškai nutraukti (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Jei gydymo metu pacientui išsivysto uveitas, rekomendacijų žr. enkorafenibo PCS 4.2 skyriuje.

KFK aktyvumo padidėjimas ir rabdomiolizė

Pacientams, gydomiems binimetinibu, pastebėta besimptomio KFK aktyvumo padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių), taip pat pranešta apie nedažnus rabdomiolizės atvejus. Ypatingą dėmesį reikia skirti pacientams, kurie serga nervų ir raumenų ligomis, susijusiomis su KFK aktyvumo padidėjimu ir rabdomiolize.

KFK aktyvumą ir kreatinino koncentraciją reikia stebėti kartą per mėnesį pirmuosius 6 gydymo mėnesius ir pagal klinikinės indikacijas. Gydymo metu pacientai turi gerti pakankamai skysčių. Atsižvelgiant į simptomų sunkumą, KFK aktyvumo ar kreatinino koncentracijos padidėjimo laipsnį, gali reikėti sumažinti dozę, laikinai pertraukti gydymą ar visiškai nutraukti binimetinibo vartojimą (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Hipertenzija

Vartojant binimetinibą gali pasireikšti hipertenzija ar sustiprėti jau esama hipertenzija.-Reikia išmatuoti pradinį kraujospūdį ir stebėti jį gydymo metu, o hipertenziją valdyti įprastu gydymu, kaip reikia. Esant sunkiai hipertenzijai rekomenduojama laikinai pertraukti binimetinibo vartojimą, kol hipertenzija bus suvaldyta (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje).

Venų tromboembolija (VTE)

Vartojant binimetinibą gali pasireikšti VTE (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems kyla VTE rizika arba kurie anksčiau sirgo VTE, binimetinibo turėtų būti skiriama atsargiai.

Jei gydymo metu pacientui pasireiškia VTE arba plaučių embolija, jas reikia suvaldyti laikinai praleidžiant dozę, ją sumažinant arba nutraukiant gydymą (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Pneumonitas arba intersticinė plaučių liga

Vartojant binimetinibą gali pasireikšti pneumonitas arba IPL. Gydomą binimetinibu reikia sustabdyti, jei pacientui įtariamas pneumonitas arba IPL, įskaitant pacientus, kuriems pasireiškė naujų, su plaučių ligomis susijusių simptomų ar reiškinių, pvz., kosulys, dusulys, hipoksija, retikulinio audinio neskaidrumas ar plaučių infiltratai, arba šie simptomai ar reiškiniai stiprėja (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje). Diagnozavus su gydymu susijusį pneumonitą arba IPL, tokiems pacientams binimetinibo vartojimą reikia visiškai nutraukti.

Nauji pirminiai piktybiniai navikai

Pacientams, gydytiems BRAF inhibitoriais, išsivystė naujų pirminių odos ir ne odos piktybinių navikų. Vartojant binimetinibą kartu su enkorafenibu jų taip pat gali atsirasti (žr. 4.8 skyrių).

Odos piktybiniai navikai

Pacientams, gydytiems binimetinibu kartu su enkorafenibu, atsirado odos piktybinių navikų, pvz., odos plokščialąstelinė karcinoma (OPLK), įskaitant keratoakantomą. Dermatologinis įvertinimas turi būti atliktas prieš pradedant vartoti binimetinibą kartu su enkorafenibu, kas 2 mėnesius, kol tęsiamas gydymas, ir iki 6 mėnesių po gydymo abiem vaistiniais preparatais nutraukimo. Įtartinus odos pažeidimus reikia pašalinti atliekant dermatologinę eksciziją ir įvertinti dermatopatologinio tyrimo metu. Pacientams turi būti nurodyta pastebėjus naujų odos pažeidimų nedelsiant kreiptis į savo gydytoją. Gydymas binimetinibu ir enkorafenibu turi būti tęsiamas nekeičiant dozės.

Ne odos piktybiniai navikai

Remiantis veikimo mechanizmu, enkorafenibas gali skatinti piktybinių navikų, susijusių su RAS aktyvavimu, atsiradimą vykstant mutacijai ar kitiems mechanizms. Pacientams, vartojantiems binimetinibą kartu su enkorafenibu, prieš pradedant gydymą, gydymo metu ir gydymo pabaigoje pagal klinikines indikacijas reikia atlikti galvos ir kaklo tyrimą, krūtinės arba pilvo kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimą, išangės ir dubens tyrimą (moterims) bei bendrą kraujo tyrimą. Jei pacientui išsivystė ne odos piktybinių navikų su RAS mutacija, reikia apsvarstyti galimybę visiškai nutraukti gydymą binimetinibu ir enkorafenibu. Prieš skiriant binimetinibą kartu su enkorafenibu pacientams, kuriems anksčiau ar dabar diagnozuotas vėžys, susijęs su RAS mutacija, reikia rūpestingai apsvarstyti galimą naudą ir žalą.

Naviko lizės sindromas (NLS)

NLS pasireiškimas, kuris gali būti mirtinas, buvo susijęs su binimetinibo vartojimu kartu su enkorafenibu (žr. 4.8 skyrių). NLS rizikos veiksniai: labai išplitęs navikas, prieš pradedant gydymą jau esantis lėtinis inkstų nepakankamumas, oligurija, dehidratacija, hipotenzija ir rūgšti šlapimo terpė. Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti ir nedelsiant gydyti pagal klinikines indikacijas, taip pat reikia apsvarstyti galimybę profilaktiškai skirti skysčių.

Neįprasti kepenų laboratorinių tyrimų rezultatai

Pacientams, vartojantiems binimetinibą, atlikus laboratorinius kepenų tyrimus rezultatai gali būti neįprasti, įskaitant AST ir ALT aktyvumo padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Laboratorinius kepenų funkcijos rodiklius reikia stebėti prieš pradedant gydymą binimetinibu ir bent kartą per mėnesį pirmuosius 6 gydymo mėnesius, vėliau – pagal klinikines indikacijas. Neįprastus kepenų laboratorinių tyrimų rezultatus reikia suvaldyti laikinai sustabdant dozės vartojimą, ją sumažinant arba nutraukiant gydymą (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pirminis binimetinibo eliminacijos kelias yra metabolizmas kepenyse, vykstant gliukuronidacijos procesui (žr. 5.2 skyrių). Enkorafenibas nerekomenduojamas pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) arba sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimas, todėl gydymas binimetinibu šiems pacientams nerekomenduojamas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Laktazės netoleravimas

Mektovi sudėtyje yra laktazės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktazės netoleravimas, visiškas laktazės stygius ar gliukozės ir galaktazės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis binimetinibui

Binimetinibas pirmiausia metabolizuojamas vykstant su UGT1A1 susijusiai gliukuronidacijai. Su UGT1A1 susijusių vaistinių preparatų sąveikos laipsnis neturėtų būti kliniškai reikšmingas (žr. 5.2 skyrių); vis dėlto tai nebuvo įvertinta atliekant jokių oficialių klinikinių tyrimų, tad UGT1A1 induktorių (pvz., rifampicino ir fenobarbitalio) bei inhibitorių (pvz., indinaviro, atazanaviro, sorafenibo) kartu reikia skirti atsargiai.

Nors enkorafenibas yra santykinai stiprus grįžtamasis UGT1A1 inhibitorius, vartojant binimetinibą kartu su enkorafenibu nebuvo pastebėta jokių binimetinibo klinikinio poveikio pokyčių (žr. 5.2 skyrių).

CYP1A2 fermentų induktoriai (pvz., karbamazepinas ir rifampicinas) ir PgP perdavimo funkciją atliekantys induktoriai (pvz., jonažolė ar fenitoinas) gali sumažinti binimetinibo poveikį, dėl to gali sumažėti jo veiksmingumas.

Binimetinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Binimetinibas yra galimas CYP1A2 induktorius, tad jį vartojant su jautriais substratais (pvz., duloksetinu ar teofilinu) reikia būti atsargiems.

Binimetinibas yra silpnas OAT3 inhibitorius, tad jį vartojant su jautriais substratais (pvz., pravastatinu ar ciprofloksacinu) reikia būti atsargiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterims skirtų kontracepcijos priemonių vartojimas

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo binimetinibu metu ir paskui bent 1 mėnesį po paskutinės dozės.

Nėštumas

Duomenų apie binimetinibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Binimetinibo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevalo kontracepcijos priemonių. Jei binimetinibas vartojamas nėštumo metu arba pacientė pastoja vartodama binimetinibą, pacientę reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar binimetinibo arba jo metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Mektovi.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie binimetinibo poveikį žmonių vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Binimetinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti veikia silpnai. Pacientams, klinikinių tyrimų metu gydytiems binimetinibu, pasireiškė regos sutrikimų. Pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei jiems pasireiškia regos sutrikimų ar bet kokia kita nepageidaujama reakcija, kuri galėtų pakenkti gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Binimetinibo (45 mg per burną du kartus per parą), vartojamo kartu su enkorafenibu (450 mg per burną vieną kartą per parą), saugumas buvo įvertintas integruotoje saugumo populiacijoje (ISP), kurią sudarė 372 pacientai, įskaitant pacientus, kuriems nustatyta neoperabili arba metastazavusi BRAF V600 mutaciją turinti melanoma arba išplitęs BRAF V600E mutaciją turintis NSLPV (toliau vadinama „Combo 450“ ISP). „Combo 450“ ISP 274 pacientai gydyti deriniu, skirtu neoperabiliui arba metastazavusiai BRAF V600 mutaciją turinčiai melanomai gydyti (dviejuose II fazės tyrimuose (CMEK162X2110 ir CLGX818X2109) ir viename III fazės tyrime (CMEK162B2301, 1 dalis), ir 98 pacientai gydyti deriniu, skirtu išplitusiam BRAF V600E mutaciją turinčiam NSLPV gydyti (viename neatsitiktinių imčių II fazės tyrime (ARRAY-818-202) (žr. 5.1 skyrių). Pacientams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 25\%$) vartojant binimetinibą kartu su enkorafenibu buvo nuovargis, pykinimas, viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, miopatija / raumenų sutrikimai ir atalgija.

Remiantis III fazės tyrimu (CMEK162B2301, 2 dalis), buvo nustatytas enkorafenibo (300 mg per burną vieną kartą per parą) kartu su binimetinibu (45 mg per burną du kartus per parą) saugumas 257 pacientams, kuriems nustatyta neoperabili arba metastazavusi BRAF V600 mutaciją turinti melanoma (toliau vadinama „Combo 300 populiacija“). Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 25\%$) vartojant 300 mg enkorafenibo su binimetinibu buvo nuovargis, pykinimas ir viduriavimas.

Lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos toliau surašytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir taikant šį dažnio apibūdinimą: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos sunkumo mažėjimo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios pacientams, vartojantiems rekomenduojamą binimetinibo dozę kartu su enkorafenibu (n = 372)

Organų sistemos klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis (visų laipsnių)
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai	Odos plokščiakūstelinė karcinoma ^a	Dažnas
	Odos papiloma [*]	Dažnas
	Bazalinių ląstelių karcinoma [*]	Nedažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija	Labai dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas ^b	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Naviko lizės sindromas	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Periferinė neuropatija [*]	Labai dažnas
	Svaigulys [*]	Labai dažnas
	Galvos skausmas [*]	Labai dažnas
	Skonio pokyčiai	Dažnas
	Veido parėzė ^c	Nedažnas
Akių sutrikimai	Regos susilpnėjimas [*]	Labai dažnas
	TPEA [*]	Labai dažnas
	Uveitas [*]	Dažnas
Širdies sutrikimai	Kairiojo skilvelio disfunkcija ^d	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Kraujavimas ^e	Labai dažnas
	Hipertenzija [*]	Labai dažnas
	Venų tromboembolija ^f	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas [*]	Labai dažnas
	Viduriavimas [*]	Labai dažnas
	Vėmimas [*]	Labai dažnas
	Pykinimas	Labai dažnas
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas
	Kolitas ^g	Dažnas
	Pankreatitas [*]	Nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Hiperkeratozė [*]	Labai dažnas
	Išbėrimas [*]	Labai dažnas
	Sausa oda [*]	Labai dažnas
	Niežėjimas [*]	Labai dažnas
	Alopecija [*]	Labai dažnas
	Padidėjęs jautrumas šviesai [*]	Dažnas
	Aknę primenantis dermatitas [*]	Dažnas
	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (DPES)	Dažnas
	Eritema [*]	Dažnas
	Panikulitas [*]	Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Sąnarių skausmas [*]	Labai dažnas
	Miopatija / raumenų sutrikimas ^h	Labai dažnas
	Nugaros skausmas [*]	Labai dažnas
	Galūnių skausmas	Labai dažnas
	Rabdomiolizė	Nedažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Inkstų nepakankamumas [*]	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas [*]	Labai dažnas
	Periferinė edema ⁱ	Labai dažnas
	Nuovargis [*]	Labai dažnas

Organų sistemos klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis (visų laipsnių)
Tyrimai	Kreatino fosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Labai dažnas
	Transaminazės aktyvumo padidėjimas*	Labai dažnas
	Gama-glutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas*	Labai dažnas
	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas*	Dažnas
	Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Dažnas
	Amilazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas
	Lipazės aktyvumo padidėjimas	Dažnas

* Sudėtiniai terminai, apimantys daugiau kaip vieną pageidautiną terminą.

^a Įskaitant keratoakantomą, plokščialąstelinę karcinomą ir odos plokščialąstelinę karcinomą.

^b Įskaitant (bet neapsiribojant) angioneurozinę edemą, padidėjusį jautrumą vaistiniams preparatams, padidėjusį jautrumą, padidėjusio jautrumo vaskulitą ir dilgėlinę.

^c Įskaitant veidinio nervo sutrikimus, veido paralyžių, veido parėzę, Belo paralyžių.

^d Įskaitant kairiojo skilvelio disfunkciją, išstūmimo frakcijos sumažėjimą, širdies nepakankamumą ir normų neatitinkančią išstūmimo frakciją.

^e Įskaitant kraujavimą iš įvairių vietų, įskaitant (bet neapsiribojant) galvos smegenų kraujavimą, intrakranijinį kraujavimą, kraujavimą iš makšties, gausų kraujavimą mėnesinių metu, kraujavimą tarp mėnesinių, hematocheziją, hemoptozę, hemotoraksą, kraujavimą iš skrandžio ir žarnyno bei hematuriją.

^f Įskaitant (bet neapsiribojant) plaučių emboliją, giliųjų venų trombozę, emboliją, tromboflebitą, paviršinių tromboflebitą, trombozę, flebitą, viršutinės tuščiosios venos sindromą, mezenterinių venų trombozę ir tuščiosios venos trombozę.

^g Įskaitant kolitą, opinį kolitą, enterokolitą ir proktitą.

^h Įskaitant raumenų skausmą, raumenų silpnumą, raumenų spazmą, raumenų pažeidimą, miopatiją, miozită.

ⁱ Įskaitant (bet neapsiribojant) skysčių susilaikymą, periferinę edemą, lokalizuotą edemą, išplitusią edemą ir patinimą.

CMEK162B2301 2 dalies tyrimo metu enkorafenibas buvo vartojamas po 300 mg vieną kartą per parą kartu su 45 mg binimetinibo du kartus per parą („Combo 300“), nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip anemija, periferinė neuropatija, kraujavimas, hipertenzija, niežėjimas (dažnos); kolitas, padidėjęs amilazės bei lipazės aktyvumas (nedažnos), dažnis buvo mažesnis nei kombinuotoje populiacijoje „Combo 450“.

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Odos piktybiniai navikai

Buvo pranešta apie OPLK atvejus binimetinibą vartojant kartu su enkorafenibu (žr. enkorafenibo PCS 4.8 skyrių).

Akių reiškinių

„Combo 450“ ISP TPEA pasireiškė 22,3 % pacientų (83/372). 1 laipsnio (besimptomė) TPEA pasireiškė 15,6 % pacientų (58/372), 2 laipsnio – 5,1 % pacientų (19/372) ir 3 laipsnio – 1,6 % pacientų (6/372). Daugeliu atveju šios reakcijos buvo retinopatija, tinklainės atšoka, skystis po tinklaine, geltonosios dėmės edema ir centrinė serozinė chorioretinopatija, dėl šių reakcijų 3,8 % pacientų (14/372) reikėjo laikinai pertraukti dozės vartojimą ar keisti dozę. Laiko iki pirmojo TPEA (visų laipsnių) pasireiškimo mediana buvo 1,4 mėnesio (intervalas 0,0–17,5 mėn.).

Regos susilpnėjimas, įskaitant neryškų matymą ir sumažėjusį regos aštrumą, pasireiškė 23,1 % pacientų (86/372). Regos susilpnėjimas dažniausiai buvo laikinas.

Binimetinibą vartojant kartu su enkorafenibu, taip pat buvo pranešta apie uveito atvejus (žr. enkorafenibo PCS 4.8 skyrių).

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje, „Combo 300“ grupėje TPEA buvo stebima 12,5 % (32/257) pacientų, 0,4 % (1/257) buvo 4-laipsnio reakcija.

Kairiojo skilvelio disfunkcija

„Combo 450“ ISP KSD pasireiškė 9,4 % pacientų (35/372). 3 laipsnio reakcijos pasireiškė 1,3 % (5/372) pacientų. Dėl KSD 0,8 % (3/372) pacientų buvo nutrauktas gydymas, o 6,2 % pacientų (23/372) reikėjo laikinai pertraukti dozės vartojimą ar sumažinti dozę.

Pacientų, kuriems pasireiškė mažesnė nei 50 % KSIF, laiko iki pirmojo KSD (visų laipsnių) pasireiškimo mediana buvo 5,2 mėnesio (nuo 0,0 iki 25,7 mėn.). „Combo 450“ ISP vidutinė KSIF vertė nuo vidutinės pradinės 63,3 % vertės sumažėjo 5,3 % iki 58,0 %. Sumažinus dozę ar laikinai pertraukus jos vartojimą, KSD dažniausiai buvo laikina.

Kraujavimas

16,7 % (62/372) „Combo 450“ ISP pacientų pasireiškė kraujavimas. Dauguma reiškinių buvo 1 ar 2 laipsnio: 13,2 % (49/372), o 3,5 % (13/372) jų buvo 3 arba 4 laipsnio. Nedideliam skaičiui pacientų reikėjo laikinai pertraukti dozės vartojimą ar sumažinti dozę (2,4 % arba 9/372). Dėl kraujavimo gydymą reikėjo nutraukti 0,8 % (3/372) pacientų. Iš dažniausių kraujavimo atvejų hematurija pasireiškė 2,7 % (10/372) pacientų, hematochezija – 2,7 % (10/372) pacientų ir kraujavimas iš tiesiosios žarnos – 2,2 % (8/372) pacientų. Vienas pacientas, kuriam pasireiškė kraujavimas iš skrandžio opos, mirė dėl pasireiškusio daugybinio organų nepakankamumo. Smegenų kraujavimas arba intrakranijinis kraujavimas pasireiškė 1,3 % (5/372) pacientų, iš kurių 4 mirė. Visi šie atvejai įvyko esant naujų ar progresuojančių metastazių galvos smegenyse.

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje, „Combo 300“ grupėje kraujavimas pasireiškė 6,6 % (17/257) pacientų ir 1,6 % (4/257) pacientų buvo 3-4-laipsnio.

Hipertenzija

Iki tol normą atitikęs kraujospūdis padidėjo ar esama hipertenzija pablogėjo 11,0 % pacientų (41/372), gavusių „Combo 450“ ISP gydymą. 3 laipsnio hipertenzijos atvejų pasireiškė 5,1 % pacientų (19/372), įskaitant hipertenzinę krizę (0,3 % (1/372)). Dėl hipertenzijos 2,2 % (8/372) pacientų reikėjo laikinai pertraukti dozės vartojimą arba pakeisti dozę. Dėl nepageidaujamų hipertenzinių reakcijų papildomai reikėjo gydyti 7,5 % pacientų (28/372).

Venų tromboembolija

VTE pasireiškė 4,8 % pacientų (18/372), gavusių „Combo 450“ ISP gydymą, įskaitant 1,9 % pacientų (7/372), kuriems pasireiškė plaučių embolija. „Combo 450“ ISP, 1 ar 2 laipsnio VTE pasireiškė 4,0 % pacientų (15/372), o 3 ar 4 laipsnio – 0,8 % pacientų (3/372). Dėl VTE 1,1 % pacientų (4/372) reikėjo laikinai nutraukti dozės vartojimą arba pakeisti dozę, o papildomo gydymo prirėikė 4,6 % pacientų (17/372).

Pankreatitas

Apie pankreatito atvejus pranešta binimetinibą vartojant kartu su enkorafenibu (žr. enkorafenibo PCS 4.8 skyrių).

Dermatologinės reakcijos

Dermatologinės reakcijos gali pasireikšti naudojant binimetinibą kartu su enkorafenibu.

Išbėrimas

„Combo 450“ ISP 20,4 % pacientų (76/372) pasireiškė išbėrimas. Dauguma šių atvejų buvo lengvi – 3 ar 4 laipsnio atvejų pasireiškė 1,1 % pacientų (4/372). Dėl išbėrimo gydymą teko nutraukti 0,8 % pacientų (3/372), o 2,4 % pacientų (9/372) teko laikinai praleisti dozės vartojimą arba pakeisti dozę.

Aknę primenantis dermatitas

4,0 % (15/372) „Combo 450“ ISP pacientų pasireiškė aknę primenantis dermatitas. 1 arba 2 laipsnio aknę primenantis dermatitas pasireiškė 3,8 % pacientų (14/372), o 3 laipsnio – 0,3 % pacientų (1/372). Gydomo nutraukti dėl jokių reiškinių nereikėjo. Pranešta, kad 0,5 % (2/372) pacientų dozė buvo pakeista.

Delnų ir padų eritrodizesteizijos sindromas

DPES gali pasireikšti binimetinibą vartojant kartu su enkorafenibu (žr. enkorafenibo PCS 4.8 skyrių).

Padidėjęs jautrumas šviesai

„Combo 450“ ISP pastebėtas 4,3 % (16/372) pacientų padidėjęs jautrumas šviesai. Dauguma šių atvejų buvo 1 ar 2 laipsnio, pranešta apie 0,3 % (1/372) pacientų 3 laipsnio atvejus, dėl jokių reiškinių gydymo nutraukti nereikėjo. Buvo pranešta apie 0,3 % (1/372) pacientų dozių praleidimą arba keitimą.

Veido parėzė

Pranešta apie veido parėzė, pasireiškusių binimetinibą vartojant kartu su enkorafenibu (žr. enkorafenibo PCS 4.8 skyrių).

KFK aktyvumo padidėjimas / rabdomiolizė

„Combo 450“ ISP pranešta daugiausia apie lengvo besimptomio KFK aktyvumo kraujyje padidėjimo atvejus (23,9 % pacientų (89/372)). 3 ar 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 5,1 % pacientų (19/372). Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 2,8 mėnesio (nuo 0,5 iki 26 mėn.).

Rabdomiolizė pasireiškė 0,3 % pacientų (1/372), gydytų enkorafenibu kartu su binimetinibu. Šiam pacientui rabdomiolizė pasireiškė kartu su simptominiu 4 laipsnio KFK aktyvumo padidėjimu.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kreatinino koncentracija kraujyje padidėjo ir inkstų nepakankamumas pasireiškė binimetinibą vartojant kartu su enkorafenibu (žr. enkorafenibo PCS 4.8 skyrių).

Neįprasti kepenų laboratorinių tyrimų rezultatai

Buvo pranešta apie toliau nurodytus „Combo 450“ ISP neįprastus kepenų laboratorinių tyrimų rezultatus.

- Padidėję transaminazių aktyvumai: iš viso 16,4 % (61/372), 3 laipsnio: 6,5 % (24/372).
- Padidėjęs GGT aktyvumas: iš viso 11,3 % (42/372), 3–4 laipsnio: 6,7 % (25/372).

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje „Combo 300“ grupėje neįprasti kepenų laboratorinių tyrimų rezultatai buvo:

- Padidėję transaminazių aktyvumai: iš viso 13,2 % (34/257), 3–4 laipsnio: 5,4 % (14/257).
- Padidėjęs GGT aktyvumas: iš viso 14,0 % (36/257), 3–4 laipsnio: 4,7 % (12/257).

Virškinimo trakto sutrikimai

„Combo 450“ ISP 41,7 % pacientų (155/372) pasireiškė viduriavimas, kuris 3,8 % pacientų (14/372) buvo 3 arba 4 laipsnio. Dėl viduriavimo gydymą teko nutraukti 0,8 % pacientų, o 8,1 % pacientų teko laikinai praleisti dozės vartojimą arba pakeisti dozę. Vidurių užkietėjimas pasireiškė 24,7 % pacientų (92/372) ir buvo 1 ar 2 laipsnio. Pilvo skausmas pasireiškė 28,5 % pacientų (106/372), 2,2 % pacientų (8/372) tai buvo 3 laipsnio reakcija. Pykinimas pasireiškė 46,0 % pacientų (171/372), 3,0 % pacientų (11/372) jis buvo 3 laipsnio. Vėmimas pasireiškė 31,2 % pacientų (116/372), 1,9 % pacientų (7/372) jis buvo 3 laipsnio.

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje „Combo 300“ grupėje pykinimas pasireiškė 27,2 % (70/257) pacientų, 1,6 % (4/257) pacientų buvo 3 laipsnio. Vėmimas pasireiškė 15,2 % (39/257) pacientų, 0,4 % pacientų (1/257) buvo 3 laipsnio. Viduriavimas pasireiškė 28,4 % (73/257) pacientų, 1,6 % (4/257) pacientų buvo 3 laipsnio.

Virškinimo trakto sutrikimai paprastai buvo suvaldomi įprastu gydymu.

Anemija

„Combo 450“ ISP 23,1 % pacientų (86/372) pasireiškė anemija, kuri 7,0 % pacientų (26/372) buvo 3 arba 4 laipsnio. Dėl anemijos nė vienam pacientui nereikėjo gydymo nutraukti, bet 3,2 % pacientų (12/372) reikėjo laikinai nutraukti dozės vartojimą arba pakeisti dozę.

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje „Combo 300“ grupėje anemija pasireiškė 9,7 % (25/257) pacientų, iš jų 2,7 % (7/257) pacientų buvo 3–4 laipsnio.

Galvos skausmas

„Combo 450“ ISP galvos skausmas pasireiškė 18,8 % (70/372) pacientų, iš jų 1,1 % (4/372) pacientų jis buvo 3 laipsnio.

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje „Combo 300“ grupėje galvos skausmas pasireiškė 12,1 % (31/257) pacientų, 0,4 % (1/257) pacientų buvo 3 laipsnio.

Nuovargis

„Combo 450“ ISP nuovargis pasireiškė 48,1 % (179/372) pacientų, iš jų 4,3 % (16/372) pacientų jis buvo 3 ar 4 laipsnio.

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje „Combo 300“ grupėje nuovargis pasireiškė 33,5 % (86/257) pacientų, 1,6 % (4/257) pacientų buvo 3–4 laipsnio.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Iš pacientų, gavusių „Combo 450“ ISP gydymą (n = 372), 230 pacientų (61,8 %) buvo jaunesni nei 65 metų, 107 pacientai (28,8 %) buvo 65–74 metų amžiaus ir 35 pacientai (9,4 %) buvo vyresni kaip 75 metų. Apskritai jokių saugumo ar veiksmingumo vyresniems (≥ 65 metų) ir jaunesniems pacientams skirtumų nepastebėta, išskyrus viduriavimą ir niežėjimą, kurie dažniau pasireiškė vyresniems pacientams.

75 metų arba vyresnių pacientų pogrupyje ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (62,9 % plg. su 47,5 %), nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių), dėl kurių reikėjo pakeisti bet kurio tiriamojo vaistinio preparato dozę (60 % plg. su 48,1 %), arba nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą (25,7 % plg. su 7,4 %) dažniau pasireiškė nei < 75 metų pacientams. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė ≥ 75 metų pacientams, palyginti su < 75 metų pacientais, buvo nuovargis, pykinimas, viduriavimas, vėmimas ir anemija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Atliekant klinikinius tyrimus didžiausia įvertinta kaip vieno vaistinio preparato skiriamo binimetinibo dozė buvo 80 mg, vartojama per burną du kartus per parą, – ji buvo susijusi su akių (chiororetinopatija) ir odos toksinėmis reakcijomis (aknę primenantis dermatitas).

Specifinio gydymo nuo perdozavimo nėra. Jei įvyksta perdozavimas, pacientą reikėtų gydyti naudojant palaikomąsias priemones ir pagal poreikį atitinkamai stebint.

Kadangi binimetinibas stipriai susijungia su plazmos baltymais, tikėtina, kad hemodializė nebūtų efektyvi gydant binimetinibo perdozavimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EE03

Veikimo mechanizmas

Binimetinibas yra nekonkurencinis grįžtamasis mitogenų aktyvinto neląstelinio signalo reguliuojamų kinazių 1 (MEK1) ir MEK2 kinazinio aktyvumo ATP inhibitorius. Beląstelinėje sistemoje binimetinibas MEK1 ir MEK2 slopina puse didžiausios slopinamosios koncentracijos (SK_{50}), 12–46 nM. MEK baltymai yra su neląstelinio signalu susijusios kinazės (NSK) kelio, skatinančio ląstelių proliferaciją, priešsrautiniai reguliatoriai. Melnomos ir kitų vėžių atveju ši kelią suaktyvina mutavusios BRAF, suaktyvinančio MEK, formos. Binimetinibas slopina BRAF vykdomą MEK aktyvinimą ir slopina MEK kinazinį aktyvumą. Binimetinibas slopina melanomos su BRAF V600 mutacija ląstelių linijas, gyvūnų melanomos su BRAF V600 mutacija modeliuose pastebėtas jo antinavikinis poveikis.

Vartojimas kartu su enkorafenibu

Abu vaistiniai preparatai, binimetinibas ir enkorafenibas (BRAF inhibitorius, žr. enkorafenibo PCS 5.1 skyrių), slopina MAPK kelią, todėl padidėja antinavikinis aktyvumas, palyginti su gydymu tik kuriuo nors vienu iš šių preparatų.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Neoperabili arba metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija

Binimetinibo, vartojamo kartu su enkorafenibu, saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti atliekant III fazės, atsitiktinių imčių (1:1:1), aktyviai kontroliuojamo, atviro, daugiacentrio tyrimo, kuriame dalyvavo neoperabilia arba metastazavusia melanoma su BRAF V600 E arba K mutacija, aptikta atlikus BRAF tyrimą, sergantys pacientai (tyrimas CMEK162B2301), 2 dalį. Pacientams jau anksčiau histologiškai buvo nustatyta odos ar nežinoma pirminė melanoma, tačiau nebuvo įtraukti tie, kuriems nustatyta akies obuolio kraujagyslinio dangalo arba gleivinių melanoma. Esant neoperabiliui vietiškai išplitusiai ar metastazavusiai ligai, pacientams anksčiau galėjo būti taikomas pagalbinis gydymas ir viena ankstesnė imunoterapija. Ankstesnis gydymas BRAF arba MEK inhibitoriais nebuvo leidžiamas.

Tyrimas CMEK162B2301, 1 dalis

Atliekant tyrimo 1 dalį pacientams atsitiktinės atrankos būdu paskirta vartoti 45 mg binimetinibo du kartus per parą per burną ir 450 mg enkorafenibo per burną („Combo 450“, n = 192), 300 mg enkorafenibo vieną kartą per parą per burną (toliau vadinama „Enco 300“, n = 194) arba 960 mg vemurafenibo du kartus per parą per burną (toliau vadinama „Vem“, n = 191). Gydymas buvo tęsiamas iki ligos paūmėjimo arba nepriimtinos toksinės reakcijos. Atsitiktinės imtys buvo paskirstytos remiantis Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. „American Joint Committee on Cancer“, AJCC) stadijomis (IIIB, IIIC, IVM1a arba IVM1b, palyginti su IVM1c) ir Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. „Eastern Cooperative Oncology Group“, ECOG) efektyvumo tašku (0 arba 1) bei neoperabiliui ar metastazavusiai ligai gydyti (taip arba ne) taikant išankstinę imunoterapiją.

Pirminė išvada apie veiksmingumą nustatyta lyginant „Combo 450“ grupės išgyvenamumą ligai neprogresuojant (ILN) su vemurafenibu, kaip nustatė koduotas nepriklausomas peržiūros komitetas (KNPK). Tyrėjai vertino ILN (tyrėjo vertinimas) kaip papildomą analizę. Papildoma antrinė vertinamoji baigtis apėmė „Combo 450“ grupės ILN, lyginamą su „Enco 300“ grupe. Kiti antriniai „Combo 450“ grupės ir vemurafenibo arba „Enco 300“ grupės gydymo veiksmingumo palyginimai apėmė bendrąjį išgyvenamumą (BI), objektyvaus atsako dažnį (OAD), trukmę iki atsako (TIA) ir ligos kontrolės dažnį (LKD), nustatytus KNPK ir tyrėjo vertinimu.

Pacientų amžiaus mediana buvo 56 metai (20–89 intervalas), 58 % buvo vyrai, 90 % buvo europidai, 72 % pacientų pradinis ECOG efektyvumo taškas buvo 0. Daugumos pacientų (95 %) liga buvo metastazavusi ir IVM1c stadijos (64 %); 27 % pacientų serumo laktato dehidrogenazės (LDH) aktyvumas buvo padidėjęs, 45 % pacientų ne mažiau nei 3 organai buvo paveikti auglio tyrimo pradžioje ir 3,5 % turėjo metastazių smegenyse. 27 pacientai (5 %) anksčiau gydyti kontrolinio taško inhibitoriais (anti-PD1 / PDL1 arba ipilimumabu) (8 pacientai „Combo 450“ grupėje (4 %); 7 pacientai vemurafenibo grupėje (4 %); 12 pacientų „Enco 300“ grupėje (6 %), įskaitant 22 pacientus, kuriems nustatytos metastazės (6 pacientai „Combo 450“ grupėje; 5 pacientai vemurafenibo grupėje; 11 pacientų „Enco 300“ grupėje“) ir 5 pacientus pagalbinio gydymo grupėje (2 pacientai „Combo 450“ grupėje; 2 pacientai vemurafenibo grupėje; 1 pacientas „Enco 300“ grupėje“).

„Combo 450“ grupės pacientų gydymo trukmės mediana buvo 11,7 mėn., 300 mg enkorafenibo grupės – 7,1 mėn., o vemurafenibo grupės – 6,2 mėn. Santykinio dozės intensyvumo (SDI) mediana „Combo 450“ grupėje buvo 99,6 % (binimetinibas) ir 100 % (enkorafenibas); „Enco 300“ grupėje SDI mediana buvo 86,2 %, o vemurafenibo grupėje – 94,5 %.

Atlikus CMEK162B2301 tyrimo 1 dalį nustatytas statistiškai reikšmingas „Combo 450“ grupėje gydytų pacientų ILN pagerėjimas, palyginti su vemurafenibu gydytais pacientais. 4 lentelėje apibendrinti ILN ir kiti veiksmingumo rezultatai, remiantis koduotu būdu dirbančio nepriklausomo radiologijos komiteto peržiūra.

Pagal tyrėjų vertinimus gauti veiksmingumo rezultatai atitiko nepriklausomo centralizuoto vertinimo rezultatus. Nestratifikuota pogrupių analizė parodė „Combo 450“ grupei palankesnius taškų įverčius, įskaitant pradinį LDH lygį, ECOG efektyvumo tašką ir AJCC būseną.

4 lentelė. Tyrimas CMEK162B2301, 1 dalis: išgyvenamumo ligai neprogresuojant ir patvirtinti bendrojo atsako rezultatai (nepriklausoma centralizuota peržiūra)

	Enkorafenibas + binimetinibas n = 192 („Combo 450“)	Enkorafenibas n = 194 („Enco 300“)	Vemurafenibas n = 191 („Vem“)
Duomenys paimti 2016 m. gegužės 19 d.			
ILP (pirminė analizė)			
Atvejų skaičius (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana mėnesiai (95 % PI)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
RD ^a (95 % PI) (plg. su „Vem“) P vertė (stratifikuotas logaritminis rangas) ^b	0,54 (0,41, 0,71) < 0,0001		
RD ^a (95 % PI) (plg. su „Vem“) Nominalioji p vertė		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
RD ^a (95 % PI) (plg. su „Enco 300“) P vertė (stratifikuotas logaritminis rangas) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Patvirtinti bendrieji atsakai			
Bendrojo atsako dažnis, n (%) (95 % PI)	121 (63,0) (55,8, 69,9)	98 (50,5) (43,3, 57,8)	77 (40,3) (33,3, 47,6)
VA, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
DA, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SL, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
LKD, n (%) (95 % PI)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Atsako trukmė			
Mediana mėnesiai (95 % PI)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NV)	12,3 (6,9, 16,9)

PI – patikimumo intervalas; VA – visiškas atsakas; LKD – ligos kontrolės dažnis (VA + DA + SL + ne VA / ne PL; ne VA / ne PL taikoma tik pacientams, kurie neturi tikslinės pažaidos ir kuriems

nepasireiškė VA ar DA); RD – rizikos dažnis; NV – nevertintina; PFS – išgyvenamumas ligai neprogresuojant; DA – dalinis atsakas; SL – stabili liga. Vem – vemurafenibas.

^a Rizikos dažnis, pagrįstas stratifikuotu „Cox“ proporcingos rizikos modeliu.

^b Logaritminio rango p vertė (dvipusė)

Gyvenimo kokybė (GK) (duomenys paimti 2016 m. gegužės 19 d.)

Siekiant ištirti pacientų praneštų išvadų (PPI) su sveikata susijusios gyvenimo kokybės, funkcijų, melanomos simptomų ir su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų vertes buvo naudojami vėžio – melanomos – terapijos funkcinis vertinimas (angl. „Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma“, FACT-M), Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos pagrindinis gyvenimo kokybės klausimynas (angl. „European Organization for Research and Treatment of Cancer’s core quality of life questionnaire“, EORTC QLQ-C30) ir 5 dimensijų 5 lygio Europos gyvenimo kokybės tyrimas (angl. „EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination“, EQ-5D-5L). 10 % FACT-M ir EORTC QLQ-C30 apibrėžtas pablogėjimas reikšmingai vėliau pasireiškė „Combo 450“ grupėje gydytiems pacientams, palyginti su kitais gydymo būdais. „Combo 450“ grupėje nebuvo pasiekta apibrėžto 10 % FACT-M rezultato pablogėjimo trukmės mediana, kuri vemurafenibo grupėje buvo 22,1 mėn. (95 % PI: 15,2, NV), kai RD skirtumas 0,46 (95 % PI: 0,29, 0,72). Analizuojant trukmę iki apibrėžto 10 % EORTC QLQ-C30 rezultato pablogėjimo gauti panašūs rezultatai.

Visų vizitų metu „Combo 450“ gydymą gaunantys pacientai pranešė, kad pokyčių nebuvo arba rezultatai nežymiai pagerėjo pagal vidutinį EQ-5D-5L indekso rezultato pasikeitimą nuo pradinio taško, o vemurafenibu ar enkorafenibu gydyti pacientai visų vizitų metu pranešė apie pablogėjimus (statistiškai reikšmingi skirtumai). Rezultatų pokyčių per laiką įvertinimas atskleidė tokią pačią tendenciją naudojant EORTC QLQ-C30 klausimyną ir FACT-M vertinimą visų vizitų metu.

Tyrimas CMEK162B2301, 2 dalis

Tyrimo CMEK162B2301 2 dalis skirta binimetinibo indėliui enkorafenibo ir binimetinibo derinyje įvertinti.

Buvo lyginamas PFS vieną kartą per parą vartojant 300 mg enkorafenibo per burną kartu su 45 mg binimetinibo, vartojamo du kartus per parą per burną („Combo 300“, n = 258), ir PFS vartojant „Enco 300“ (n = 280, įskaitant 194 pacientus iš 1 dalies ir 86 pacientus iš 2 dalies). Įtraukimas į 2 dalį pradėta atsitiktine tvarka atrinkus visus 1 dalies pacientus.

Galutinė CMEK162B2301 tyrimo 1 ir 2 dalių veiksmingumo analizė (duomenys paimti 2023 m. kovo 31 d.)

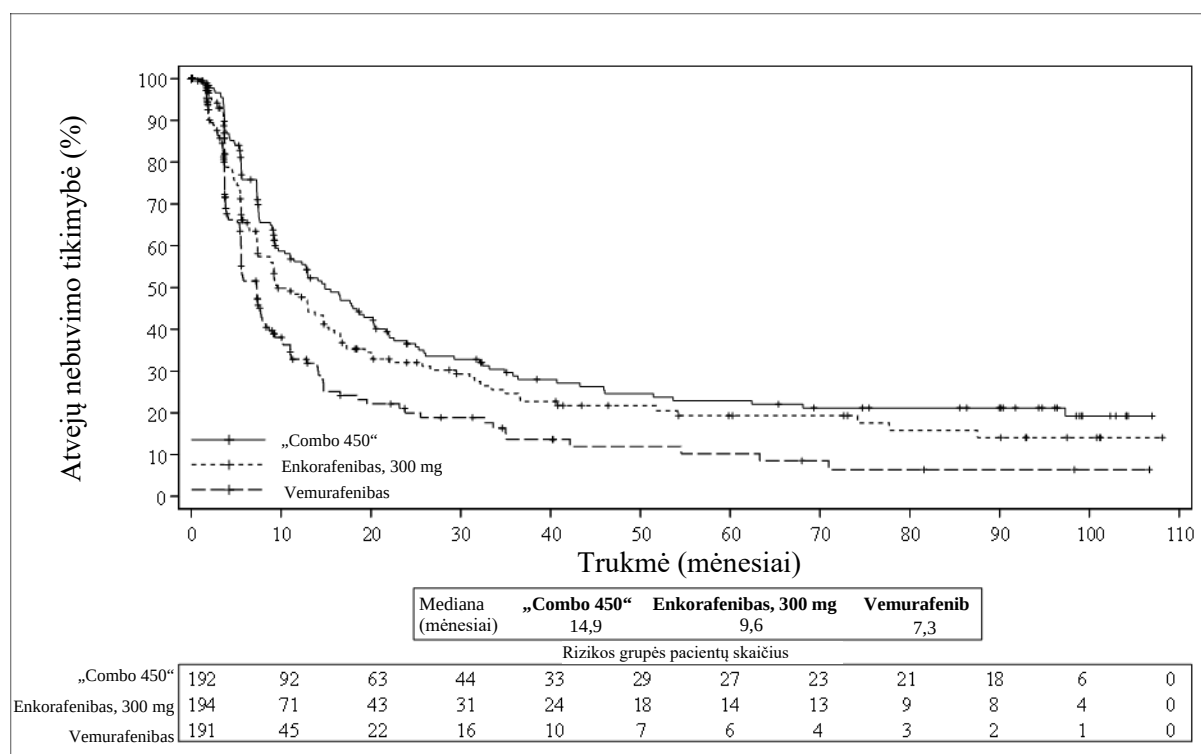
Galutinė veiksmingumo analizė atitiko tarpinės analizės rezultatus ir parodė naudą BI „Combo 450“ grupėje, palyginti su vemurafenibo grupe (RD 0,67 [95 % PI: 0,53; 0,84], kai vidutinis BI buvo 33,6 mėnesio, palyginti su 16,9 mėnesio). ILN ir OAD (pagal KNPK) rezultatai taip pat patvirtino skaitinę „Combo 450“ naudą: ILN mediana „Combo 450“ grupėje buvo 7,6 mėnesio ilgesnė, palyginti su vemurafenibo grupe. Visus išsamius galutinius veiksmingumo rezultatus žr. toliau pateiktoje 5 lentelėje ir 1 bei 2 pav.

Be to, galutinė 2 dalies analizė parodė skaitinį BI skirtumą „Combo 300“ (2 dalies) grupėje, palyginti su monoterapija „Enco 300“ (1 ir 2 dalių) grupėje (RD 0,89 [95 % PI: 0,72; 1,09]: vidutinis BI buvo 27,1 mėnesio [95 % PI: 21,6; 33,3], palyginti su 22,7 mėn. [95 % PI: 19,3; 29,3]). ILN mediana „Combo 300“ (2 dalies) grupėje išliko ilgesnė nei „Enco 300“ (1 ir 2 dalių) grupėje: ILN medianos įverčiai buvo atitinkamai 12,9 mėnesio (95 % PI: 10,9; 14,9) ir 9,2 mėnesio (95 % PI: 7,4; 11,1). KNPK patvirtintas OAD buvo 67,8 % (95 % PI: 61,8; 73,5) ir 51,4 % (95 % PI: 45,4; 57,4) atitinkamai „Combo 300“ (2 dalies) ir „Enco 300“ (1 ir 2 dalių) grupėse. Panašūs rezultatai gauti ir peržiūrėjus tyreėjams.

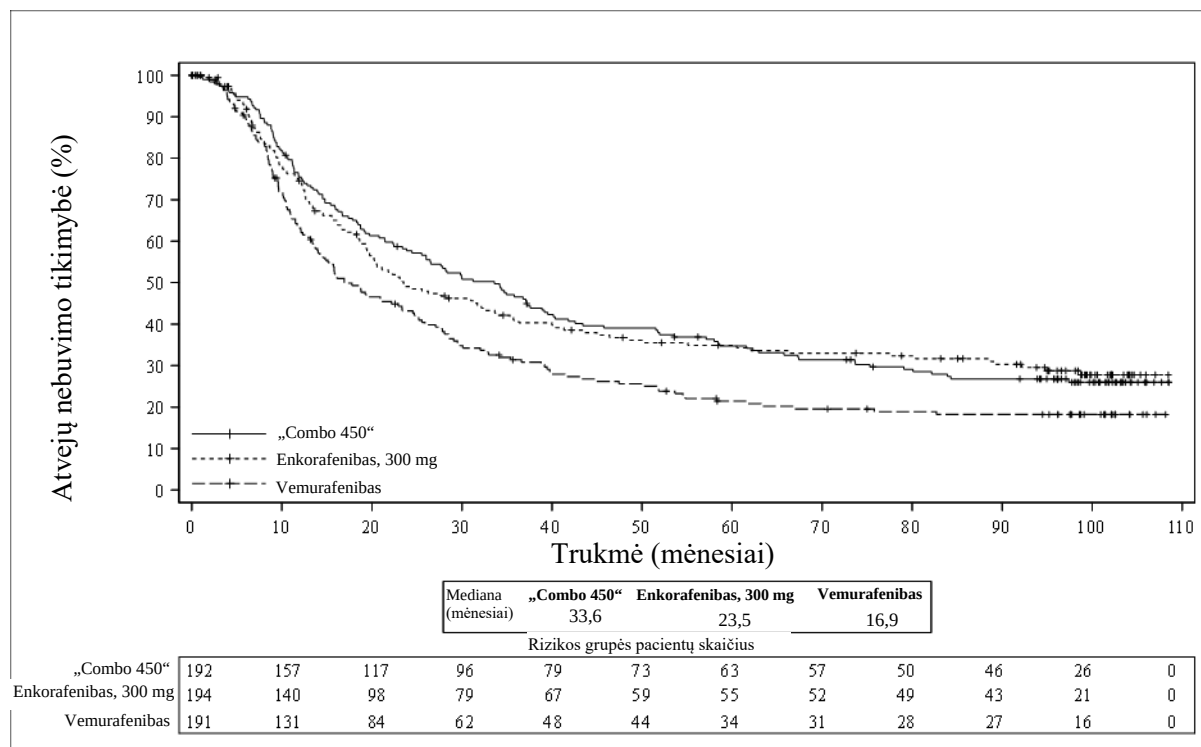
5 lentelė. CMEK162B2301 tyrimas. Galutiniai ILN, BI ir patvirtinto OAD rezultatai (duomenys paimti 2023 m. kovo 31 d.)

	Enkorafenibo + binimetinibo grupė N = 192 („Combo 450“)	Enkorafenibas N = 194 („Enco 300“)	Vemurafenibas N = 191 („Vem“)
Galutinė analizė, duomenys paimti 2023 m. kovo 31 d.			
ILN (pagal KNPK)			
Atvejų skaičius (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Mediana ^a mėnesiais (95 % PI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
RD ^c (95 % PI) (plg. su „Vem“) Logaritminio rango p vertė (vienpusė)*	0,51 (0,39; 0,66) <0,0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	
RD ^c (95 % PI) (plg. su „Enco 300“) Logaritminio rango p vertė (vienpusė)*	0,77 (0,60; 0,99) 0,0214		
BI			
Atvejų skaičius (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Mediana ^a mėnesiais (95 % PI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Išgyvenimo tikimybė ^b			
1 metais, % (95 % PI)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
2 metais, % (95 % PI)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)
3 metais, % (95 % PI)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
5 metais, % (95 % PI)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
9 metais, % (95 % PI)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
RD ^c (95 % PI) (plg. su „Vem“) Logaritminio rango p vertė (vienpusė)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0,0063	
RD ^c (95 % PI) (plg. su „Enco 300“) Logaritminio rango p vertė (vienpusė)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		
Patvirtintas geriausias bendrasis atsakas (pagal KNPK)			
Patvirtintas OAD ^d , N (%)	123 (64,1) (56,8; 70,8)	100 (51,5) (44,3; 58,8)	78 (40,8) (33,8; 48,2)
VA, N (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
DA, N (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
SL, N (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
LKD ^d , N (%)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	155 (81,2) (74,8; 86,4)
Atsako trukmė (pagal KNPK)			
Mediana ^a mėnesiais (95 % PI)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)
PI = patikimumo intervalas; VA = visiškas atsakas; DA = dalinis atsakas; SL = stabili liga; LKD = ligos kontrolės dažnis (VA + DA + SL + ne VA / ne PL); RD = rizikos dažnis; OAD = objektyvus atsako dažnis (VA+DA); DA ir VA patvirtinami pakartotiniais vertinimais, atliekamais ne vėliau kaip praėjus 4 savaitėms nuo tada, kai pirmą kartą įvykdomi atsako kriterijai. ^a Mediana (laikas iki įvykio) ir jos 95 % PI yra sugeneruoti naudojant KM įverčius ir Brookmeyer bei Crowley metodą. ^b Išgyvenimo tikimybė (gauta iš KM išgyvenimo įverčių, PI naudojant Greenwood formulę). ^c Tiek logaritminio rango testas, tiek Cox proporcingos rizikos modelis stratifikuoti pagal IVRS AJCC būseną ir ECOG efektyvumo tašką. ^d Apskaičiuotas 95 % PI gaunamas naudojant tikslų Clopper-Pearson metodą. * Nominalioji p vertė			

1 pav. CMEK162B2301 tyrimas. Kaplan-Meier ILN (pagal KNPK) diagrama (duomenys paimti 2023 m. kovo 31 d.)



2 pav. CMEK162B2301 tyrimas. Kaplan-Meier BI diagrama (duomenys paimti 2023 m. kovo 31 d.)



Išplitęs nesmulkiakūstelinis plaučių vėžys su BRAF V600E mutacija – ARRAY-818-202 tyrimas
Binimetinibo, vartojamo kartu su enkorafenibu, saugumas ir veiksmingumas buvo ištirti atliekant II fazės atvirą, daugiacentrį, nelyginamąjį tyrimą (ARRAY-818-202 tyrimas, PHAROS). Pacientams

turėjo būti histologiškai nustatytas metastazavęs NSLPV su BRAF V600E mutacija, 0 arba 1 ECOG efektyvumo taškas ir išmatuojama liga. Pacientams, kuriems buvo nustatytos metastazės, anksčiau buvo taikytas 0 arba 1 išankstinis sisteminis gydymas. Ankstesnis BRAF inhibitorių ar MEK inhibitorių vartojimas buvo draudžiamas.

Pacientai buvo įtraukti remiantis vietos laboratorijoje atliktu tyrimu nustatyta BRAF V600E mutacija naviko audinyje arba kraujyje (pvz., ctDNR genetiniu tyrimu). BRAF V600E mutacijos būseną (t. y. bet koks trumpasis variantas su V600E baltymo efektu) buvo patvirtinta centrinėje laboratorijoje tiriant archyvinį arba šviežią naviko audinį, surinktą įtraukimo į tyrimą metu, naudojant „FoundationOne CDx“ (F1CDx) (audinių) tyrimą.

Analitinis jautrumas buvo įvertintas atliekant F1CDx aptikimo ribos (AR) tyrimą, naudojant pataikymo dažnio metodą (apibrėžiamas kaip žemiausias lygis, kuriam esant aptikimo dažnis yra $\geq 95\%$), įvertinant trumpųjų variantų alelių dažnį (VAD). Nustatyta, kad atliekant F1CDx pakeitimo AR mediana yra 3,2 % VAD.

Iš viso buvo įtraukti 98 pacientai, kurie buvo gydomi 45 mg binimetinibo per burną du kartus per parą ir 450 mg enkorafenibo per burną vieną kartą per parą. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos paūmėjimo arba nepriimtinos toksinės reakcijos.

Pirminė išvada apie veiksmingumą buvo objektyvus atsako dažnis (OAD), nustatytas pagal RECIST v1.1 atlikus nepriklausomą radiologinį vertinimą (NRV). Antrinės vertinamosios baigtys buvo trukmė iki atsako (TIA), ligos kontrolės dažnis (LKD), ILN ir BI. Anksčiau negydytų pacientų 18,2 mėnesio ir anksčiau gydytų pacientų 12,8 mėnesio pirminės analizės rezultatai pateikiami toliau.

Iš 98 pacientų, įtrauktų į šį tyrimą, 59 (60,2 %) pacientai buvo anksčiau negydyti. Pacientų amžiaus mediana buvo 70 metų (47–86), 53 % buvo moterys, 88 % buvo baltaodžiai ir 30 % niekada nerūkė. 74 % pacientų pradinis ECOG efektyvumo taškas buvo 1 (67,8 % dalyvių anksčiau negydytų pacientų populiacijoje ir 82,1 % dalyvių anksčiau gydytoje populiacijoje pradinis efektyvumo taškas buvo 1). Visi pacientai sirgo metastazavusia liga: 8 % iš jų tyrimo pradžioje turėjo metastazių smegenyse, o 97 % – adenokarcinomą.

Pirminės analizės metu anksčiau negydytų pacientų gydymo trukmės mediana buvo 15,1 mėnesio, o anksčiau gydytų pacientų – 5,4 mėnesio. Bendrojoje populiacijoje santykinio dozės intensyvumo (SDI) mediana buvo 95,4 % (binimetinibas) ir 99,2 % (enkorafenibas).

Pirminės analizės metu pirminė vertinamoji baigtis, atlikus NRV nustatytas OAD, anksčiau negydytoje populiacijoje buvo 74,6 % (95 % PI: 61,6; 85,0), įskaitant 9 (15,3 %) VA ir 35 (59,3 %) DA. OAD pagal NRV anksčiau gydytoje populiacijoje buvo 46,2 % (95 % PI: 30,1; 62,8), įskaitant 4 (10,3 %) VA ir 14 (35,9 %) DA.

6 lentelėje pateikiami rezultatai, atnaujinti įtraukus papildomo tolesnio 10 mėnesių stebėjimo rezultatus (anksčiau negydytų pacientų gydymo trukmės mediana 16,3 mėnesio, o anksčiau gydytų pacientų – 5,5 mėnesio).

6 lentelė. ARRAY-818-202 tyrimas: veiksmingumo rezultatai

	Binimetinibas su enkorafenibu	
	Anksčiau negydyti pacientai (N = 59)	Anksčiau gydyti pacientai (N = 39)
OAD pagal NRV		
OAD, % (95 % PI)	75 % (62; 85)	46 % (30; 63)
VA, %	15 %	10 %
DA, %	59 %	36 %
TIA pagal NRV	N = 44	N = 18
TIA mediana mėnesiais (95 % PI)	40,0 (23,1; NV)*	16,7 (7,4; NV)*
% su TIA ≥ 12 mėnesių	64 %	44 %

* Jautrumo analizės, kurią atliekant naujas priešvėžinis gydymas buvo laikomas reiškinio (kaip ir ligos progresavimas bei mirtis), rezultatai yra 23,1 mėnesio anksčiau negydytiems pacientams (14,8; NV) ir 12 mėnesių (6,3; NV) anksčiau gydytiems pacientams.

N = pacientų skaičius; OAD = objektyvaus atsako dažnis; PI = patikimumo intervalas; VA = visiškas atsakas; DA = dalinis atsakas; TIA = trukmė iki atsako; NRV = nepriklausomas radiologinis vertinimas; NV – nevertintina.

Širdies elektrofiziologija

Jungtinių tyrimų saugumo analizė parodė, kad naujų QTcF pailgėjimo > 500 ms atvejų buvo 1,1 % (4/363) tarp „Combo 450 ISP“ pacientų (n = 372) pacientų ir 2,5 % (5/203) tarp melanoma sergančių pacientų, kurie vartojo tik enkorafenibo veikliąją medžiagą. QTcF pailgėjimas > 60 ms, palyginti su vertėmis iki gydymo, buvo pastebėtas 6,0 % „Combo 450 ISP“ pacientų (22/364) ir 3,4 % pacientų (7/204), kurie vartojo tik enkorafenibo veikliąją medžiagą (žr. enkorafenibo PCS 5.1 skyrių).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti binimetinibo tyrimų su vienu ar daugiau melanoma sergančių vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti binimetinibo tyrimų su visais plaučiu vėžiu sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės binimetinibo savybės buvo tiriamos su sveikais tiriamaisiais ir auglių turinčiais pacientais. Kartotinais vartojant vaistinio preparato du kartus per parą kartu su enkorafenibu, stabili būklė binimetinibu pasiekta per 15 dienų be didelės akumuliacijos. Vidutinis (VK %) $C_{maks. ss}$ buvo 654 ng/ml (34,7 %), vidutinis AUC_{ss} buvo 2,35 ug.h/ml (28,0 %) kartu vartojant enkorafenibą, kaip apskaičiuota remiantis farmakokinetiniu (FK) pacientų, sergančių neoperabilia arba metastazavusia melanoma su BRAF V600 mutacija, populiacijos modeliavimu. Binimetinibo farmakokinetinės savybės maždaug tiesiškai priklausė nuo dozės.

Absorbcija

Pavartojus per burną binimetinibas greitai absorbuojamas, o $T_{maks.}$ mediana yra 1,5 val. Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 45 mg [^{14}C] binimetinibo dozę per burną, mažiausiai 50 % jos buvo absorbuota. Vienkartinę 45 mg binimetinibo dozę suvartojus su riebiu ir kaloringu maistu, maksimali binimetinibo koncentracija ($C_{maks.}$) sumažėja 17 %, tačiau plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC) nepakinta. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas su sveikais tiriamaisiais parodė, kad binimetinibo poveikio stiprumas nepakinta vartojant skrandžio pH mažinančius vaistinius preparatus (rabeprazolą).

Pasiskirstymas

Binimetinibas *in vitro* 97,2 % jungiasi su žmogaus plazmos baltymais. Binimetinibas labiau pasiskirsto plazmoje, o ne kraujyje. Tiriant žmones, perėjimo iš kraujo į plazmą koeficientas yra 0,718. Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 45 mg [^{14}C] binimetinibo dozę per burną, matomas binimetinibo pasiskirstymo tūris (V_z/F) yra 374 l.

Biotransformacija

Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 45 mg [^{14}C] binimetinibo dozę per burną, pirminiai stebimi binimetinibo biotransformacijos keliai apima gliukuronidaciją, N-dealkilinimą, amidų hidrolizę ir etandiolio praradimą šoninėje grandinėje. Buvo paskaičiuota, kad tiesioginis gliukuronidacijos procesas prisideda prie binimetinibo klirenso 61,2 %. Sveikiems tiriamiesiems

pavartojus vienkartinę 45 mg [^{14}C] binimetinibo dozę per burną, maždaug 60 % cirkuliuojančio radioaktyvumo AUC plazmoje buvo priskirtina binimetinibui. *In vitro* CYP1A2 ir CYP2C19 katalizuoja aktyvaus metabolito susidarymą, kuris atitinka mažiau nei 20 % binimetinibo klinikinio poveikio.

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 45 mg [^{14}C] binimetinibo dozę per burną, vidutiniškai 62,3 % radioaktyvių likučių buvo pašalinta su išmatomis, o 31,4 % – su šlapimu. Šlapime 6,5 % radioaktyvių likučių buvo išskirta kaip binimetinibas. Vidutinis (VK %) matomas binimetinibo klirensas (CL/F) buvo 28,2 l/val. (17,5 %). Binimetinibo galutinio pusinės eliminacijos laiko mediana (intervalas) ($T_{1/2}$) buvo 8,66 val. (8,10–13,6 val.).

Vaistinių preparatų sąveika

UGT1A1 induktorių ir inhibitorių sąveika su binimetinibu

Binimetinibas pirmiausia metabolizuojamas su UGT1A1 susijusiu gliukuronidacijos keliu. Tačiau antrinė klinikinio tyrimo analizė neparodė aiškaus ryšio tarp binimetinibo poveikio ir UGT1A1 mutacijos būsenos. Be to, simuliacijos, kuriomis siekta ištirti 400 mg atazanaviro (UGT1A1 inhibitoriaus) poveikį 45 mg binimetinibo poveikiui, prognozavo panašų binimetinibo C_{maks} vartojant atazanaviro ar jo nevartojant. Todėl su UGT1A1 susijusių vaistinių preparatų sąveikos laipsnis yra minimalus ir neturėtų būti kliniškai reikšmingas; vis dėlto tai nebuvo įvertinta atliekant kokį nors oficialų klinikinį tyrimą, tad UGT1A1 induktorių ar inhibitorių reikėtų skirti atsargiai.

Binimetinibo sąveika su CYP fermentais

In vitro CYP1A2 ir CYP2C19 katalizuoja aktyvaus metabolito AR00426032 (M3) susidarymą oksidacinės N-desmetilacijos būdu.

Binimetinibo sąveika su CYP substratais

Binimetinibas yra silpnas grįžtamasis CYP1A2 ir CYP2C9 inhibitorius.

Nešiklių poveikis binimetinibui

In vitro eksperimentai rodo, kad binimetinibas yra P-glikoproteinų (P-gp) substratas ir krūties vėžio atsparumo baltymas (KVAB). Kadangi binimetinibo pasyvi skvarba yra nuo vidutinės iki didelės, mažai tikėtina, kad dėl P-gp ar KVAB inhibicijos kliniškai reikšmingai padidės binimetinibo koncentracija.

Binimetinibo poveikis nešikliams

Binimetinibas yra silpnas OAT3 inhibitorius. Kliniškai reikšminga vaistinių preparatų sąveika dėl binimetinibo poveikio nešikliams nėra tikėtina.

Binimetinibas metabolizuojamas su UGT ir CYP1A2 ir yra PgP substratas. Konkretūs šių fermentų induktoriai ištirti nebuvo ir gali sumažinti veiksmingumą.

Ypatingos populiacijos

Amžius, kūno svoris

Remiantis farmakokinetiniu populiacijos tyrimu, amžius ar kūno svoris neturi kliniškai svarbaus poveikio sisteminiam binimetinibo veikimui.

Lytis

Remiantis farmakokinetiniu (FK) populiacijos tyrimu, vyrų ir moterų binimetinibo FK rodikliai buvo panašūs.

Rasė

Nepakanka duomenų siekiant įvertinti galimus binimetinibo poveikio skirtumus dėl rasės ar etninės kilmės.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kadangi binimetinibas pirmiausia metabolizuojamas ir šalinamas kepenyse, pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, binimetinibo poveikis gali būti stipresnis. Specialaus klinikinio tyrimo, kai buvo vartojamas vien binimetinibas, rezultatai parodė, kad poveikis pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal Child-Pugh), ir tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija normali, buvo panašus. Pastebėtas dvigubai stipresnis bendrasis binimetinibo poveikis pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo (B klasė pagal Child-Pugh) ar sunkus (C klasė pagal Child-Pugh) kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių). Nesusijungusio binimetinibo poveikis pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, sustiprėja trigubai (žr. 4.2 skyrių).

Žilberto (Gilbert) sindromas

Poveikis pacientams, sergantiems Žilberto liga, nebuvo vertinamas. Kadangi pagrindinis transformacijos kepenyse kelias yra gliukuronicacija, sprendimą dėl gydymo turi priimti gydantis gydytojas, atsižvelgdamas į individualią naudą ir riziką.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Binimetinibas per inkstus šalinamas minimaliai. Specialaus klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad poveikis pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($eGFR \leq 29 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), buvo 29 % stipresnis (AUC_{inf}), 21 % padidėjo $C_{maks.}$ ir 22 % sumažėjo CL/F, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Šie skirtumai neviršija pastebėtų kintamumo parametrų abiejose šio tyrimo grupėse (25–49 %) ir kintamumo, kuris buvo anksčiau pastebėtas atliekant klinikinius pacientų tyrimus, parametrų, todėl mažai tikėtina, kad šie skirtumai yra kliniškai reikšmingi.

Inkstų nepakankamumo poveikis binimetinibo, vartojamo kartu su enkorafenibu, farmakokinetikai nebuvo kliniškai vertinamas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant tyrimus su žiurkėmis, reguliariai iki 6 mėnesių duodant binimetinibo per burną, pastebėtas minkštųjų audinių mineralizavimas, skrandžio gleivinės pažeidimų ir kitų pokyčių, vieni jų buvo laikini, kiti buvo nedidelės klinikinės patologijos (žiurkėms duota nuo 7 iki 12,5 karto didesnė dozė, nei skiriama žmonėms). Atliekant virškinimo sistemos sutrikimų tyrimą su žiurkėmis, dažniau atsirado nežymių gleivinės pažeidimų ir hemoraginių opų. Atliekant tyrimą su krabaėdėmis makakomis, binimetinibo vartojimas buvo siejamas su virškinimo trakto jautrumu, nežymiais klinikinės patologijos pokyčiais, patologišku ląstelių skaičiaus padidėjimu kaulų čiulpuose ir mikroskopiniais virškinimo trakto uždegimo židiniais, pašalinamais vartojant mažiausias dozes, kurios nesiekia žmonėms skiriamų terapinių dozių.

Galimas kancerogeninis binimetinibo poveikis nebuvo vertinamas. Standartiniai binimetinibo genotoksiškumo tyrimai buvo neigiami.

Galimas binimetinibo poveikis embrionui ir vaisiui buvo vertinamas tiriant žiurkes ir triušius. Atliekant tyrimą su žiurkėmis pastebėta, kad jos būdamos vaikingos priauga mažiau svorio, vaisiaus svoris būna mažesnis, o vaisių su sukalkėjusiais krūtinkauliais pasitaiko mažiau. Jokio poveikio nebuvo pastebėta, paskyrus dozę, kuri 14 kartų viršija žmonėms skiriamą terapinę dozę. Atliekant tyrimą su triušiais pastebėtas mirtingumas, fiziniai toksinio poveikio besilaukiančiai patelei požymiai, mažesnis kūno svoris vaikingumo metu ir išsimetimas. Sumažėjo gyvybingų vaisių ir vaisių kūno svoris, padidėjo po įsitvirtinimo įvykusių išsimetimų ir rezorbcijų. Tiriant didžiausias dozes pastebėta, kad padaugėjo vaisiaus skilvelio pertvaros defektų ir plautinio kamieno pakitimų. Jokio poveikio nebuvo pastebėta, paskyrus dozę, kuri 3 kartus viršija žmonėms skiriamą terapinę dozę.

Nebuvo atlikta vaisingumo tyrimų su binimetinibu. Atlikus kartotinių dozių toksiškumo tyrimą, nebūta susirūpinimo dėl vaisingumo, ištyrus žiurkių ir makakų reprodukcijos organus, siekiant nustatyti patologiją.

Binimetinibas gali būti fototoksiškas *in vitro*.

Minimali fotosensibilizacijos rizika pastebėta *in vivo*, paskyrus per burną vartojamą 3,8 karto stipresnę dozę, negu skiriama žmonėms. Šie duomenys parodo, kad terapinės binimetinibo dozės pasižymi minimalia fototoksiškumo rizika.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551)

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė

Mektovi 15 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis (E1203)

Makrogolis 3350 (E1521)

Titano dioksidas (E171)

Talkas (E533b)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Mektovi 45 mg plėvele dengtos tabletės

Polivinilo alkoholis (E1203)

Makrogolis 4000 (E1521)

Kalcio karbonatas (E170)

Talkas (E533b)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Mektovi 15 mg plėvele dengtos tabletės

PVC / PVDC / aliumininio lizdinė plokštelė, kurioje yra 12 tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 84 arba 168 tabletės.

Gali būti parduodamos ne visų dydžių pakuotės.

Mektovi 45 mg plėvele dengtos tabletės

PVC / PVDC / aliumininio lizdinė plokštelė, kurioje yra 14 tablečių. Kiekvienoje pakuotėje yra 28 arba 56 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavalur

Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1315/001 84 plėvele dengtos tabletės

EU/1/18/1315/002 168 plėvele dengtos tabletės

EU/1/18/1315/003 28 plėvele dengtos tabletės

EU/1/18/1315/004 56 plėvele dengtos tabletės

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2018 m. rugsėjo mėn. 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2023 m. birželio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mektovi 15 mg plėvele dengtos tabletės
binimetinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg binimetinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tablečių sudėtyje taip pat yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

84 plėvele dengtos tabletės
168 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1315/001 84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/18/1315/002 168 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

mektovi 15 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mektovi 15 mg tabletės
binimetinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pierre Fabre Médicament

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mektovi 45 mg plėvele dengtos tabletės
binimetinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg binimetinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Tablečių sudėtyje taip pat yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1315/003 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/18/1315/004 56 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

mektovi 45 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mektovi 45 mg tabletės
binimetinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pierre Fabre Médicament

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Mektovi 15 mg plėvele dengtos tabletės

Mektovi 45 mg plėvele dengtos tabletės

binimetinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Mektovi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina, prieš vartojant Mektovi
3. Kaip vartoti Mektovi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Mektovi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Mektovi ir kam jis vartojamas

Mektovi yra vaistas nuo vėžio, kuriame yra veikliosios medžiagos binimetinibo. Jis kartu su kitu vaistu, kuriame yra enkorafenibo, skiriamas gydyti suaugusiems, sergantiems tam tikro tipo odos vėžiu, vadinamu melanoma, arba tam tikro tipo plaučių vėžiu, vadinamu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu (NSLPV), kai vėžys

- turi konkretaus geno BRAF, atsakingo už aprūpinimą baltymu, pokytį (mutaciją) ir
- yra išplitęs į kitas kūno dalis arba negali būti išoperuotas.

Dėl geno BRAF mutacijų gali būti gaminama baltymų, kurie lemia vėžio augimą. Mektovi veikimas nukreiptas prieš kitą baltymą, vadinamą MEK, kuris skatina vėžio ląstelių augimą. Mektovi vartojant kartu su enkorafenibu (kuris veikia pakitusį BRAF baltymą), šis derinys stabdo arba sulėtina vėžio augimą.

2. Kas žinotina, prieš vartojant Mektovi

Prieš pradėdant gydymą, gydytojas patikrins, ar yra BRAF mutacija.

Kadangi Mektovi vartojamas kartu su enkorafenibu, atidžiai perskaitykite tiek šį, tiek enkorafenibo pakuotės lapelį.

Mektovi vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija binimetinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Mektovi, dėl visų sveikatos būklių, ypač bet kurios iš šių:

- širdies sutrikimų;
- kraujo krešėjimo sutrikimų arba vaistų, galinčių sukelti kraujavimą, vartojimo;

- akių sutrikimų, įskaitant glaukomą ar padidėjusį akispūdį;
- raumenų sutrikimų;
- aukšto kraujospūdžio;
- kraujo krešulių;
- plaučių ar kvėpavimo takų sutrikimų;
- kepenų sutrikimų.

Pasakykite gydytojui, jei Jums kada nors buvo nustatytas akies venos, kuria kraujas teka iš akies, užsikimšimas (tinklainės venos okliuzija), nes Mektovi tokiais atvejais nerekomenduojamas.

Pasakykite savo gydytojui, jei Jums nustatytas kito tipo vėžys, o ne melanoma ar NSLPV, nes kartu su enkorafenibu vartojamas binimetinibas gali sukelti tam tikrų tipų vėžio paūmėjimą.

Jeigu vartodami šį vaistą pajuntate vieną iš toliau nurodytų simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui.

- Širdies sutrikimai. Mektovi gali susilpninti širdies darbą ar pabloginti esamus širdies sutrikimus. Jūsų gydytojas patikrins, ar Jūsų širdis dirba tinkamai, prieš pradedant gydymą šiuo vaistu ir gydymo metu. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė širdies sutrikimų simptomų, pvz., jaučiate apsvaigimą, nuovargį, svaigulį, dusulį, jei atrodo, kad širdis daužosi, plaka smarkiai ar nereguliariai, tinsta kojos.
- Kraujo krešėjimo sutrikimai. Mektovi gali sukelti sunkių kraujo krešėjimo sutrikimų. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė kraujo krešėjimo sutrikimų simptomų, pvz., atkosėjote kraujo ar kraujo krešulių, vemiate krauju ar turiniu, kuris panašus į kavos tirščius, išmatos raudonos ar juodos, panašios į degutą, yra kraujo šlapime, jaučiate skrandžio (pilvo) skausmą, neįprastai kraujuoja iš makšties. Taip pat pasakykite gydytojui, jei skauda ar svaigsta galva, jaučiate silpnumą.
- Akių sutrikimai. Mektovi gali sukelti rimtų akių sutrikimų. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė neryškus matymas, regos praradimas ar kiti regos pakitimai (pvz., spalvoti taškai regos lauke), spindesys (neryškaus kontūro aplink objektus matymas). Jei vartojant Mektovi atsiranda regos sutrikimų, gydytojas ištirs Jūsų akis.
- Raumenų sutrikimai. Mektovi gali sukelti raumenų irimą (rabdomiolizę). Gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad galėtų patikrinti Jūsų raumenų sutrikimus prieš pradedant gydymą ir jo metu. Dėl atsargumo gydymo metu gerkite daug skysčių. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė raumenų skausmas, mėšlungis, sustingimas ar spazmas, tamsus šlapimas.
- Aukštas kraujospūdis. Vartojant Mektovi gali padidėti kraujospūdis. Gydytojas ar slaugytojas išmatuos Jūsų kraujospūdį, prieš pradedant gydymą Mektovi ir gydymo metu. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė stiprus galvos skausmas, jaučiate svaigimą ar svaigulį arba jei Jūsų kraujospūdis daug aukštesnis nei įprastai, pamatavus kraujospūdį namie kraujospūdžio matuokliu.
- Kraujo krešuliai. Dėl Mektovi rankose ir kojose gali atsirasti kraujo krešulių, kurie nukeliauč į plaučius gali sukelti mirtį. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pasireiškė krūtinės skausmas, staigus dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas, skausmas kojose, šioms ištinus ir be tinimo, rankų ir kojų tinimas, vėsi, pabalusi ranka ar koja. Jei reikia, gydytojas gali laikinai pertraukti gydymą arba visiškai jį nutraukti.
- Plaučių ar kvėpavimo sutrikimai. Šis vaistas gali sukelti plaučių ligų ar kvėpavimo sutrikimų, įskaitant plaučių uždegimą (pneumonitą ar intersticinę plaučių ligą); požymiai ir simptomai gali būti tokie: kosulys, dusulys ar nuovargis. Jei reikia, gydytojas gali laikinai pertraukti gydymą arba visiškai jį nutraukti.

- Odos pokyčiai. Pacientams, gydytiems Mektovi kartu su enkorafenibu, gali išsivystyti kitų tipų odos vėžys, pvz., odos plokščiakūlinė karcinoma. Gydytojas patikrins, ar ant odos nėra naujo odos vėžio darinio, prieš pradėdamas gydymą, kas 2 mėnesius gydymo metu ir iki 6 mėnesių nustojus vartoti šiuos vaistus. Nedelsdami praneškite savo gydytojui, jei gydymo metu ir po jo aptinkate odos pokyčių, įskaitant naują karpą, odos žaizdelę ar raudoną guzelį, kuris kraujuoja ir negyja, arba pasikeitusio dydžio ar spalvos apgamą.
Be to, gydytojas turi patikrinti, ar nėra plokščiakūlinės karcinomos ant Jūsų galvos, kaklo, burnoje, limfmazgiuose, taip pat reguliariai bus atliekami KT tyrimai. Ši profilaktika taikoma siekiant nustatyti, ar organizme neišsivystė plokščiakūlinė karcinoma. Prieš pradėdant gydymą ir jo pabaigoje taip pat rekomenduojami lytinių organų tyrimai (moterims) ir išangės tyrimai.
- Kepenų sutrikimai. Mektovi gali sukelti neįprastus kraujo tyrimų, susijusių su kepenų funkcija, rezultatus (padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas). Gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad galėtų patikrinti kepenis prieš pradėdant gydymą ir jo metu.

Jeigu pasireiškė tokių simptomų, kaip pykinimas, dusulys, nereguliarus širdies plakimas, raumenų mėšlungis, traukuliai, šlapimo drumstumas, sumažėjęs šlapimo kiekis ir nuovargis, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti gyvybei pavojinga būklė. Tai gali sukelti tam tikros medžiagų apykaitos komplikacijos, kurios vėžio gydymo metu gali pasireikšti dėl žūstančių vėžinių ląstelių irimo produktų (naviko lizės sindromas (NLS) ir gali lemti inkstų funkcijos pakitimą (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Vaikams ir paaugliams

Nerekomenduojama Mektovi vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų. Šio vaisto poveikis šiai amžiaus grupei nėra ištirtas.

Kiti vaistai ir Mektovi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui.

Kai kurie vaistai gali pakeisti Mektovi poveikį arba padidinti šalutinių poveikių riziką. Jeigu vartojate šiame sąraše nurodytų ar kitų vaistų, pasakykite apie tai gydytojui:

- vaistų, skirtų bakterinėms infekcijoms gydyti, pvz., rifampicino, ciprofloksacino;
- vaistų, įprastai naudojamų epilepsijai gydyti, pvz., fenobarbitalio, fenitoino, karbamazepino;
- vaistų, skirtų ŽIV gydyti, pvz., indinaviro, atazanaviro;
- vaisto nuo vėžio, vadinamo sorafenibu;
- augalinio preparato nuo depresijos: jonažolės;
- vaistų, naudojamų depresijai gydyti, pvz., duloksetino;
- vaistų, įprastai naudojamų aukštam cholesteroliui gydyti, pvz., pravastatino;
- vaisto, naudojamo kvėpavimo sutrikimams gydyti: teofilino.

Nėštumas

Nėštumo metu vartoti Mektovi nerekomenduojama. Jis dar negimusiam kūdikiui gali sukelti nepataisomos žalos ar apsigimimų.

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jei esate moteris, galinti pastoti, turite vartoti patikimas kontracepcijos priemones, kol vartojate Mektovi, patikimas kontracepcijos priemones turite vartoti mažiausiai 1 mėnesį po paskutinės vaisto dozės. Jei pastojote vartodama Mektovi, nedelsdama apsilankykite pas gydytoją.

Žindymo laikotarpis

Žindant vartoti Mektovi nerekomenduojama. Nežinoma, ar Mektovi išsiskiria į motinos pieną. Jeigu žindote arba planuojate žindyti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mektovi gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartodami Mektovi nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jei Jums pasireiškė regos sutrikimų ar bet kokių kitų šalutinių poveikių, kurie galėtų pakenkti gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4 skyrių). Jei nesate tikri, ar galite vairuoti, pasitarkite su gydytoju.

Mektovi sudėtyje yra laktozės

Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto dozavimo vienetą yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Mektovi

Kiek vartoti

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama Mektovi dozė yra 45 mg (trys 15 mg tabletės arba viena 45 mg tabletė) du kartus per parą maždaug kas 12 valandų, tai atitinka bendrą 90 mg paros dozę. Jums taip pat bus paskirtas gydymas kitu vaistu – enkorafenibu.

Jei Jums pasireiškė sunkių šalutinių poveikių (pvz., širdies, akių ar odos sutrikimų), gydytojas gali sumažinti vaisto dozę arba laikinai sustabdyti ar visai nutraukti gydymą.

Kaip vartoti Mektovi

Tabletes reikia nuryti nekramčius, užsigeriant vandeniu. Mektovi galima vartoti valgant arba tarp valgių.

Ką daryti, jei vemiate

Jei pavartoję Mektovi vėmėte, papildomos dozės vartoti nereikia. Kitą dozę vartokite, kaip įprasta.

Ką daryti pavartojus per didelę Mektovi dozę

Pavartoję daugiau tablečių, nei reikia, nedelsdami susisieki su gydytoju, vaistininku ar slaugytoju. Jei įmanoma, parodykite jiems šį lapelį ir vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Mektovi

Jei praleidote Mektovi dozę, suvartokite ją vos tik prisiminę. Tačiau jei nuo praleisto dozės suvartojimo laiko praėjo daugiau kaip 6 valandos, praleiskite šią dozę ir suvartokite kitą dozę įprastu laiku. Toliau vartokite tabletes, kaip įprasta.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Mektovi

Svarbu Mektovi vartoti tiek laiko, kiek Jums paskyrė gydytojas. Jei gydytojas nenurodė kitaip, nenustokite vartoti šio vaisto.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Mektovi gali sukelti sunkių šalutinių poveikių. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškė bet kuris iš šių sunkių šalutinių poveikių, nepriklausomai nuo to, ar tai pirmas kartas, ar simptomai pablogėjo (taip pat žr. 2 skyrių).

Širdies sutrikimai. Mektovi gali paveikti Jūsų širdies darbą (sumažinti kairiojo skilvelio išmetimo frakciją); šio sutrikimo požymiai ir simptomai:

- apsvaigimas, nuovargis ar svaigulys;
- dusulys;
- pojūtis lyg širdis daužosi, smarkiai ar nereguliariai plaka;
- kojų tinimas.

Aukštas kraujospūdis. Mektovi gali didinti kraujospūdį. Nedelsdami praneškite gydytojui, jei Jums atsirado stiprus galvos skausmas, jaučiate svaigimą ar svaigulį arba jei Jūsų kraujospūdis daug aukštesnis nei įprastai, pamatavus kraujospūdį namie kraujospūdžio matuokliu.

Kraujo krešuliai. Mektovi gali sukelti kraujo krešulių susidarymą (venų tromboemboliją, įskaitant plaučių emboliją); šio sutrikimo požymiai ir simptomai:

- krūtinės skausmas;
- staigus dusulys ar pasunkėjęs kvėpavimas;
- skausmas kojose, šioms ištinus ir be tinimo;
- rankų ir kojų tinimas;
- vėsi, pabalusi ranka ar koja.

Akių sutrikimai. Mektovi gali sukelti skysčio susikaupimą po akies tinklaine, dėl to gali atsiskirti įvairūs akies sluoksniai (tinklainės pigmentinio epitelio atšoka); šių sutrikimų simptomai:

- neryškus matymas, regos praradimas ar kiti regos pakitimai (pvz., spalvoti taškai regos lauke);
- spindesys (neryškaus kontūro aplink objektus matymas);
- akių skausmas, patinimas ar paraudimas.

Raumenų sutrikimai. Mektovi gali sukelti raumenų irimą (rabdomiolizę), kuris gali baigtis inkstų pažeidimu ir gali būti mirtinas; šio sutrikimo požymiai ir simptomai:

- raumenų skausmas, mėšlungis, sustingimas ar spazmas;
- tamsus šlapimas.

Kraujavimas. Mektovi gali sukelti sunkų kraujavimą. Nedelsdami praneškite gydytojui, jei Jums pasireiškė bet koks neįprastas kraujavimas ar kraujavimo požymių, įskaitant:

- galvos skausmą, svaigimą ar silpnumo jausmą;
- atkosėjimą krauju ar kraujo krešuliais;
- vėmimą krauju ar turiniu, kuris panašus į kavos tirščius;
- raudonas ar juodas išmatas, panašias į degutą;
- kraują šlapime;
- skrandžio (pilvo) skausmą;
- neįprastą kraujavimą iš makšties.

Kitų tipų odos vėžys. Pacientams, gydytiems Mektovi kartu su enkorafenibu, gali išsivystyti įvairių tipų odos navikų, pvz., odos plokščialąstelinė karcinoma. Paprastai šio tipo odos vėžys (taip pat žr. 2 skyrių) apsiriboja nedideliu plotu ir gali būti pašalintas chirurginiu būdu; gydymas Mektovi (ir enkorafenibu) gali būti tęsiamas be pertraukų.

Naviko lizės sindromas. Mektovi gali sukelti greitą vėžinių ląstelių irimą, kuris kai kuriems žmonėms gali būti mirtinas. Simptomai gali būti: pykinimas, dusulys, nereguliarus širdies plakimas, raumenų mėšlungis, traukuliai, šlapimo drumstumas, sumažėjęs šlapimo kiekis ir nuovargis.

Kiti šalutiniai poveikiai, kai Mektovi ir enkorafenibas vartojami kartu

Be pirmiau paminėtų sunkių šalutinių poveikių, pacientams, kurie kartu vartoja Mektovi ir enkorafenibą, taip pat gali pasireikšti toliau nurodytų šalutinių poveikių.

Labai dažni (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija);
- nervų sutrikimai, sukeliantys skausmą, jutimo praradimą ar delnų ir pėdų dilgčiojimą;
- galvos skausmas;
- svaigulys;
- kraujavimas įvairiose kūno vietose;
- regos sutrikimai (regos susilpnėjimas);
- pilvo skausmas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- niežėjimas;
- sausa oda;
- plaukų slinkimas ar retėjimas (alopecija);
- įvairių tipų odos išbėrimai;
- išorinių odos sluoksnių sustorėjimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų sutrikimai;
- nugaros skausmas;
- galūnių skausmas;
- karščiavimas;
- rankų ar pėdų tinimas (periferinė edema), lokalizuotas patinimas;
- nuovargis;
- neįprasti kepenų funkcijos kraujo tyrimų rezultatai;
- neįprasti kraujo tyrimų, susijusių su kreatinkinazės aktyvumu kraujyje, rezultatai, parodantys širdies ir raumenų pažeidimus.

Dažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kai kurių tipų odos augliai, tokie kaip odos papiloma;
- alerginės reakcijos, galinčios pasireikšti veido tinimu ir dusuliu;
- skonio pokyčiai;
- akies uždegimas (uveitas);
- storosios žarnos uždegimas (kolitas);
- odos paraudimas, trūkinėjimas ar skeldėjimas;
- riebalinio po oda esančio sluoksnio uždegimas, kuris gali pasireikšti jautriais odos mazgeliais;
- odos išbėrimas, pasireiškiantis plokščiomis pasikeitusios spalvos zonomis ar iškilusiais gumbeliais, panašiais į aknę (aknę primenantis dermatitas);
- plaštakų ir pėdų paraudimas, odos lupimasis ar pūslės (delnų ir padų eritrodizestezijs arba plaštakų ir pėdų sindromas);
- inkstų nepakankamumas;
- neįprasti inkstų funkcijos tyrimų rezultatai (kreatinino koncentracijos padidėjimas);
- neįprasti kepenų funkcijos kraujo tyrimų rezultatai (šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje);
- neįprasti kasos funkcijos kraujo tyrimų rezultatai (amilazės, lipazės aktyvumas kraujyje);
- padidėjęs odos jautrumas saulės šviesai.

Nedažni (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- kai kurių tipų odos augliai, tokie kaip bazalinių ląstelių karcinoma;
- veido raumenų silpnumas ar paralyžius;
- kasos uždegimas (pankreatitas), sukeliantis stiprų pilvo skausmą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Mektovi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Mektovi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra binimetinibas.
Mektovi 15 mg plėvele dengta tabletė: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg binimetinibo.
Mektovi 45 mg plėvele dengta tabletė: kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg binimetinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - tabletės šerdis: laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė (E460i), koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551), kroskarmeliozės natrio druska (E468) ir magnio stearatas (E470b). Žr. 2 skyrių Mektovi sudėtyje yra laktozės;
 - tabletės plėvelė:
Mektovi 15 mg plėvele dengta tabletė: polivinilo alkoholis (E1203), makrogolis 3350 (E1521), titano dioksidas (E171), talkas (E533b), geltonasis geležies oksidas (E172) ir juodasis geležies oksidas (E172).
Mektovi 45 mg plėvele dengta tabletė: polivinilo alkoholis (E1203), makrogolis 4000 (E1521), kalcio karbonatas (E170), talkas (E533b).

Mektovi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Mektovi 15 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengtos tabletės yra geltonos arba tamsiai geltonos spalvos, be vagelės, abipus išgaubtos, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta raidė „A“, o kitoje pusėje įspauskas skaičius „15“.

Mektovi 15 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos kartono dėžutėse, kurių kiekvienoje yra 84 tabletės (7 lizdinės plokštelės po 12 tablečių kiekvienoje iš jų) arba 168 tabletės (14 lizdinių plokštelių po 12 tablečių kiekvienoje iš jų).

Gali būti parduodamos ne visų dydžių pakuotės.

Mektovi 45 mg plėvele dengtos tabletės

Plėvele dengtos tabletės yra baltos arba balkšvos spalvos, be vagelės, abipus išgaubtos, ovalios plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspauskas skaičius „45“.

Mektovi 45 mg plėvele dengtos tabletės tiekiamos kartono dėžutėse, kurių kiekvienoje yra 28 tabletės (2 lizdinės plokštelės po 14 tablečių kiekvienoje iš jų) arba 56 tabletės (4 lizdinės plokštelės po 14 tablečių kiekvienoje iš jų).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Prancūzija

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.