

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mektovi 15 mg apvalkotās tabletes

Mektovi 45 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Mektovi 15 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg binimetiniba (*binimetinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 133,5 mg laktozes monohidrāta.

Mektovi 45 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 45 mg binimetiniba (*binimetinibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 234,9 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Mektovi 15 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena līdz tumši dzeltena abpusēji izliekta ovāla apvalkotā tablete bez dalījuma līnijas, aptuveni 12 mm gara un 5 mm plata, ar iespiestu logotipu “A” vienā pusē un skaitli “15” otrā pusē.

Mektovi 45 mg apvalkotās tabletes

Balta līdz pelēkbalta abpusēji izliekta ovāla apvalkotā tablete bez dalījuma līnijas, aptuveni 15 mm gara un 6 mm plata, ar iespiestu skaitli “45” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Melanoma

Binimetinibs kombinācijā ar enkorafenibu ir paredzēts pieaugušo pacientu ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu ar BRAF V600 mutāciju ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSCLC)

Binimetinibs kombinācijā ar enkorafenibu ir paredzēts pieaugušo pacientu ar progresējošu nesīkšūnu plaušu vēzi ar BRAF V600E mutāciju ārstēšanai.

4.2 Devas un lietošanas veids

Binimetiniba terapija kombinācijā ar enkorafenibu jāsāk un jāuzrauga, atbildību uzņemoties ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu izmantošanā.

BRAF mutācijas noteikšana

Pirms binimetiniba lietošanas kombinācijā ar enkorafenibu pacientiem ir jābūt apstiprinātai BRAF V600E mutācijai, izmantojot validētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnas ierīci ar CE marķējumu, kura paredzēta atbilstošam mērķim. Ja IVD ar CE marķējumu nav pieejama, jāizmanto alternatīva apstiprināta testēšanas metode.

Binimetiniba kombinācijā ar enkorafenibu efektivitāte un drošums ir pierādīti tikai pacientiem ar melanomas audzējiem, kuri ekspresē BRAF V600E un V600K mutācijas, vai NSCLC, kuri ekspresē BRAF V600E mutāciju. Binimetinibu kombinācijā ar enkorafenibu nedrīkst lietot pacientiem ar pirmatnējā tipa BRAF ļaundabīgu melanomu vai pirmatnējā tipa BRAF NSCLC.

Devas

Ieteicamā binimetiniba deva ir 45 mg (trīs 15 mg tabletes vai viena 45 mg tablete) divas reizes dienā ar apmēram 12 stundu intervālu (kas atbilst kopējai dienas devai 90 mg).

Devas izmaiņas

Nevēlamu blakusparādību novēršanai var būt nepieciešama devas samazināšana, zāļu lietošanas pārtraukšana uz laiku vai izbeigšana (skatīt turpmāk 1. un 2. tabulu).

Pacientiem, kuri saņem 45 mg binimetiniba divas reizes dienā, ieteicamā samazinātā binimetiniba deva ir 30 mg divas reizes dienā. Devas samazināšana zem 30 mg divas reizes dienā nav ieteicama. Terapija jāpārtrauc, ja pacients nepanes 30 mg perorāli divas reizes dienā.

Ja nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ samazināja devu, tiek efektīvi novērsta, var apsvērt devas palielināšanu atkal līdz 45 mg divas reizes dienā. Devas palielināšana atkal līdz 45 mg divas reizes dienā nav ieteicama, ja devas samazināšanas iemesls ir kreisā kambara disfunkcija (KKD) vai jebkāda 4. pakāpes toksicitāte.

Devas mazināšanas ieteikumi nevēlamu blakusparādību gadījumos ir sniegti turpmāk, kā arī 1. un 2. tabulā.

Ja, lietojot binimetinibu kombinācijā ar enkorafenibu, rodas ar terapiju saistīta toksicitāte, vienlaicīgi jāsamazina abu zāļu deva, jāpārtrauc vai jāizbeidz abu zāļu lietošana. Izņēmumi, kad jāsamazina tikai enkorafeniba deva (nevēlamas blakusparādības, kas galvenokārt saistītas ar enkorafenibu), ir šādi: palmāri plantāras eritrodizestēzijas sindroms (PPES), uveīts, tai skaitā irīts un iridociklīts, un QTc pagarināšanās.

Ja rodas kāda no šīm toksicitātēm, norādījumus par devas mainīšanu skatīt enkorafeniba zāļu apraksta (ZA) 4.2. apakšpunktā.

Ja uz laiku pārtrauc binimetiniba lietošanu, enkorafeniba deva jāsamazina līdz 300 mg vienu reizi dienā binimetiniba lietošanas pārtraukuma laikā (skatīt 1. un 2. tabulu), jo enkorafeniba panesība, lietojot 450 mg devu monoterapijā, nav laba. Ja binimetiniba lietošanu izbeidz, enkorafeniba lietošana ir jāpārtrauc.

Ja uz laiku pārtrauc enkorafeniba lietošanu (skatīt tā zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu), binimetiniba lietošana ir jāpārtrauc. Ja enkorafeniba lietošanu izbeidz, tad jāizbeidz arī binimetiniba lietošana. Informāciju par enkorafeniba devām un ieteicamajām devas izmaiņām skatīt tā zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

1. tabula. Ieteicamās binimetiniba devas izmaiņas (lietojot kombinācijā ar enkorafenibu) atsevišķu nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe^a	Binimetinibs
<i>Ādas reakcijas</i>	
• 2. pakāpe	Binimetiniba lietošana jāturpina. Ja izsitumi pastiprinās vai stāvoklis neuzlabojas 2 nedēļu laikā ar terapiju, binimetiniba lietošana jāpārtrauc, līdz ir uzlabojums līdz 0. vai 1. pakāpei, tad jāatsāk tādā pašā devā, ja tas noticis pirmo reizi, vai samazinātā devā, ja 2. pakāpes reakcija radusies atkārtoti
• 3. pakāpe	Binimetiniba lietošana jāpārtrauc, līdz ir uzlabošanās līdz 0. vai 1. pakāpei, tad jāatsāk tādā pašā devā, ja tas noticis pirmo reizi, vai samazinātā devā, ja 3. pakāpes reakcija radusies atkārtoti
• 4. pakāpe	Binimetiniba lietošana jāizbeidz
<i>Acu bojājumi</i>	
• Simptomātiska tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās (RPED; <i>retinal pigment epithelial detachment</i>) (2. vai 3. pakāpe)	Binimetiniba lietošana jāpārtrauc līdz 2 nedēļām un jāatkārto oftalmoloģiskā kontrole, tai skaitā redzes asuma novērtējums. • Ja stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei, binimetiniba lietošana jāatsāk tādā pašā devā. • Ja stāvoklis uzlabojas līdz 2. pakāpei, binimetiniba lietošana jāatsāk ar samazinātu devu. • Ja stāvoklis neuzlabojas līdz 2. pakāpei, binimetiniba lietošana jāizbeidz
• Simptomātiska RPED (4. pakāpe), kas saistīta ar samazinātu redzes asumu (4. pakāpe)	Binimetiniba lietošana jāizbeidz
• Tīklenes vēnu oklūzija (RVO; <i>retinal vein occlusion</i>)	Binimetiniba lietošana jāizbeidz
<i>Sirdsdarbības traucējumi</i>	
• 2. pakāpes kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanās vai asimptomātiska absolūta KKIF samazināšanās, kas pārsniedz 10 % no sākotnējā līmeņa, kas ir zemāks par normas apakšējo robežu (NApR)	Jānovērtē KKIF ik pēc 2 nedēļām. • Ja asimptomātisks: binimetiniba lietošana jāpārtrauc līdz 4 nedēļām. Binimetiniba lietošana jāatsāk ar samazinātu devu, ja pēc 4 nedēļām pastāv visi šie apstākļi: - o KKIF atbilst NApR vai pārsniedz to; - o absolūtā samazināšanās no sākotnējā līmeņa ir 10 % vai mazāk. • Ja KKIF neatjaunojas 4 nedēļu laikā, binimetiniba lietošana jāizbeidz
• 3. vai 4. pakāpes KKIF samazināšanās vai simptomātiska kreisā kambara disfunkcija (KKD)	Binimetiniba lietošana jāizbeidz. KKIF jānovērtē ik pēc 2 nedēļām, līdz atjaunojas.
<i>Rabdomiolīze/kreatīnosfokināzes (KF) līmeņa paaugstināšanās</i>	
• 3. pakāpe (KF > 5–10x virs normas augšējās robežas (NAR), asimptomātiska)	Binimetiniba deva jā saglabā un jānodrošina pacienta pietiekama hidratēšana
• 4. pakāpe (KF > 10x NAR), asimptomātiska	Binimetiniba lietošana jāpārtrauc, līdz stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei. Jānodrošina pacienta pietiekama hidratēšana
• 3. vai 4. pakāpe (KF > 5x NAR) ar muskuļu simptomiem vai nieru darbības traucējumiem	Binimetiniba lietošana jāpārtrauc, līdz stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei • Ja 4 nedēļās notiek atlabšana, binimetiniba lietošana jāatsāk ar samazinātu devu, vai • binimetiniba lietošana jāizbeidz.

Nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe^a	Binimetinibs
<i>Venoza trombembolija (VTE)</i>	
Nekomplicēta dziļo vēnu tromboze (DzVT) vai ≤ 3. pakāpes plaušu embolija (PE)	Binimetiniba lietošana jāpārtrauc. - Ja stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei, binimetiniba lietošana jāatsāk ar samazinātu devu, vai - ja stāvoklis neuzlabojas, binimetiniba lietošana jāizbeidz
4. pakāpes PE	Binimetiniba lietošana jāizbeidz
<i>Aknu funkcijas laboratorisko rādītāju izmaiņas</i>	
2. pakāpe aspartāta aminotransferāze (ASAT) vai alanīna aminotransferāze (ALAT) $> 3x - \leq 5x$ virs normas augšējās robežas (NAR))	Binimetiniba deva jāsamazina. Ja 2 nedēļu laikā stāvoklis neuzlabojas, binimetiniba lietošana jāpārtrauc, līdz stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, tad lietošana jāatsāk tādā pašā devā
Pirmo reizi 3. pakāpe (ASAT vai ALAT $> 5x$ NAR un bilirubīna līmenis asinīs $> 2x$ NAR)	Binimetiniba lietošana jāpārtrauc līdz 4 nedēļām. - Ja stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, binimetiniba lietošana jāatsāk ar samazinātu devu, vai - ja stāvoklis neuzlabojas, binimetiniba lietošana jāizbeidz
Pirmo reizi 4. pakāpe (ASAT vai ALAT $> 20x$ NAR)	Binimetiniba lietošana jāpārtrauc līdz 4 nedēļām - Ja stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, binimetiniba lietošana jāatsāk ar samazinātu devu, vai - ja stāvoklis neuzlabojas, binimetiniba lietošana jāizbeidz. Vai binimetiniba lietošana jāizbeidz
Atkārtoti 3. pakāpe (ASAT vai ALAT $> 5x$ NAR un bilirubīna līmenis asinīs $> 2x$ NAR)	Jāapsver binimetiniba lietošanas izbeigšana
Atkārtoti 4. pakāpe (ASAT vai ALAT $> 20x$ NAR)	Binimetiniba lietošana jāizbeidz
<i>Intersticiāla plaušu slimība (ILD; interstitial lung disease)/pneimonīts</i>	
2. pakāpe	Binimetiniba lietošana jāpārtrauc līdz 4 nedēļām. - Ja stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei, binimetiniba lietošana jāatsāk ar samazinātu devu, vai - ja nepāriet 4 nedēļu laikā, binimetiniba lietošana jāizbeidz
3. vai 4. pakāpe	Binimetiniba lietošana jāizbeidz

^a Nacionālā Vēža institūta vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (NCI CTCAE), versija 4.03

2. tabula. Ieteicamās binimetiniba devas izmaiņas (lietojot kombinācijā ar enkorafenibu) citu nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe	Binimetinibs
- Atkārtotas vai nepanesamas 2. pakāpes nevēlamas blakusparādības - Pirmreizējās 3. pakāpes nevēlamas blakusparādības	Binimetiniba lietošana jāpārtrauc līdz 4 nedēļām. - Ja stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, binimetiniba lietošana jāatsāk ar samazinātu devu, vai - ja stāvoklis neuzlabojas, binimetiniba lietošana jāizbeidz
Pirmreizējās 4. pakāpes nevēlamas blakusparādības	Binimetiniba lietošana jāpārtrauc līdz 4 nedēļām. - Ja stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, binimetiniba lietošana jāatsāk ar samazinātu devu, vai - ja stāvoklis neuzlabojas, binimetiniba lietošana jāizbeidz.

Nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe	Binimetinibs
	Vai binimetiniba lietošana jāizbeidz
• Atkārtotas 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības	Jāapsver binimetiniba lietošanas izbeigšana
• Atkārtotas 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības	Binimetiniba lietošana jāizbeidz

Terapijas ilgums

Terapija jāturpina, līdz pacientam vairs nav ieguvumu vai attīstās nepieņemama toksicitāte.

Izlaistas devas

Ja izlaista binimetiniba deva, to nedrīkst lietot, ja līdz nākamajai devai ir mazāk par 6 stundām.

Vemšana

Ja pēc binimetiniba lietošanas bijusi vemšana, pacientam nav atkārtoti jālieto šī deva, bet jālieto nākamā paredzētā deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pacientiem, kuri ir 65 gadus veci vai vecāki, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo.

Tā kā enkorafeniba lietošana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) un smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas), šiem pacientiem binimetiniba lietošana arī nav ieteicama (skatīt enkorafeniba zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Binimetiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Mektovi ir paredzētas perorālai/iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Tās drīkst lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Binimetinibs jālieto kombinācijā ar enkorafenibu. Papildinformāciju par brīdinājumiem un piesardzību, kas jāievēro, lietojot enkorafenibu, skatīt enkorafeniba zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā.

Binimetiniba un enkorafeniba kombinācijas lietošana pacientiem, kuriem slimība progresēja, lietojot BRAF inhibitoru

Dati par binimetiniba lietošanu kombinācijā ar enkorafenibu pacientiem, kuriem slimība progresēja, iepriekš lietojot BRAF inhibitoru nerezecējamās vai metastātiskās melanomas ar BRAF V600 mutāciju ārstēšanai, ir ierobežoti. Saskaņā ar datiem kombinācijas efektivitāte šiem pacientiem ir mazāka.

Binimetiniba un enkorafeniba kombinācijas lietošana pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs

Dati par enkorafeniba un binimetiniba kombinācijas efektivitāti pacientiem ar BRAF V600 mutācijas melanomu vai BRAF V600E mutācijas NSCLC un metastāzēm galvas smadzenēs ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kreisā kambara disfunkcija (KKD)

Lietojoš binimetinibu, var rasties KKD, ko raksturo simptomātiska vai asimptomātiska izsviedes frakcijas samazināšanās.

Pirms terapijas sākšanas ar binimetinibu, vienu mēnesi pēc tam un tad aptuveni ik pēc 3 mēnešiem vai biežāk, ja klīniski indicēts, terapijas laikā ieteicams novērtēt kreisā kambara izsviedes frakciju (KKIF), veicot ehokardiogrāfiju vai daudzprojekciju radionuklīdo skenēšanu (MUGA; *multi-gated acquisition*). KKIF samazināšanās rašanos var novērst ar devas samazināšanu, lietošanas pārtraukšanu vai izbeigšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Binimetiniba un enkorafeniba kombinācijas drošums pacientiem, kuriem KKIF pirms terapijas uzsākšanas ir mazāka par 50 % vai mazāka par oficiāli noteikto normas apakšējo robežu, nav pierādīta. Tādēļ šiem pacientiem binimetinibs jālieto piesardzīgi, un jebkuras simptomātiskas kreisā kambara disfunkcijas attīstības gadījumā, 3.–4. pakāpes KKIF gadījumā vai KKIF absolūti samazinoties par ≥ 10 % no sākotnējā stāvokļa, binimetiniba lietošana jāizbeidz un KKIF jānovērtē ik pēc 2 nedēļām, līdz tiek panākta stāvokļa normalizēšanās.

Asiņošana

Lietojoš binimetinibu, var rasties asiņošana, tai skaitā masīvas asiņošanas gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Asiņošanas risku var paaugstināt antikoagulantu un antiagregantu vienlaicīga lietošana. Tādu asiņošanas gadījumu, kas atbilst ≥ 3 . pakāpei, rašanās jānovērs, samazinot devu vai uz laiku, vai pilnīgi pārtraucot zāļu lietošanu (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā), un kā klīniski indicēts.

Toksiska ietekme uz acīm

Lietojoš binimetinibu, var attīstīties toksiska ietekme uz acīm, tai skaitā RPED un RVO. Pacientiem, kuri lieto binimetinibu kombinācijā ar enkorafenibu, ziņots arī par uveītu, tai skaitā iridociklītu un irītu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Binimetinibs nav ieteicams pacientiem, kuriem ir bijusi RVO. Binimetiniba drošums nav pierādīts pacientiem ar RVO predisponējošiem faktoriem, tai skaitā nekontrolētu glaukomu, okulāru hipertensiju, nekontrolētu diabētu, hiperviskozitātes vai hiperkoagulācijas sindromiem anamnēzē. Tāpēc šādiem pacientiem binimetinibs jālieto piesardzīgi.

Katras vizītes laikā pacientiem jānovērtē jaunu redzes traucējumu rašanās vai to pasliktināšanās. Ja tiek atklāta jaunu redzes traucējumu rašanās vai to pasliktināšanās, tai skaitā pavājināta centrālā redze, redzes miglošanās vai redzes zudums, ieteicama tūlītēja padziļināta oftalmoloģiska izmeklēšana. Simptomātiska RPED rašanos var novērst ar devas samazināšanu, zāļu lietošanas pārtraukšanu vai izbeigšanu (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Binimetiniba lietošana jāizbeidz, ja rodas RVO (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Ja terapijas laikā pacientam attīstās uveīts, skatīt norādījumus enkorafeniba ZA 4.2. apakšpunktā.

Kreatīnkināzes (KK) līmeņa paaugstināšanās un rabdomiolīze

Pacientiem, kuri lieto binimetinību, novērota asimptomātiska KK līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu), kā arī dažkārt ziņots par rabdomiolīzes gadījumiem. Īpaša uzmanība jāpievērš pacientiem ar neiromuskulāriem traucējumiem, kas saistīti ar KK līmeņa paaugstināšanos un rabdomiolīzi.

KK un kreatinīna līmenis terapijas pirmajos 6 mēnešos jākontrolē vienu reizi mēnesī un kā klīniski indicēts. Pacientiem jāiesaka terapijas laikā lietot pietiekami daudz šķidruma. Atkarībā no simptomu smaguma pakāpes, KK vai kreatinīna līmeņa paaugstināšanās var būt vajadzīga binimetinība devas samazināšana, lietošanas pārtraukšana vai izbeigšana (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Hipertensija

Lietojot binimetinību, var attīstīties hipertensija vai pastiprināties esoša hipertensija. Asinsspiediens jāizmēra sākotnējā stāvoklī, un jākontrolē terapijas laikā, kontrolējot hipertensiju ar atbilstošu standarta terapiju. Smagas hipertensijas gadījumā ieteicama binimetinība lietošanas pārtraukšana, līdz hipertensija tiek kontrolēta (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Venoza trombembolija (VTE)

Lietojot binimetinību, var rasties VTE (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc pacientiem, kuriem ir VTE risks vai ir bijusi VTE, binimetinibs jālieto piesardzīgi.

Ja terapijas laikā pacientam rodas VTE vai plaušu embolija, tā jānovērš, samazinot devu vai uz laiku vai pilnīgi pārtraucot zāļu lietošanu (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Pneimonīts/intersticiāla plaušu slimība

Lietojot binimetinību, var rasties pneimonīts/ILD. Binimetinība lietošana jāpārtrauc, ja ir aizdomas par pneimonītu vai ILD, tai skaitā pacientiem, kuriem ir jauni vai progresējoši plaušu simptomi, piemēram, klepus, aizdusa, hipoksija, retikulāri aizēnojumi vai infiltrāti plaušās (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā). Binimetinība lietošana jāizbeidz, ja pacientam diagnosticē ar terapiju saistītu pneimonītu vai ILD.

Jauni primāri ļaundabīgi audzēji

Pacientiem, kuri lieto BRAF inhibitorus, ir novēroti jauni primāri ādas un ar ādu nesaistīti ļaundabīgi audzēji, un tie var rasties, lietojot binimetinību kombinācijā ar enkorafenību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ādas ļaundabīgi audzēji

Pacientiem, kuri lieto binimetinību kombinācijā ar enkorafenību, ir novērota ādas plakanšūnu karcinoma, tai skaitā keratoakantoma.

Dermatoloģiska novērtēšana jāveic pirms ārstēšanas uzsākšanas ar binimetinību un enkorafenību kombināciju, ik pēc 2 mēnešiem terapijas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc šīs kombinācijas lietošanas pārtraukšanas. Aizdomīgi ādas bojājumi jāpārbauda, veicot dermatoloģisku eksēcīziju un dermatopatoloģisku izvērtējumu. Pacienti jāinformē, ka viņiem nekavējoties jāziņo ārstam, ja rodas jauni ādas bojājumi. Binimetinība un enkorafenība lietošana jāturpina bez devas izmaiņām.

Ar ādu nesaistīti ļaundabīgi audzēji

Enkorafenība darbības mehānisms var veicināt ļaundabīgu audzējus, kas saistīti ar RAS aktivizēšanos mutācijas vai citu mehānismu ceļā. Pacientiem, kuri lieto binimetinību kombinācijā ar enkorafenību, jāveic galvas un kakla izmeklējumi, krūšu kurvja/vēdera datortomogrāfija (DT), anālie un iegurnā izmeklējumi (sievietēm) un pilnas asins ainas noteikšana pirms terapijas uzsākšanas, tās laikā un to izbeidzot, kā klīniski nepieciešams.

Jāapsver binimetinība un enkorafenība lietošanas izbeigšana pacientiem, kuriem attīstās RAS mutācijas pozitīvi ar ādu nesaistīti ļaundabīgi audzēji. Rūpīgi jāapsver ieguvumi un risks, pirms binimetinibs tiek nozīmēts kombinācijā ar enkorafenību pacientiem, kuriem ir vai ir bijis vēzis, kas saistīts ar RAS mutāciju.

Tumora līzes sindroms (TLS)

TLS rašanās, kas var būt nāvējoša, ir saistīta ar binimetiniba lietošanu kombinācijā ar enkorafenibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). TLS riska faktori ir liela audzēja slodze, hroniska nieru mazspēja anamnēzē, oligūrija, dehidratācija, hipotensija un skābs urīns. Šie pacienti ir rūpīgi jāuzrauga un laikus jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām, kā arī jāapsver profilaktiskā hidratācija.

Aknu funkcijas laboratorisko rādītāju izmaiņas

Lietojot binimetinibu, iespējamās aknu funkcijas laboratorisko rādītāju izmaiņas, tai skaitā ASAT un ALAT līmeņa paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu funkcijas laboratoriskie rādītāji jākontrolē pirms binimetiniba un enkorafeniba lietošanas uzsākšanas un vismaz vienu reizi mēnesī pirmajos 6 terapijas mēnešos, bet pēc tam, kā klīniski indicēts. Aknu funkcijas laboratorisko rādītāju izmaiņas jānovērs, samazinot devu vai uz laiku vai pilnīgi pārtraucot zāļu lietošanu (skatīt 1. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Aknu darbības traucējumi

Metabolisms aknās galvenokārt ar glikuronēšanas starpniecību ir primārais binimetiniba eliminācijas ceļš (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā kā pacientiem ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) un smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas) enkorafenibu lietot nav ieteicams, arī binimetiniba lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Laktozes nepanesība

Mektovi satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz binimetinibu

Binimetiniba metabolisms notiek galvenokārt glikuronēšanas ceļā ar UGT1A1 starpniecību. Zāļu mijiedarbības apmērs ar UGT1A1 starpniecību, visticamāk, nav klīniski nozīmīgs (skatīt 5.2. apakšpunktu), tomēr, tā kā tas nav noteikts formālā klīniskā pētījumā, UGT1A1 induktori (piemēram, rifampicīns un fenobarbitāls) un inhibitori (piemēram, indinavīrs, atazanavīrs, sorafenibs) vienlaicīgi jālieto piesardzīgi.

Lai arī enkorafenibs ir salīdzinoši spēcīgs atgriezenisks UGT1A1 inhibitors, klīniski nav novērotas binimetiniba iedarbības atšķirības, lietojot to kopā ar enkorafenibu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

CYP1A2 enzīmu induktori (piemēram, karbamazepīns un rifampicīns) un Pgp transportproteīnu inhibitori (piemēram, divšķautņu asinszāle vai fenitoīns) var samazināt binimetiniba iedarbību, kā rezultātā var samazināties efektivitāte.

Binimetiniba ietekme uz citām zālēm

Binimetinibs ir spēcīgs CYP1A2 induktors. Lietojot kopā ar sensitīviem substrātiem (piemēram, duloksetīnu vai teofilīnu), jāievēro piesardzība.

Binimetinibs ir vājš OAT3 inhibitors. Lietojot kopā ar sensitīviem substrātiem (piemēram, pravastatīnu vai ciprofloksacīnu), jāievēro piesardzība.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu binimetiniba lietošanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcija.

Grūtniecība

Dati par binimetiniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Binimetinibs nav ieteicams grūtniecēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju. Ja binimetinibu lieto grūtniece vai ja pacientei iestājas grūtniecība tā lietošanas laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai binimetinibs vai tā metabolīts izdalās cilvēka pienā. Risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri tiek baroti ar krūti, nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt barošana ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Mektovi, jāpieņem izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas mātei.

Fertilitāte

Datu par binimetiniba ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Binimetinibs nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Klīniskajos pētījumos ziņots par redzes traucējumiem pacientiem, kuri lietoja binimetinibu. Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem ir redzes traucējumi vai citas nevēlamas blakusparādības, kas var ietekmēt viņu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Binimetiniba (45 mg perorāli divas reizes dienā) drošums kombinācijā ar enkorafenibu (450 mg perorāli vienu reizi dienā) tika izvērtēts

372 pacientu integrētā drošuma populācijā (ISP), iekļaujot pacientus ar BRAF V600 mutācijas nerezecējamu vai metastātisku melanomu un ar BRAF V600E mutācijas progresējošu NSCLC (turpmāk tekstā – Combo 450 ISP). Combo 450 ISP 274 pacienti saņēma kombināciju BRAF V600 mutācijas nerezecējamās vai metastātiskās melanomas (divi II fāzes pētījumi (CMEK162X2110 un CLGX818X2109) un viens III fāzes pētījums (CMEK162B2301, 1. daļa) ārstēšanai un 98 pacienti saņēma kombināciju BRAF V600E mutācijas progresējošā NSCLC (vienā nerandomizētā II fāzes pētījumā (ARRAY-818-202)) ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Biežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ($\geq 25\%$), kas radās ar enkorafenibu un binimetinibu ārstētiem pacientiem, bija nogurums, slikta dūša, caureja, vemšana, sāpes vēderā, miopātija/muskuļu funkciju traucējumi un artralģija.

Enkorafeniba (300 mg perorāli reizi dienā) drošums kombinācijā ar binimetinibu (45 mg perorāli divreiz dienā) tika izvērtēts 257 pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu ar BRAF V600 mutāciju (turpmāk tekstā – Combo 300 populācija), pamatojoties uz III fāzes pētījumu (CMEK162B2301, 2. daļu). Biežākās novērotās nevēlamās blakusparādības ($\geq 25\%$) pacientiem, kuri lietoja enkorafenibu kopā ar binimetinibu, bija nogurums, slikta dūša un caureja.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības turpmāk uzskaitītas, izmantojot MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un šādu biežuma iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas rodas pacientiem, kuri lieto binimetinibu kombinācijā ar enkorafenibu ieteicamā devā (n = 372)

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums (visas pakāpes)
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	Ādas plakanšūnu karcinoma ^a	Bieži
	Ādas papiloma [*]	Bieži
	Bazālo šūnu karcinoma [*]	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	Ļoti bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība ^b	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Tumora līzes sindroms	Nav zināms
Nervu sistēmas traucējumi	Perifēra neiropātija [*]	Ļoti bieži
	Reibonis [*]	Ļoti bieži
	Galvassāpes [*]	Ļoti bieži
	Garšas sajūtas traucējumi	Bieži
	Sejas parēze ^c	Retāk
Acu bojājumi	Redzes traucējumi [*]	Ļoti bieži
	RPED [*]	Ļoti bieži
	Uveīts [*]	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi	Kreisā kambara disfunkcija ^d	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Asināšana ^e	Ļoti bieži
	Hipertensija [*]	Ļoti bieži
	Venoza trombembolija ^f	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā [*]	Ļoti bieži
	Caureja [*]	Ļoti bieži
	Vemšana [*]	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	Aizcietējums	Ļoti bieži
	Kolīts ^g	Bieži
	Pankreatīts [*]	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Hiperkeratoze [*]	Ļoti bieži
	Izsitumi [*]	Ļoti bieži
	Sausa āda [*]	Ļoti bieži
	Nieze [*]	Ļoti bieži
	Alopēcija [*]	Ļoti bieži
	Fotosensitivitāte [*]	Bieži
	Aknes veida dermatīts [*]	Bieži
	Palmāri plantāras eritrodizestēzijas sindroms (PPES)	Bieži
	Eritēma [*]	Bieži
	Panikulīts [*]	Bieži
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija [*]	Ļoti bieži
	Miopātija/muskuļu funkciju traucējumi ^h	Ļoti bieži
	Muguras sāpes [*]	Ļoti bieži
	Sāpes ekstremitātēs	Ļoti bieži
	Rabdomiolīze	Retāk

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums (visas pakāpes)
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Nieru mazspēja*	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Pireksija*	Ļoti bieži
	Perifēra tūska ⁱ	Ļoti bieži
	Nogurums*	Ļoti bieži
Izmeklējumi	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs	Ļoti bieži
	Paaugstināts transamināžu līmenis*	Ļoti bieži
	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis*	Ļoti bieži
	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs*	Bieži
	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži
	Paaugstināts amilāzes līmenis	Bieži
	Paaugstināts lipāzes līmenis	Bieži

* salikti termini, kas ietver vairāk nekā vienu vēlamo terminu.

^a Ietver keratoakantomu, plakanšūnu karcinomu un ādas plakanšūnu karcinomu.

^b Ietver, bet ne tikai, angioedēmu, paaugstinātu jutību pret zālēm, paaugstinātu jutību, paaugstinātas jutības izraisītu vaskulītu un nātreni.

^c Ietver sejas nerva darbības traucējumus, sejas paralīzi, sejas parēzi, Bella (*Bell*) paralīzi.

^d Ietver kreisā kambara disfunkciju, samazinātu izsviedes frakciju, sirds mazspēju un patoloģisku izsviedes frakciju.

^e Ietver asiņošanu dažādās vietās, tai skaitā, bet ne tikai, cerebrālu asiņošanu, intrakraniālo hemorāģiju, maksts hemorāģiju, smagu menstruālo asiņošanu, starpmenstruālo asiņošanu, hematohezi, hemoptīzi, hemotoraksu, gastrointestinālu hemorāģiju un hematūriju..

^f Ietver, bet ne tikai, plaušu emboliju, dziļo vēnu trombozi, emboliju, tromboflebītu, virspusēju tromboflebītu, trombozi, flebītu, augšējās dobās vēnas sindromu, mezenteriālo vēnu trombozi un dobās vēnas trombozi.

^g Ietver kolītu, čūlaino kolītu, enterokolītu un proktītu.

^h Ietver mialģiju, muskuļu vājumu, muskuļu spazmas, muskuļu bojājumu, miopātiju, miozītu.

ⁱ Ietver, bet ne tikai, šķidruma aizturi, perifēru tūska, lokalizētu tūska, ģeneralizētu tūska un pietūkumu.

Lietojot enkorafenibu devā 300 mg vienu reizi dienā kombinācijā ar binimetinibu 45 mg divas reizes dienā (Combo 300) pētījuma CMEK162B2301 2. daļā, sastopamības biežuma kategorija bija zemāka salīdzinājumā ar apvienoto Combo 450 populāciju šādām nevēlamām blakusparādībām: anēmija, perifērā neiropātija, asiņošana, hipertensija, nieze (bieži) un kolīts, paaugstināts amilāzes un paaugstināts lipāzes līmenis (retāk).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ādas ļaundabīgi audzēji

Par ādas plakanšūnu karcinomu tika ziņots, ja binimetinibu lietoja kombinācijā ar enkorafenibu (skatīt enkorafeniba zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu).

Acu bojājumi

Combo 450 ISP par RPED tika ziņots 22,3 % (83/372) pacientu. RPED bija 1. pakāpes (asimptomātiska) 15,6 % (58/372) pacientu; 2. pakāpes 5,1 % (19/372) pacientu un 3. pakāpes 1,6 % (6/372) pacientu. Vairums gadījumu tika ziņoti kā retinopātija, tīklenes atslāņošanās, subretināls šķidrums, makulas tūska un centrāla seroza horioretinopātija, kuru rezultātā 3,8 % (14/372) pacientu tika pārtraukta zāļu lietošana vai mainīta to deva. Laika mediāna līdz pirmreizējas (jebkādas pakāpes) RPED bija 1,4 mēneši (diapazons no 0,0 līdz 17,5 mēnešiem).

Redzes traucējumi, tai skaitā redzes miglošanās un samazināts redzes asums, tika novēroti 23,1 % (86/372) pacientu. Redzes traucējumi parasti bija atgriezeniski.

Par uveītu arī tika ziņots, ja binimetinibu lietoja kombinācijā ar enkorafenibu (skatīt enkorafeniba zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu).

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā, Combo 300 grupā RPED novēroja 12,5% (32/257) pacientu, 0,4% (1/257) bija 4. pakāpes gadījumi.

Kreisā kambara disfunkcija

Combo 450 ISP par KKD tika ziņots 9,4 % (35/372) pacientu. 3. pakāpes notikumi radās 1,3 % (5/372) pacientu. KKD dēļ ārstēšanu pārtrauca 0,8 % (3/372) pacientu un zāļu lietošanas pārtrauca vai devu samazināja 6,2 % (23/372) pacientu.

Laika mediāna līdz pirmreizējai (jebkādas pakāpes) KKD (visu pakāpju) attīstībai bija 5,2 mēneši (diapazons no 0,0 līdz 25,7 mēnešiem) pacientiem, kuriem KKIF kļuva mazāka par 50 %. Combo 450 ISP vidējā KKIF vērtība samazinājās par 5,3 % no vidējās sākotnējās vērtības 63,3 % līdz 58,0 %. KKD parasti bija atgriezeniska pēc devas samazināšanas vai zāļu lietošanas pārtraukšanas.

Asiņošana

Combo 450 asiņošanas gadījumi tika novēroti 16,7 % (62/372) pacientu. Vairumā gadījumu tie bija 1. vai 2. pakāpes: 13,2 % (49/372) un 3,5% (13/372) bija ≥ 3 . Dažiem pacientiem bija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana (2,4 % jeb 9/372). Asiņošanas dēļ terapiju izbeidza 0,8 % (3/372) pacientu. Visbiežāk sastopamie asiņošanas gadījumi bija hematūrija 2,7 % (10/372) pacientu, hematohezijs 2,7 % (10/372) pacientu un asiņošana no taisnās zarnas 2,2 % (8/372). Letāla kuņģa čūlas asiņošana vienlaicīgi ar vairāku orgānu mazspēju kā nāves cēlonis tika novērota vienam pacientam. Asiņošana galvas smadzenēs/intrakraniālā hemorāģija tika novērota 1,3 % (5/372) pacientu, ar letālu iznākumu 4 pacientiem. Visi gadījumi radās, ja bija jaunas vai progresējošas metastāzes galvas smadzenēs.

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā, Combo 300 grupā asiņošanas gadījumus novēroja 6,6% (17/257) pacientu, un tā bija 3.-4. pakāpes 1,6% (4/257) pacientu.

Hipertensija

Par jaunu asinsspiediena paaugstināšanos vai esošas hipertensijas pasliktināšanos ziņots 11,0 % (41/372) pacientu, kuri lietoja Combo 450 ISP. Par 3. pakāpes hipertensiju ziņots 5,1 % (19/372) pacientu, tajā skaitā par hipertensīvo krīzi (0,3 % jeb 1/372). Hipertensijas dēļ terapija uz laiku tika pārtraukta vai deva tika pielāgota 2,2 % (8/372) pacientu. Hipertensīvu nevēlamu blakusparādību dēļ papildu terapija bija nepieciešama 7,5 % (28/372) pacientu.

Venoza trombembolija

Combo 450 ISP VTE attīstījās 4,8 % (18/372) pacientu, tai skaitā 1,9 % (7/372) pacientu, kuriem attīstījās plaušu embolija. VTE tika ziņota kā 1. vai 2. pakāpes 4,0 % (15/372) pacientu un kā 3. vai 4. pakāpes 0,8 % (3/372) pacientu. VTE dēļ zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas pielāgošana bija nepieciešama 1,1 % (4/372) pacientu, bet papildu terapija bija nepieciešama 4,6 % (17/372) pacientu.

Pankreatīts

Par pankreatītu ziņoja, ja binimetinibs tika lietots kombinācijā ar enkorafenibu (skatīt enkorafeniba zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu).

Dermatoloģiskas reakcijas

Dermatoloģiskas reakcijas var attīstīties, ja binimetinibu lieto kombinācijā ar enkorafenibu.

Izsitumi

Combo 450 ISP izsitumi radās 20,4 % (76/372) pacientu. Vairumā gadījumu tie bija vieglas pakāpes, bet 3. vai 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti 1,1 % (4/372) pacientu. Izsitumu dēļ terapiju izbeidza 0,8 % (3/372) pacientu, un zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas pielāgošana bija nepieciešama 2,4 % (9/372) pacientu.

Aknes veida dermatīts

Combo 450 ISP aknes veida dermatīts attīstījās 4,0 % (15/372) pacientu. Kā par 1. vai 2. pakāpes aknes veida dermatītu ziņoja 3,8 % (14/372) pacientu, un kā par 3. pakāpes aknes veida dermatītu ziņoja 0,3 % (1/372) pacientu. Nevienā gadījumā terapijas izbeigšana nebija nepieciešama. Devas pielāgošana tika ziņota 0,5 % (2/372) pacientu.

Palmāri plantāras eritrodizestēzijas sindroms

PPES var attīstīties, ja binimetinību lieto kombinācijā ar enkorafenību (skatīt enkorafenība zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu).

Fotosensitivitāte

Combo 450 ISP fotosensitivitāti novēroja 4,3 % pacientu (16/372). Vairumā gadījumu tā bija 1. vai 2. pakāpes, bet 3. pakāpes gadījumi tika ziņoti 0,3 % (1/372) pacientu. Nevienā gadījumā terapija netika izbeigta. Par zāļu lietošanas pārtraukšanu vai devas pielāgošanu ziņots 0,3 % (1/372) pacientu.

Sejas parēze

Par sejas parēzi ziņoja, ja binimetinibs tika lietots kombinācijā ar enkorafenību (skatīt enkorafenība zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu).

KF līmeņa paaugstināšanās un rabdomiolīze

Combo 450 ISP par galvenokārt nelielu asimptomātisku KF līmeņa paaugstināšanos asinīs ziņoja 23,9 % (89/372) pacientu. 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija 5,1 % pacientu (19/372). Laika mediāna līdz pirmā gadījuma sākumam bija 2,8 mēneši (diapazons no 0,5 līdz 26 mēnešiem).

Par rabdomiolīzi tika ziņots 0,3 % (1/372) pacientu, kuri lietoja enkorafenību kombinācijā ar binimetinību. Šim pacientam rabdomiolīzi novēroja kopā ar simptomātisku 4. pakāpes KF līmeņa paaugstināšanos.

Nieru darbības traucējumi

Ja binimetinību lietoja kombinācijā ar enkorafenību, paaugstinājās kreatinīna līmenis asinīs un radās nieru mazspēja (skatīt enkorafenība zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu).

Aknu funkcijas laboratorisko rādītāju izmaiņas

Aknu funkcijas laboratorisko rādītāju izmaiņu sastopamība, kas novērota Combo 450 ISP, norādīta turpmāk.

- Paaugstināts transamināžu līmenis: kopā 16,4 % (61/372) —6,5 % (24/372) 3. pakāpe
- Paaugstināts GGT līmenis: kopā 11,3 % (42/372) —6,7 % (25/372) 3.-4. pakāpe

Aknu funkcijas laboratorisko rādītāju izmaiņu sastopamība pētījuma CMEK162B2301 2. daļā, apvienotajā Combo 300 populācijā, norādīta turpmāk.

- Paaugstināts transamināžu līmenis: kopā 13,2 % (34/257) —5,4 % (14/257) 3.-4. pakāpe
- Paaugstināts GGT līmenis: kopā 14,0 % (36/257) —4,7 % (12/257) 3.-4. pakāpe

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Combo 450 ISP caureju novēroja 41,7 % (155/372) pacientu, un tā bija 3. vai 4. pakāpes 3,8 % (14/372) pacientu. Caurejas dēļ terapiju pilnīgi pārtrauca 0,8 % pacientu, un zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas pielāgošana bija nepieciešama 8,1 % pacientu. Aizcietējumus novēroja 24,7 % (92/372) pacientu, un tie bija 1. vai 2. pakāpes. Par sāpēm vēderā ziņoja 28,5 % (106/372) pacientu, un tās bija 3. pakāpes 2,2 % (8/372) pacientu.

Sliktu dūšu novēroja 46,0 % (171/372) pacientu, un tā bija 3. pakāpes 3,0 % (11/372) pacientu.

Vemšanu novēroja 31,2 % (116/372) pacientu, un tā bija 3. pakāpes 1,9 % (7/372) pacientu.

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā Combo 300 grupā slikto dūšu novēroja 27,2% (70/257) pacientu, un tā bija 3. pakāpes 1,6% (4/257) pacientu. Vemšanu novēroja 15,2 % (39/257) pacientu, un tā bija 3. pakāpes 0,4 % (1/257) pacientu. Caureju vēroja 28,4% (73/257) pacientu, un tā bija 3. pakāpes 1,6% (4/257) pacientu.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumus parasti novērsa ar standarta terapiju.

Anēmija

Combo 450 ISP par anēmiju ziņoja 23,1 % (86/372) pacientu, un tā bija 3. vai 4. pakāpes 7,0 % (26/372) pacientu. Anēmijas dēļ terapiju pilnīgi nepārtrauca nevienam pacientam, 3,2 % (12/372) pacientu bija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas pielāgošana.

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā Combo 300 grupā anēmiju novēroja 9,7% (25/257) pacientu, un tā bija 3.-4. pakāpes 2,7% (7/257) pacientu.

Galvassāpes

Combo 450 ISP galvassāpes novēroja 18,8 % (70/372) pacientu, un tā bija 3. pakāpes 1,1% (4/372) pacientu.

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā Combo 300 grupā par galvassāpēm ziņoja 12,1% (31/257) pacientu, un tās bija 3. pakāpes 0,4% (1/257) pacientu.

Nogurums

Combo 450 ISP par nogurumu ziņoja 48,1 % (179/372) pacientu, turklāt tas bija 3. vai 4. pakāpes 4,3 % (16/372) pacientu.

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā Combo 300 grupā nogurumu novēroja 33,5% (86/257) pacientu, un tas bija 3.-4. pakāpes 1,6% (4/257) pacientu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

No pacientiem, kuri saņēma Combo 450 ISP (n = 372), 230 pacienti (61,8 %) bija jaunāki par 65 gadiem, 107 pacienti (28,8 %) bija 65-74 gadus veci, 35 pacienti (9,4 %) bija vecāki par 75 gadiem. Vispārīgas drošuma vai efektivitātes atšķirības starp gados vecākiem pacientiem (≥ 65 g.v.) un jaunākiem pacientiem nenovēroja izņemot caureju un niezi, par ko biežāk ziņoja gados vecākiem pacientiem. ≥ 75 gadu vecu pacientu apakšgrupā ≥ 3 . pakāpes nevēlamās blakusparādības (62,9 % salīdzinājumā ar 47,5 %), nevēlamās blakusparādības (visas pakāpes), kam nepieciešama jebkura pētījuma zāļu devas pielāgošana (60 % salīdzinājumā ar 48,1 %) vai kas noved pie ārstēšanas pārtraukšanas (25,7 % salīdzinājumā ar 7,4 %) bija visbiežāk ziņotās pacientiem, kuru vecums ir < 75 gadi. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ar lielāku sastopamību ≥ 75 gadus veciem pacientiem, salīdzinot ar < 75 gadus veciem pacientiem, bija nogurums, slikta dūša, caureja, vemšana un anēmija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Lielākā binimetiniba deva, ko izvērtēja kā vienīgās zāles klīniskos pētījumos, bija 80 mg, lietojot perorāli divas reizes dienā, un tā bija saistīta ar okulāro (horioretinopātija) un ādas (aknes veida dermatīts) toksicitāti.

Specifiskas terapijas pārdozēšanas gadījumā nav. Ja notikusi pārdozēšana, pacientam jānodrošina atbalstoša ārstēšana ar atbilstošu kontroli.

Tā kā binimetinibs izteikti saistās ar plazmas proteīniem, ļoti iespējams, ka hemodialīze būs neefektīva binimetiniba pārdozēšanas terapijā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekli, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods L01EE03

Darbības mehānisms

Binimetinibs ir ar ATP nekonkurējošs, mitogēna aktivizētas ārpusšūnu signāla regulētas kināzes 1 (MEK1) un MEK2 kināzes aktivitātes atgriezenisks inhibitors. Bezšūnu sistēmā binimetinibs inhibē MEK1 un MEK2 ar pusi maksimālās inhibējošās koncentrācijas (IC_{50}) 12–46 nM. MEK proteīni ir ārpusšūnu ar signālu saistītas kināzes (ERK) ceļa pretplūsmas regulatori, kas veicina šūnu proliferāciju. Melnomas un citu vēžu gadījumā šo ceļu bieži aktivizē formas ar BRAF mutāciju, kas aktivizē MEK. Binimetinibs inhibē MEK aktivizāciju, ko rada BRAF, un inhibē MEK kināzes aktivitāti. Binimetinibs inhibē melanomas ar BRAF V600 mutāciju šūnu līniju augšanu un dzīvnieku modeļos uzrāda pretaudzēja iedarbību pret melanomu ar BRAF V600 mutāciju.

Kombinācija ar enkorafenibu

Gan binimetinibs, gan enkorafenibs (BRAF inhibitors, skatīt enkorafeniba zāļu apraksta 5.1. apakšpunktu) inhibē MAPK ceļu, izraisot lielāku pretaudzēju aktivitāti, ja salīdzina ar ārstēšanu ar kādu no zālēm atsevišķi..

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nerezecējama vai metastātiska melanoma ar BRAF V600 mutāciju

Binimetiniba un enkorafeniba kombinācijas drošums un efektivitāte tika izvērtēti III fāzes randomizētā (1:1:1), aktīvi kontrolētā, atklātā, daudzcentru, divu daļu pētījumā pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu ar BRAF V600 E vai K mutāciju (pētījums CMEK162B2301), kas noteikta, izmantojot BRAF analīzi. Pacientiem bija histoloģiski apstiprināta ādas vai nezināmas lokalizācijas primārā melanoma, bet pacienti ar uveālu vai gļotādas melanomu bija izslēgti. Pacientiem bija atļauts iepriekš saņemt adjuvantu terapiju un vienu iepriekšējas izvēles imūnterapiju nerezecējamās lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai. Iepriekšēja ārstēšana ar BRAF/MEK inhibitoriem nebija atļauta.

Pētījums CMEK162B2301, 1. daļa

Pētījuma 1. daļā pacienti bija randomizēti, lai saņemtu binimetinibu 45 mg perorāli divas reizes dienā un enkorafenibu 450 mg perorāli katru dienu (Combo 450, $n = 192$), enkorafenibu 300 mg perorāli katru dienu (turpmāk tekstā — Enco 300, $n = 194$) vai vemurafenibu 960 mg perorāli divreiz dienā (turpmāk tekstā — Vem, $n = 191$). Terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Randomizācija bija stratificēta pēc Amerikas Apvienotās vēža komitejas (*American Joint Committee on Cancer* — AJCC) stadijas (IIIB, IIIC, IVM1a vai IVM1b salīdzinājumā ar IVM1c), Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* — ECOG) funkcionālā stāvokļa (0 salīdzinājumā ar 1) un iepriekšējas imūnterapijas nerezecējamās vai metastātiskas slimības ārstēšanai (jā salīdzinājumā ar nē).

Primārais efektivitātes rezultāta mērījums bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS; *progression free survival*) Combo 450 salīdzinājumā ar vemurafenibu, ko novērtēja maskēta neatkarīga pārskata komiteja (BIRC; *blinded independent review committee*). PFS, ko novērtēja pētnieki (pētnieku novērtējums), bija atbalstoša analīze. Papildu sekundārais mērķa kritērijs ietvēra Combo 450 PFS salīdzinājumā ar Enco 300. Citi sekundārie efektivitātes salīdzinājumi starp Combo 450 un vemurafenibu vai Enco 300 ietvēra kopējo dzīvildzi (OS; *overall survival*), objektīvās atbildes reakcijas rādītāju (ORR; *objective response rate*), atbildes reakcijas ilgumu (DoR; *duration of response*) un slimības kontroles rādītāju (DCR; *disease control rate*), ko novērtēja BIRC un pētnieki.

Pacientu vecuma mediāna bija 56 gadi (diapazons 20–89), 58 % bija vīrieši, 90 % bija baltās rases pārstāvji, 72 % pacientu sākotnējais ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0. Vairumam pacientu bija metastātiska slimība (95 %) un IVM1c stadija (64 %); 27 % pacientu bija paaugstināts sākotnējais laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis serumā, bet 45 % pacientu pētījumā sākumā audzējs bija skāris vismaz 3 orgānus, 3,5 % bija metastāzes galvas smadzenēs. 27 pacienti (5 %) bija iepriekš lietojuši kontrolpunkta inhibitorus (anti PD1/PDL1 vai ipilimumabu) (8 pacienti Combo 450 grupā (4 %), 7 pacienti vemurafeniba grupā (4 %), 12 pacienti Enco 300 grupā (6 %)), tai skaitā 22 pacienti metastātiskas slimības ārstēšanai (6 pacienti Combo 450 grupā; 5 pacienti vemurafeniba grupā; 11 pacienti Enco 300 grupā) un 5 pacienti adjuvantas terapijas veidā (2 pacientiem Combo 450 grupā; 2 pacienti vemurafeniba grupā; 1 pacients Enco 300 grupā).

Iedarbības ilguma mediāna bija 11,7 mēneši pacientiem, kuri lietoja Combo 450, 7,1 mēnesis pacientiem, kuri lietoja enkorafenibu 300 mg, un 6,2 mēneši pacientiem, kuri lietoja vemurafenibu. Relatīvās devas intensitātes (RDI; *relative dose intensity*) mediāna Combo 450 bija 99,6 % binimetinibam un 100 % enkorafenibam, RDI mediāna Enco 300 bija 86,2 % un 94,5 % vemurafenibam.

Pētījuma CMEK162B2301 1. daļā pierādīja statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanos pacientiem, kuri lietoja Combo 450, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja vemurafenibu. 4. tabulā ir kopsavilkums par PFS un citiem efektivitātes rezultātiem, pamatojoties uz maskētas, neatkarīgas radioloģijas komitejas datu centrālo pārskatu.

Efektivitātes rezultāti, kas iegūti, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu, bija līdzīgi neatkarīgā centrālā novērtējuma rezultātiem. Nestratificēta apakšgrupu analīze uzrādīja Combo 450 grupas pārkumu attiecībā uz noteiktu punktu novērtējumu, tajā skaitā sākotnējo LDH, ECOG funkcionālo stāvokli un AJCC stadiju.

4. tabula. Pētījuma CMEK162B2301 1. daļa: dzīvildzes bez slimības progresēšanas un apstiprinātās kopējās atbildes reakcijas rezultāti (neatkarīgs centrālais pārskats)

	Enkorafenibs + binimetinibs n = 192 (Combo 450)	Enkorafenibs n = 194 (Enco 300)	Vemurafenibs n = 191 (Vem)
Datu apkopošanas datums: 2016. gada 19. maijs			
PFS (primārā analīze)			
Notikumu skaits (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediāna, mēneši (95 % TI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
RA ^a (95 % TI) (salīdzinot ar Vem) p vērtība (stratificētais <i>log-rank tests</i>) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,0001		
RA ^a (95 % TI) (salīdzinot ar Vem) Nominālā p vērtība		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
RA ^a (95 % TI) (salīdzinot ar Enco 300) p vērtība (stratificētais <i>log-rank tests</i>) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Apstiprinātā kopējā atbildes reakcija			
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs, n (%) (95 % TI)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)

	Enkorafenibs + binimetinibs n = 192 (Combo 450)	Enkorafenibs n = 194 (Enco 300)	Vemurafenibs n = 191 (Vem)
DCR, n (%)	177 (92,2)	163 (84,0)	156 (81,7)
(95 % TI)	(87,4; 95,6)	(78,1; 88,9)	(75,4; 86,9)
Atbildes reakcijas ilgums			
Mediāna, mēneši (95 % TI)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NN)	12,3 (6,9, 16,9)

TI = ticamības intervāls; CR(*complete response*) = pilnīga atbildes reakcija; DCR (*disease control rate*) = slimības kontroles rādītājs (CR+PR+SD+non-CR/non-PD; non-CR/non-PD attiecas tikai uz pacientiem bez mērķa bojājuma, kuri nesasniedza CR vai kuriem ir PD); RA = riska attiecība; NN = nav novērtējams; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; PR (*partial response*) = daļēja atbildes reakcija; SD (*stable disease*) = stabila slimība. Vem = vemurafenibs.

^a Riska attiecība, pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

^b Log-rank p vērtība (divpusēja).

Dzīves kvalitāte (QoL – quality of life) (datu apkopošanas datums: 2016. gada 19. maijs)

Lai novērtētu pacientu ziņotos galarezultātus (PRO; *patient reported outcomes*) attiecībā uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, funkcionēšanu, melanomas simptomiem un ar ārstēšanu saistītām nevēlamām blakusparādībām, tika izmantots Vēža (melanomas) terapijas funkcionālais novērtējums (FACT-M; *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma*), Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas pamata dzīves kvalitātes aptaujas anketa (EORTC QLQ-C30) un EuroQoL 5 dimensiju un 5 līmeņu (EQ-5D-5L) instruments. Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma Combo 450, salīdzinot ar citām terapijas grupām, ievērojami vēlāk novēroja FACT-M un EORTC QLQ-C30 novērtējuma rezultātu pasliktināšanos par 10 %. Laika mediāna līdz FACT-M punktu skaita samazinājumam par 10 % Combo 450 grupā netika sasniegta, un vemurafeniba grupā tā bija 22,1 mēnesis (95 % TI 15,2, NN); atšķirības RA bija 0,46 (95 % TI 0,29, 0,72). Analizējot laiku, līdz EORTC QLQ-C30 punktu skaita samazinājumam par 10 %, tika iegūti līdzīgi rezultāti.

Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma Combo 450, visu vizīšu laikā bija nemainīgs rezultāts vai neliela EQ-5D-5L indeksa punktu skaita vidējo izmaiņu uzlabošanos, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, kamēr pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma vemurafenibu vai enkorafenibu, rezultāti pasliktinājās visās vizītēs (iegūtie rezultāti bija statistiski ticami). Līdzīgu tendenci novēroja, izvērtējot EORTC QLQ-C30 un FACT-M novērtējuma punktu skaita izmaiņas laika gaitā visās vizītēs.

Pētījums CMEK162B2301, 2. daļa

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā tika novērtēta binimetiniba nozīme enkorafeniba un binimetiniba kombinācijā.

Perorālas enkorafeniba 300 mg devas vienu reizi dienā, lietojot kombinācijā ar perorālu binimetiniba 45 mg devu divas reizes dienā (Combo 300, n = 258), PFS rezultāti tika salīdzināti ar Enco 300 PFS rezultātiem (n = 280, tai skaitā 194 pacienti no 1. daļas un 86 pacienti no 2. daļas). Iekļaušana 2. daļā tika sāktā pēc visu 1. daļas pacientu randomizācijas.

Galīgās efektivitātes analīze pētījumam CMEK162B2301, 1. un 2. daļa (datu apkopošanas datums 2023. gada 31. marts)

Galīgās efektivitātes analīze bija saskaņā ar starpposma analīzes rezultātiem un uzrādīja OS ieguvumu Combo 450 grupā, salīdzinot ar vemurafenibu (RA 0,67 [95% TI: 0,53; 0,84] ar OS mediānu 33,6 mēneši salīdzinājumā ar 16,9 mēnešiem). PFS un ORR (ar BIRC) rezultāti arī apstiprināja skaitlisko ieguvumu par labu Combo 450 ar 7,6 mēnešus ilgāku PFS mediānu Combo 450 grupā, salīdzinot ar vemurafeniba grupu; skatīt visus detalizētos galīgās efektivitātes rezultātus tālāk 5. tabulā un 1. un 2. attēlā.

Turklāt 2. daļas galīgā analīze uzrādīja OS skaitlisko atšķirību Combo 300 grupā (2. daļa), salīdzinot ar Enco 300 monoterapiju (1. un 2. daļa) (RA 0,89 [95 % TI: 0,72;1,09], ar OS mediānu 27,1 mēnesis

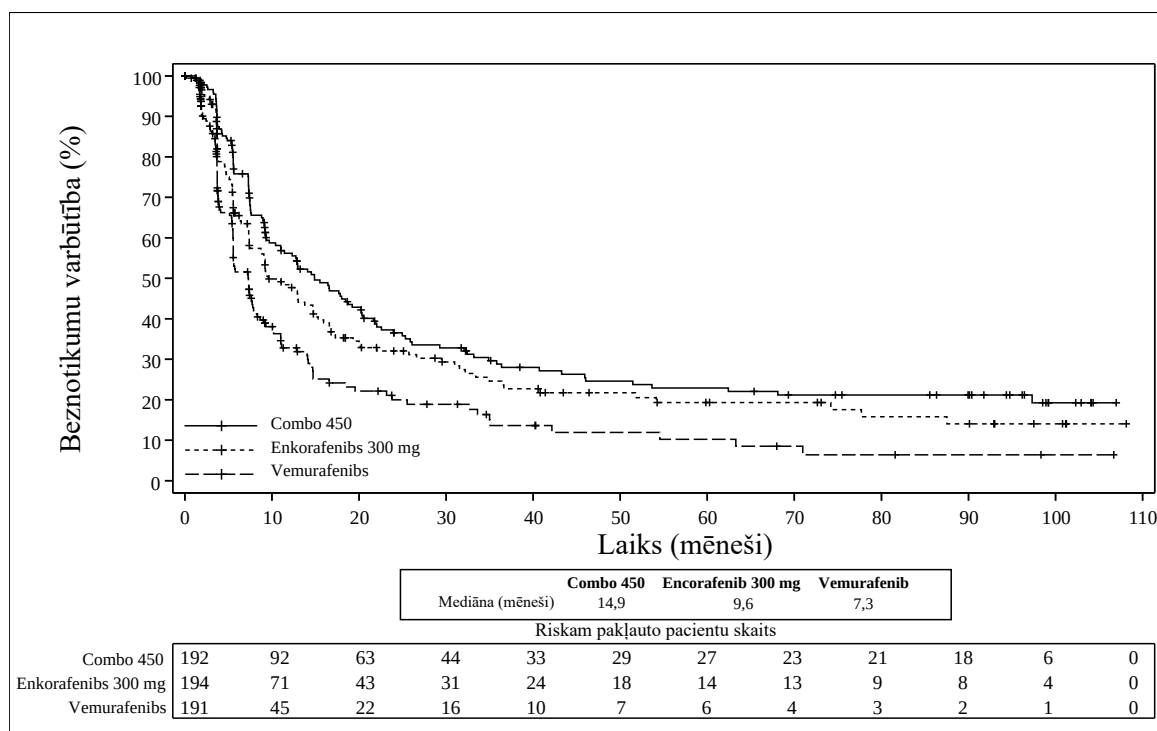
[95 % TI: 21,6–33,3], salīdzinot ar 22,7 mēnešiem [95 % TI: 19,3; 29,3]). PFS mediāna saglabājās ilgāk Combo 300 (2. daļas) grupā nekā Enco 300 (1. un 2. daļas) grupā ar PFS mediānu attiecīgi 12,9 mēneši (95 % TI: 10,9; 14,9) un 9,2 mēneši (95 % TI: 7,4; 11,1). Apstiprinātā ORR (ar BIRC) bija 67,8 % (95 % TI: 61,8; 73,5) un 51,4% (95 % TI 45,4; 57,4) attiecīgi Combo 300 (2. daļas) grupā un Enco 300 (1. un 2. daļas) grupā. Līdzīgi rezultāti tika novēroti saskaņā ar pētnieka novērtējumu.

5. tabula. Pētījums CMEK162B2301: PFS, OS un apstiprinātā ORR galīgie rezultāti (datu apkopošanas datums: 2023. gada 31. marts)

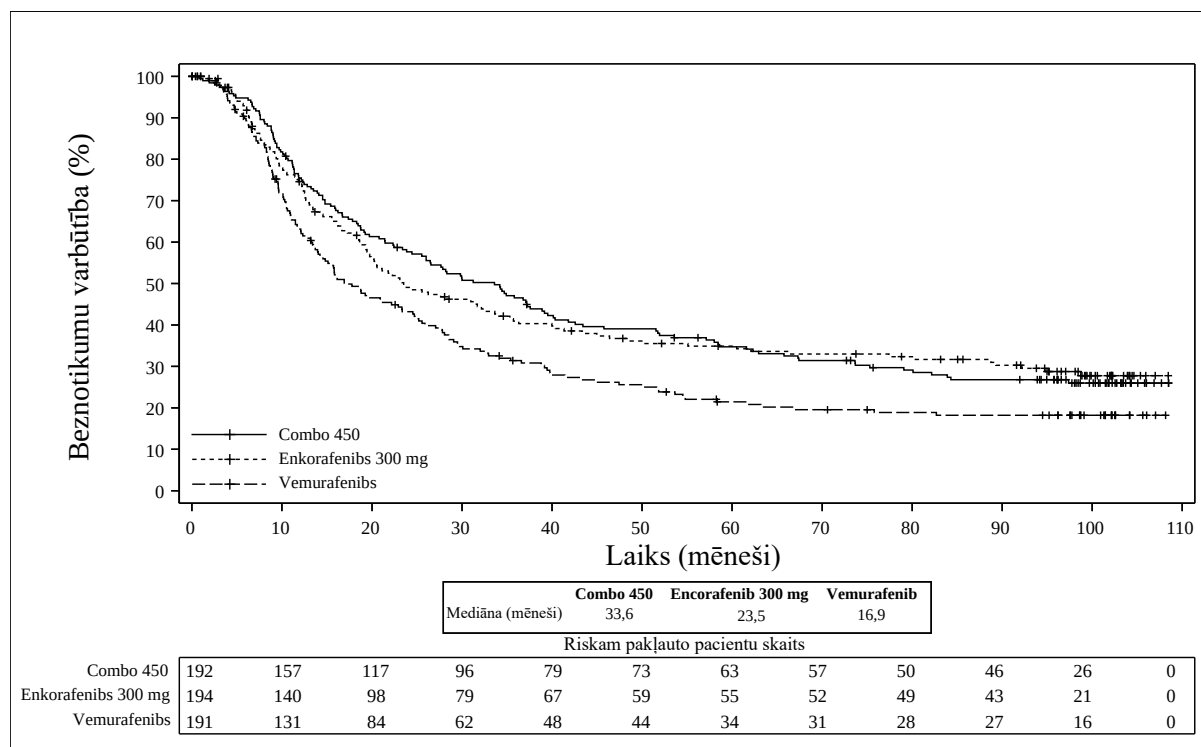
	Enkorafenibs + binimetinibs N=192 (Combo 450)	Enkorafenibs N=194 (Enco 300)	Vemurafenibs N=191 (Vem)
Galīgā analīze, datu apkopošanas datums 2023. gada 31. marts			
PFS (ar BIRC)			
Notikumu skaits (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Mediāna ^a , mēneši (95 % TI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
RA ^c (95 % TI) (salīdzinot ar Vem) <i>Log-rank</i> p vērtība (vienpusēja)*	0,51 (0,39; 0,66) <0,0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	
RA ^c (95 % TI) (salīdzinot ar Enco 300) <i>Log-rank</i> p vērtība (vienpusēja)*	0,77 (0,60; 0,99) 0,0214		
OS			
Notikumu skaits (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Mediāna ^a , mēneši (95 % TI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Dzīvildzes varbūtība ^b pēc 1 gada % (95 % TI)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
pēc 2 gadiem % (95 % TI)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)
pēc 3 gadiem % (95 % TI)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
pēc 5 gadiem % (95 % TI)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
pēc 9 gadiem % (95 % TI)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
RA ^c (95 % TI) (salīdzinot ar Vem) <i>Log-rank</i> p vērtība (vienpusēja)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0,0063	
RA ^c (95 % TI) (salīdzinot ar Enco 300) <i>Log-rank</i> p vērtība (vienpusēja)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		
Apstiprināta labākā kopējā atbildes reakcija (atbilstoši BIRC)			
Apstiprinātais ORR ^d , n (%) (95 % TI)	123 (64,1) (56,8; 70,8)	100 (51,5) (44,3; 58,8)	78 (40,8) (33,8; 48,2)
CR, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
PR, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
SD, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)

	Enkorafenibs + binimetinibs N=192 (Combo 450)	Enkorafenibs N=194 (Enco 300)	Vemurafenibs N=191 (Vem)
DCR ^d , n (%) (95 % TI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	155 (81,2) (74,8; 86,4)
Atbildes reakcijas ilgums (atbilstoši BIRC)			
Mediāna, mēneši (95 % TI)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)
TI = ticamības intervāls; CR (<i>complete response</i>) = pilnīga atbildes reakcija, PR (<i>partial response</i>) daļēja atbildes reakcija; SD (<i>stable disease</i>) = (stabila slimība, DCR (<i>disease control rate</i>) = slimības kontroles rādītājs (CR+PR+SD+non-CR/non-PD); RA = riska attiecība; ORR (<i>overall response rate</i>) objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (CR+PR); PR un CR apstiprināja ar atkārtotiem novērtējumiem, kas veikti ne vēlāk kā 4 nedēļas pēc tam, kad vispirms ir nodrošināta atbilstība atbildes reakcijas kritērijiem. ^a Mediāna (laiks līdz notikumam) un tā 95 % TI tiek ģenerēti ar KM aplēsi, izmantojot Brookmeyer & Crowley metodi. ^b Dzīvildzes varbūtība (iegūta no KM dzīvildzes aprēķiniem, Grīnvuda formula, kas izmantota TI). ^c Gan log-rank testu, gan Cox PH modeli stratificē ar IVRS AJCC un ECOG funkcionālā stāvokļa. ^d Aprēķinātais 95 % TI tiek iegūts, izmantojot Klopera-Pirsona metodi. * nominālā p vērtība			

1. attēls: Pētījums CMEK162B2301: PFS Kaplana-Meijera likne atbilstoši BIRC (datu apkopošanas datums: 2023. gada 31. marts)



2. attēls: Pētījums CMEK162B2301: OS Kaplana-Meijera līkne (datu apkopošanas datums: 2023. gada 31. marts)



Progresējošs nesīkšūnu plaušu vēzis ar BRAF V600E mutāciju – pētījums ARRAY-818-202

Binimetiniba lietošanas kombinācijā ar enkorafenibu pacientiem drošums un efektivitāte tika pētīti II fāzes, atklātā, daudzcentru, nesalīdzināmā pētījumā (pētījums ARRAY-818-202, PHAROS). Pacientiem bija nepieciešams histoloģiski apstiprināts metastātisks NSCLC ar BRAF V600E mutāciju, ECOG funkcionālais stāvoklis 0 vai 1 un izmērama slimība. Pacienti iepriekš saņēma 0 vai 1 sistēmisku metastātiskas slimības ārstēšanu. BRAF inhibitoru vai MEK inhibitoru iepriekšēja lietošana bija aizliegta.

Pacienti tika iekļauti, pamatojoties uz BRAF V600E mutācijas noteikšanu audzēja audos vai asinīs (piemēram, ctDNA ģenētiskais tests) vietējās laboratorijas analīzēs. BRAF V600E mutācijas statusa centrālais apstiprinājums (t. i., jebkurš īsais variants ar proteīna efektu V600E) tika veikts arhivētiem vai svaigiem audzēja audiem, kas ievākti reģistrācijas laikā un izmantoti FoundationOne CDx – F1CDx (audu) analīzē.

Analītiskais jutīgums tika novērtēts, ņemot vērā detekcijas robežas (LoD) pētījumu F1CDx, izmantojot atbilstības pakāpes metodi (definētu kā viszemāko līmeni ar ≥ 95 % detekciju), novērtējot variablu alēļu biežumu (VAF) īsajiem variantiem. F1CDx mediānas LoD aizstāšanai tika noteikts kā 3,2 % VAF..

Kopumā 98 pacienti tika iekļauti un ārstēti ar binimetinibu 45 mg iekšķīgi divas reizes dienā un enkorafenibu 450 mg iekšķīgi vienu reizi dienā. Terapija jāturpina, kamēr pacientam novēro ieguvumu vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Primārais efektivitātes rezultāta mērījums bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR – *objective response rate*) un bija atbilstošs RECIST v1.1, kā novērtēja ar neatkarīgu radioloģijas novērtējumu (IRR). Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra atbildes reakcijas ilgumu (DoR – *duration of response*), PFS un OS. Primārās analīzes rezultāti pacientiem ar 18,2 iepriekš neārstētiem mēnešiem un pacientiem ar 12,8 iepriekš ārstētiem mēnešiem ir pieejami tālākam.

59 (60,2 %) no 98 šajā pētījumā uzņemtajiem pacientiem nebija iepriekš ārstēti. Pacientu vecuma mediāna bija 70 gadi (47-86), 53 % bija sievietes, 88 % bija baltie un 30 % bija nesmēķētāji. 74 %

sākotnējās ECOG funkcionālais stāvoklis bija 1 (67,8 % dalībnieku sākotnējais funkcionālais stāvoklis bija 1 populācijā, kas iepriekš nebija ārstēta, un 82,1 % iepriekš ārstētā populācijā). Visiem pacientiem bija metastātiska slimība, no kuriem 8 % bija metastāzes smadzenēs sākotnējā stāvoklī un 97 % bija adenokarcinoma.

Primārās analīzes laikā iedarbības ilguma mediāna bija 15,1 mēnesis pacientiem, kuri iepriekš netika ārstēti, un 5,4 mēneši iepriekš ārstētiem pacientiem. Kopējā populācijā relatīvās devas intensitātes (RDI – *relative dose intensity*) mediāna bija 95,4 % binimetinibam un 99,2 % enkorafenibam.

Primārās analīzes laikā IRR novērtētā ORR primārais mērķa kritērijs populācijai, kas iepriekš netika ārstēta, bija 74,6 % (95 % TI: 61,6; 85,0), tostarp 9 (15,3 %) CR un 35 (59,3 %) PR. IRR ORR iepriekš ārstētā populācijā bija 46,2 % (95 % TI: 30,1; 62,8), tostarp 4 (10,3 %) CR un 14 (35,9 %) PR.

Rezultāti atjaunināti ar papildu 10 mēnešu novērošanu (iedarbības ilguma mediāna 16,3 mēneši pacientiem, kuri iepriekš nav ārstēti, un 5,5 mēneši iepriekš ārstētiem pacientiem) ir iekļauti 6. tabulā.

6. tabula. Pētījums ARRAY-818-202: efektivitātes rezultāti

	Binimetinibs ar enkorafenību	
	Iepriekš neārstēti (N=59)	Iepriekš ārstēti (N=39)
ORR atbilstoši IRR		
ORR, % (95% TI)	75% (62, 85)	46% (30, 63)
CR, %	15%	10%
PR, %	59%	36%
DoR atbilstoši IRR	N=44	N=18
DoR mediāna, mēneši (95% TI)	40,0 (23,1, NE)*	16,7 (7,4, NE)*
% ar DoR ≥12 mēneši	64%	44%

* Rezultāti no jutīguma analīzes, ņemot vērā jauno pretvēža terapiju kā notikumu papildus progresija vai nāvei, ir 23,1 mēnesis iepriekš neārstētiem pacientiem (14,8; NE) un 12,0 mēneši (6,3; NE) iepriekš ārstētiem pacientiem.

N = pacientu skaits; ORR = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; CI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija; DoR = atbildes reakcijas ilgums; IRR = neatkarīgais radioloģijas novērtējums; NE = nav novērtējams;

Sirds elektrofizioloģija

Apvienoto pētījumu drošuma analīzē jaunas QTcF pagarināšanās > 500 ms sastopamība bija 1,1 % (4/363) Combo 450 ISP (n=372) un 2,5 % (5/203) pacientu ar melanomu monoterapijas grupā, kas lietoja enkorafenību. QTcF pagarināšanos par >60 ms, salīdzinot ar rezultātu pirms ārstēšanas uzsākšanas, novēroja 6,0 % (22/364) pacientu Combo 450 ISP un 3,4 % (7/204) pacientu enkorafenība monoterapijas grupā (skatīt enkorafenība ZA 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par binimetiniba lietošanu vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās melanomas gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvousi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par binimetinibu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās plaušu vēža indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Binimetiniba farmakokinētika tika pētīta veseliem indivīdiem un pacientiem ar norobežotiem audzējiem. Pēc atkārtotas devas divas reizes dienā vienlaicīgi ar enkorafenību binimetiniba līdzsvara stāvokļa koncentrācija tika sasniegta 15 dienās bez būtiskas akumulācijas. Saskaņā ar populācijas FK

modelēšanas datiem pacientiem ar nerezecējamu vai merastātisku BRAF V600 mutācijas melanomu kombinācijai ar enkorafenibu vidējā (CV %) $C_{\max,ss}$ bija 654 ng/ml (34,7 %) un vidējais AUC_{ss} bija 2,35 ug.h/ml (28,0 %). Pierādīts, ka binimetiniba farmakokinētika ir aptuveni lineāri atkarīga no devas.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas binimetinibs strauji uzsūcas, $T_{\max}$ mediāna ir 1,5 stundas. Pēc vienas perorālas binimetiniba 45 mg [^{14}C] devas lietošanas veseliem indivīdiem tas uzsūcas vismaz 50 % apmērā. Vienas binimetiniba 45 mg devas lietošana kopā ar augsta tauku satura un kaloriju daudzuma maltīti pazemināja binimetiniba maksimālo koncentrāciju ($C_{\max}$) par 17 %, bet laukums zem koncentrācijas un laika līknes (AUC) palika nemainīgs. Zāļu mijiedarbības pētījums veseliem indivīdiem liecināja, ka binimetiniba iedarbība kuņģa pH ietekmējoša līdzekļa (rabeprozola) klātbūtnē nemainās.

Izkliede

Binimetiniba saistīšanās pie cilvēka plazmas proteīniem ir 97,2 % *in vitro*. Binimetinibs tiek vairāk izkļaidēts plazmā nekā asinīs. Cilvēka organismā attiecība starp zāļu daudzumu asinīs un plazmā ir 0,718. Pēc vienas binimetiniba 45 mg [^{14}C] devas perorālas lietošanas veseliem indivīdiem binimetiniba šķietamais izkļaides tilpums (V_z/F) ir 374 l.

Biotransformācija

Pēc vienas perorālas [^{14}C] binimetiniba 45 mg devas veseliem indivīdiem primārie binimetiniba biotransformācijas ceļi, kas novēroti cilvēkam, ietvēra glikuronidēšanu, N-dealkilāciju, amīdu hidrolīzi un etāndiola zudumu no sānu ķēdes. Aprēķināts, ka tiešas glikuronidēšanas maksimālā ietekme uz binimetiniba klīrensu ir 61,2 %. Pēc vienas perorālas [^{14}C]binimetiniba 45 mg devas lietošanas veseliem indivīdiem aptuveni 60 % no cirkulējošās radioaktivitātes AUC plazmā bija attiecināmi uz binimetinibu. *In vitro* CYP1A2 un CYP2C19 katalizē aktīvā metabolīta veidošanos, kas atbilst mazāk nekā 20 % no binimetiniba kopējās iedarbības klīniskos apstākļos.

Eliminācija

Pēc vienas [^{14}C] binimetiniba 45 mg devas perorālas lietošanas veseliem indivīdiem vidēji 62,3 % radioaktivitātes izdalījās ar fēcēm, bet 31,4 % - urīnā. Urīnā 6,5 % radioaktivitātes izdalījās binimetiniba veidā. Binimetiniba vidējais (CV%) šķietamais klīrenss (CL/F) bija 28,2 l/h (17,5 %). Binimetiniba terminālā pusperioda ($T_{1/2}$) mediāna bija 8,66 h (diapazons no 8,10 līdz 13,6 h).

Zāļu mijiedarbība

UGT1A1 induktoru un inhibitoru ietekme uz binimetinibu

Binimetiniba metabolisms notiek galvenokārt glikuronēšanas veidā ar UGT1A1 starpniecību. Tomēr klīnisko pētījumu apakšanalīzē binimetiniba iedarbības un UGT1A1 mutācijas statusa acīmredzamu savstarpējo saistību nenovēroja. Turklāt simulācijās, lai pētītu 400 mg atazanavīra (UGT1A1 inhibitors) ietekmi uz 45 mg binimetiniba iedarbību, tika prognozēta līdzīga binimetiniba $C_{\max}$ gan atazanavīra klātbūtnē, gan bez tā. Tāpēc zāļu mijiedarbības apmērs ar UGT1A1 starpniecību ir minimāls un, visticamāk, nav klīniski nozīmīgs; tomēr, tā kā tas nav novērtēts formālā klīniskā pētījumā, UGT1A1 induktori vai inhibitori jālieto piesardzīgi.

CYP enzīmu ietekme uz binimetinibu

In vitro CYP1A2 un CYP2C19 katalizē aktīvā metabolīta AR00426032 (M3) veidošanos oksidatīvas N-demetilācijas veidā.

Binimetiniba ietekme uz CYP substrātiem

Binimetinibs ir vājš atgriezenisks CYP1A2 un CYP2C9 inhibitors.

Transportvielu ietekme uz binimetinibu

In vitro eksperimenti liecina, ka binimetinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP; *breast cancer resistance protein*) substrāts. P-gp vai BCRP inhibīcija, visticamāk, neizraisīs klīniski nozīmīgu binimetiniba koncentrācijas paaugstināšanos, jo binimetinibam ir vidēji augsta līdz augsta pasīvā caurlaidība.

Binimetiniba ietekme uz transportvielām

Binimetinibs ir vājš OAT3 inhibitors. Netiek prognozēts, ka binimetinibs varētu izraisīt klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību ar citām transportvielām.

Binimetinibu metabolizē UGT un CYP1A2, un tas ir Pgp substrāts. Īpaši šo enzīmu induktori nav pētīti un var izraisīt efektivitātes zudumu.

Īpašas pacientu grupas

Vecums, ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums vai ķermeņa masa klīniski nozīmīgi neietekmē binimetiniba sistēmisko iedarbību.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) analīzi, binimetiniba FK vīriešiem un sievietēm bija līdzīga.

Rase

Dati nav pietiekami, lai novērtētu binimetiniba iedarbības iespējamās atšķirības atkarībā no rases vai etniskās piederības.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā binimetinibs tiek primāri metabolizēts un eliminēts aknās, pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem var būt palielināta binimetiniba iedarbība. Atbilstoša klīniska pētījuma, kurā lietoja tikai binimetinibu, rezultāti liecina, ka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir līdzīga iedarbība kā pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība. Pacientiem ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem tika novērots divkārtš binimetiniba iedarbības (AUC) palielināšanās (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šī palielināšanās kļūst trīskārtīga pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, ja ņem vērā nesaistītā binimetiniba iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Žilbēra sindroms

Binimetinibs nav izvērtēts pacientiem ar Žilbēra slimību. Tā kā binimetiniba hepatiskās transformācijas galvenais ceļš ir glikuronēšana, lēmums par lietošanu jāpieņem ārstējošam ārstam, ņemot vērā individuālos ieguvumus un riskus.

Nieru darbības traucējumi

Binimetiniba eliminācija caur nierēm ir minimāla. Atbilstoša klīniskā pētījuma rezultāti liecināja, ka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($eGFR \leq 29$ ml/min/1,73 m²) iedarbības palielināšanās bija 29 % (AUC_{inf}), par 21 % palielinājās C_{max} un par 22 % palielinājās CL/F salīdzinājumā ar attiecīgām veselām pētāmām personām. Šīs atšķirības bija variabilitātes robežās šiem parametriem, kas novērota abās pētījuma grupās (25 %–49 %), un atbilstošas variabilitātei, ko iepriekš novēroja pacientiem klīniskajos pētījumos, tāpēc šīs atšķirības, visticamāk, nebūs klīniski nozīmīgas.

Klīniski pētījumi, lai novērtētu nieru darbības traucējumu ietekmi uz binimetiniba farmakokinētiku, lietojot kombinācijā ar enkorafenibu, nav veikti.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Binimetiniba atkārtota iekšķīga lietošana žurkām līdz 6 mēnešiem bija saistīta ar mīksto audu mineralizāciju, kuņģa gļotādas bojājumiem un atgriezeniskām minimālām līdz vājām klīniskām patoloģiskām izmaiņām, ja iedarbība 7–12,5 reizes pārsniedza terapeitisko iedarbību cilvēkam. Kuņģa kairinājuma pētījumā ar žurkām tika novērota palielināta virspusēju gļotādas bojājumu un asiņojošu čūlu sastopamība. Makakiem binimetiniba iekšķīga lietošana bija saistīta ar gastrointestinālo nepanesību, vidēji smagām klīniskām patoloģiskām izmaiņām, kaulu smadzeņu hipercelularitāti un mikroskopisku kuņģa-zarnu trakta iekaisuma atradi, kas bija atgriezeniska, lietojot mazākās devas, kuras bija mazākas par kopējo terapeitisko iedarbību cilvēkiem.

Binimetiniba kancerogēnais potenciāls netika izvērtēts. Binimetiniba standarta genotoksicitātes pētījumu rezultāti bija negatīvi.

Binimetiniba iespējamā ietekme uz embriju un augli tika izvērtēta žurkām un trušiem. Žurkām tika novērots mazāka gestācijas ķermeņa masas palielināšanās un mazāka augļa ķermeņa masa, kā arī samazināts pārkaulojušos augļa ribāja segmentu skaits. Ja iedarbība 14 reizes pārsniedza kopējo terapeitisko iedarbību cilvēkam, ietekmi nenovēroja.

Trušiem tika novērota mirstība, toksicitātes fiziskas pazīmes mātītei, mazāka gestācijas ķermeņa masa un aborti. Samazinājās dzīvotspējīgo augļu skaits un augļu ķermeņa masa, un palielinājās pēcimplantācijas zaudējumi un rezorbcijas gadījumu skaits. Lietojot lielākas devas, tika novērota palielināta augļa kambaru starpsienas defektu un *truncus pulmonalis* izmaiņu sastopamība metienā. Ja iedarbība 3 reizes pārsniedza kopējo terapeitisko iedarbību cilvēkam, ietekmi nenovēroja.

Fertilitātes pētījumi ar binimetinibu netika veikti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos bažas attiecībā uz fertilitāti, pamatojoties uz žurku un pērtiķu reproduktīvo orgānu patoloģiju izmeklējumiem, netika izteiktas.

Binimetinibam ir fototoksisks potenciāls *in vitro*.

Minimāls fotosensibilizācijas risks tika novērots *in vivo*, lietojot perorāli devu, kas nodrošināja 3,8 reizes lielāku iedarbību nekā ieteicamā deva cilvēkiem. Šie dati liecina, ka, lietojot binimetinibu terapeitiskās devās, pacientiem ir minimāls fototoksicitātes risks.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze (E460i)

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)

Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Mektovi 15 mg apvalkotās tabletes

Poli(vinilspirts) (E1203)

Makrogols 3350 (E1521)

Titāna dioksīds (E171)

Talks (E533b)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Mektovi 45 mg apvalkotās tabletes

Poli(vinilspirts) (E1203)

Makrogols 4000 (E1521)

Kalcija karbonāts (E170)

Talks (E533b)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Mektovi 15 mg apvalkotās tabletes

PVH/PVDH/Al blisteris ar 12 tabletēm. Katrā iepakojumā ir vai nu 84, vai 168 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Mektovi 45 mg apvalkotās tabletes

PVH/PVDH/Al blisteris ar 14 tabletēm. Katrā iepakojumā ir vai nu 28, vai 56 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval

Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1315/001 84 apvalkotās tabletes

EU/1/18/1315/002 168 apvalkotās tabletes

EU/1/18/1315/003 28 apvalkotās tabletes

EU/1/18/1315/004 56 apvalkotās tabletes

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada. 20. septembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 23. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Mektovi 15 mg apvalkotās tabletes
binimetinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 15 mg binimetiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Tabletes satur arī laktozi. Skatiet vairāk informācijas lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

84 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1315/001 84 apvalkotās tabletes
EU/1/18/1315/002 168 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

mektovi 15 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mektovi 15 mg tabletes
binimetinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pierre Fabre Médicament

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Mektovi 45 mg apvalkotās tabletes
binimetinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 45 mg binimetiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Tabletes satur arī laktozi. Skatiet vairāk informācijas lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1315/003 28 apvalkotās tabletes
EU/1/18/1315/004 56 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

mektovi 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mektovi 45 mg tabletes
binimetinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pierre Fabre Médicament

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Mektovi 15 mg apvalkotās tabletes

Mektovi 45 mg apvalkotās tabletes

binimetinibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Mektovi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Mektovi lietošanas
3. Kā lietot Mektovi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Mektovi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Mektovi un kādam nolūkam tās lieto

Mektovi ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu binimetinibu. Kombinācijā ar citām zālēm, kas satur enkorafenibu, tās lieto pieaugušajiem, lai ārstētu ādas vēža veidu, ko sauc par melanomu, vai plaušu vēža veidu, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi (NSCLC), ja:

- vēzim ir noteiktas izmaiņas (mutācija) gēnā, kas atbild par olbaltumvielas BRAF sintēzi, un,
- vēzis ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām vai kuru nevar izoperēt.

BRAF gēna mutācijas rezultātā var tikt sintezētas olbaltumvielas, kas veicina vēža augšanu. Mektovi iedarbojas uz citu olbaltumvielu, ko sauc par MEK un kas stimulē vēža šūnu augšanu. Mektovi lietojot kombinācijā ar enkorafenibu (kas iedarbojas uz izmainītām BRAF olbaltumvielām), tiek panākta vēža augšanas palēnināšanās vai apstāšanās.

2. Kas Jums jāzina pirms Mektovi lietošanas

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs, vai Jums ir BRAF gēna mutācija.

Tā kā Mektovi jālieto kombinācijā ar enkorafenibu, rūpīgi jāizlasa enkorafeniba lietošanas instrukcija un šo lietošanas instrukcija.

Nelietojiet Mektovi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret binimetinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Mektovi lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu un izstāstiet par visiem Jūsu medicīniskajiem stāvokļiem, jo īpaši pastāstiet, ja Jums ir kaut kas no turpmāk minētā:

- sirdsdarbības traucējumi;
- ar asiņošanu saistīti traucējumi vai ja Jūs lietojat zāles, kas var izraisīt asiņošanu;
- acu bojājumi, tajā skaitā glaukoma vai paaugstināts spiediens acīs;
- muskuļu bojājumi;
- paaugstināts asinsspiediens;

- asins recekļu veidošanās;
- ar plaušām vai elpošanu saistīti traucējumi;
- aknu darbības traucējumi.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijusi nosprostota vēna, pa kuru asinis aizplūst no acs (tīklenes vēnu oklūzija), jo šādos gadījumos Mektovi nav ieteicams lietot.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijis cita veida ļaundabīgs audzējs, kas nav melanoma vai NSCLC, jo binimetinibs kopā ar enkorafenibu var izraisīt noteikta cita veida ļaundabīgu audzēju pasliktināšanos.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja šo zāļu lietošanas laikā Jums rodas turpmāk norādītās parādības.

- **Sirdsdarbības traucējumi:** Mektovi var izraisīt sirdsdarbības pasliktināšanos vai pastiprināt esošos sirdsdarbības traucējumus. Pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas un terapijas laikā ārsts pārbaudīs, vai Jūsu sirds darbojas pilnvērtīgi. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir sirdsdarbības traucējumu simptomi, piemēram, reibonis, nogurums vai ģīboņa sajūta, ja Jums rodas elpas trūkums, sirdsklauvju, paātrinātas vai neritmiskas sirdsdarbības sajūta vai kāju pietūkums.
- **Ar asiņošanu saistīti traucējumi:** Mektovi var izraisīt nopietnus ar asiņošanu saistītus traucējumus. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir ar asiņošanu saistītu traucējumu simptomi, piemēram, asiņu vai asins recekļu atklepošana, vemšana ar asins piejaukumu vai ja atņemtais saturs izskatās pēc “kafijas biezumiem”, sārtas vai melnas fēces, kas izskatās pēc darvas, asins piejaukums urīnā, sāpes vēderā, neparasta asiņošana no maksts. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir galvassāpes, reibonis vai vājums.
- **Acu bojājumi:** Mektovi var izraisīt nopietnus acu bojājumus. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir redzes miglošanās, redzes zudums vai citas redzes izmaiņas (piemēram, krāsaini punktiņi redzes laukā), halo (izplūdušas līnijas ap objektiem). Ārsts izmeklēs Jūsu acis, lai noteiktu, vai Jums ir redzes traucējumi Mektovi lietošanas laikā.
- **Muskuļu bojājumi:** Mektovi var izraisīt muskuļu noārdīšanos (rabdomiolīzi). Pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas un terapijas laikā ārsts nozīmēs asins analīzes, lai noteiktu, vai Jums nav muskuļu bojājumu. Piesardzības nolūkā terapijas laikā dzeriet daudz šķidruma. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir muskuļu sāpes, krampji, stīvums, spazmas vai tumšs urīns.
- **Paaugstināts asinsspiediens:** Mektovi var paaugstināt asinsspiedienu. Pirms Mektovi lietošanas uzsākšanas un terapijas laikā ārsts vai medmāsa pārbaudīs Jūsu asinsspiedienu. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir stipras galvassāpes, reibonis vai vājums, vai arī ja mājas apstākļos noteiktais asinsspiediens ir ievērojami augstāks nekā parasti.
- **Asins recekļu veidošanās:** Mektovi var izraisīt asins recekļu veidošanos kājās vai rokās. Ja recekļi nokļūst plaušās, tie var izraisīt nāvi. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir sāpes krūtīs, pēkšņs elpas trūkums, apgrūtināta elpošana, sāpes kājās ar pietūkumu vai bez tā, roku, kāju pietūkums vai auksta, bāla roka vai kāja. Ja nepieciešams, ārsts var pārtraukt vai izbeigt Jūsu terapiju.
- **Ar plaušām vai elpošanu saistīti traucējumi:** šīs zāles var izraisīt ar plaušām vai elpošanu saistītus traucējumus, tai skaitā plaušu iekaisumu (pneimonītu vai intersticiālu plaušu slimību); pazīmes un simptomi var ietvert klepu, elpas trūkumu un nogurumu. Ja nepieciešams ārsts var pārtraukt vai izbeigt Jūsu terapiju.

- **Ādas izmaiņas:** Mektovi kopā ar enkorafenibu var izraisīt citus ādas vēža veidus, piemēram, ādas plakanšūnu karcinomu. Ārsts pārbaudīs Jūsu ādu pirms terapijas uzsākšanas, ik pēc 2 mēnešiem terapijas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc šo zāļu lietošanas izbeigšanas, lai pārbaudītu, vai nav radies jauns ļaundabīgs ādas audzējs. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja atklājat ādas izmaiņas terapijas laikā vai pēc tās, piemēram, jauna kārpā, ādas jēlums vai sarkanīgs uztūkums, kas asiņo vai nedzīst, vai dzimumzīmes krāsas vai izmēra izmaiņas.
Papildus ārsts pārbaudīs, vai Jūsu galvu, kaklu, muti un limfmezglus nav skārusi plakanšūnu karcinoma, un Jums regulāri veiks DT skenēšanu. Tas ir piesardzības pasākums gadījumam, ja Jūsu organismā izveidojas plakanšūnu karcinoma. Pirms terapijas un tās noslēgumā ieteicami arī dzimumorgānu (sievietēm) un anālie izmeklējumi.
- **Aknu darbības traucējumi:** Mektovi var izraisīt izmaiņas asins analīžu aknu funkcijas rādītājos (paaugstinātu aknu enzīmu līmeni). Pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas un terapijas laikā ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknas.

Ja Jums rodas tālāk norādītie simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo tas var būt dzīvību apdraudošs stāvoklis: slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, lēkmes, urīna saduļķojums, urīna daudzuma samazinājums un nogurums. To var izraisīt vēža ārstēšanas laikā radušies vairāki vielmaiņas traucējumi, ko rada vēža šūnu sabrukšanas produkti (tumora līzes sindroms (TLS)), kuri var izraisīt nieru darbības traucējumus (skatīt arī 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Bērni un pusaudži

Mektovi nav ieteicams bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem. Šīs zāles nav pētītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Mektovi

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var ietekmēt Mektovi iedarbību vai palielināt blakusparādību iespējamību. Noteikti pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas šajā sarakstā minētās vai jebkādas citas zāles:

- dažas zāles, ar kurām ārstē bakteriālas infekcijas, piemēram, rifampicīnu vai ciprofloksacīnu;
- dažas zāles, ar kurām parasti ārstē epilepsiju, piemēram, fenobarbitālu, fenitoīnu, karbamazepīnu;
- dažas zāles, ar kurām ārstē HIV infekciju, piemēram, indinavīru, atazanavīru;
- zāles, ko lieto karcinomas ārstēšanai, piemēram, sorafenību;
- augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai: divšķautņu asinszāli;
- zāles, ar kurām ārstē depresiju, piemēram, duloksetīnu;
- zāles, ko parasti lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai, piemēram, pravastatīnu;
- zāles, ko lieto elpošanas traucējumu ārstēšanai, piemēram, teofilīnu.

Grūtniecība

Mektovi nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Tas var izraisīt paliekošu kaitējumu vai iedzimtus defektus nedzimušajam bērnam.

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums jālieto uzticama kontracepcija, kamēr lietojat Mektovi, kā arī jāturpina tāda lietot vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas. Ja Jums iestājas grūtniecība Mektovi lietošanas laikā, uzreiz sazinieties ar ārstu.

Barošana ar krūti

Mektovi nav ieteicams lietot bērna barošanas ar krūti laikā. Nav zināms, vai Mektovi nokļūst mātes pienā. Ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Mektovi var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana nav ieteicama, ja Mektovi lietošanas laikā Jums rodas redzes traucējumi vai citas nevēlamas blakusparādības, tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu). Ja neesat pārliecināts, vai drīkstat vadīt transportlīdzekli, konsultējieties ar ārstu.

Mektovi satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu. Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Mektovi

Deva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiat ārstam vai farmaceitam.

Mektovi ieteicamā deva ir 45 mg (trīs 15 mg tabletes vai viena 45 mg tablete) divas reizes dienā ar apmēram 12 stundu intervālu, kas atbilst kopējai dienas devai 90 mg. Jūs saņemsiet arī citas zāles – enkorafenibu.

Ja rodas nopietnas blakusparādības (sirdsdarbības traucējumi, acu vai ādas bojājumi), ārsts var samazināt devu vai pārtraukt vai izbeigt terapiju.

Kā lietot Mektovi

Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Mektovi var lietot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Ja esat slims

Ja jebkurā brīdī pēc Mektovi lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu tā, kā paredzēts.

Ja esat lietojis Mektovi vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tabletes, nekā noteikts, uzreiz sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Ja iespējams, parādiet viņiem šo instrukciju un zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Mektovi

Ja aizmirstat lietot Mektovi devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Taču, ja par devu esat aizmirsis ilgāk par 6 stundām, izlaidiet to un lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Tad turpiniet lietot tabletes regulāri parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Mektovi

Ir svarīgi lietot Mektovi tik ilgi, cik noteicis ārsts. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vien to neliel darīt ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiat ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Mektovi var izraisīt nopietnas blakusparādības. Ja Jums pirmoreiz rodas vai pastiprinās kāda no turpmāk uzskaitītajām nopietnajām blakusparādībām, **nekavējoties informējiet ārstu** (skatīt arī 2. punktu).

Sirdsdarbības traucējumi: Mektovi var ietekmēt sirdsdarbību (samazinās kreisā kambara izsviedes frakcija); pazīmes un simptomi var būt šādi:

- reibonis, nogurums vai ģīboņa sajūta;
- elpas trūkums;
- sirdsklauvju, paātrinātas vai neritmiskas sirdsdarbības sajūta;
- kāju pietūkums.

Paaugstināts asinsspiediens: Mektovi var paaugstināt asinsspiedienu. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir stipras galvassāpes, reibonis vai ģīboņa sajūta, vai arī, ja mājas apstākļos noteiktais asinsspiediens ir ievērojami augstāks nekā parasti.

Asins recekļu veidošanās: Mektovi var izraisīt asins recekļu veidošanos (venožu trombemboliju, tai skaitā plaušu emboliju); pazīmes un simptomi var būt šādi:

- sāpes krūtīs;
- pēkšņs elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana;
- sāpes kājās ar pietūkumu vai bez tā;
- roku un kāju pietūkums;
- auksta, bāla roka vai kāja.

Acu bojājumi: Mektovi var izraisīt šķidruma krāšanos zem acs tīklenes, kas var izraisīt dažādu acs slāņu atdalīšanos (tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās), kas var izraisīt šādus simptomus:

- redzes miglošanās, redzes zudums vai citas redzes izmaiņas (piemēram, krāsaini punktiņi redzes laukā);
- oreols jeb halo (izplūdušas līnijas ap objektiem);
- sāpes acīs, acu pietūkšana vai apsārtums.

Muskuļu bojājumi: Mektovi var izraisīt muskuļu noārdīšanos (rabdomiolīzi), kas var izraisīt nieru bojājumu un nāvi; pazīmes un simptomi var būt šādi:

- muskuļu sāpes, krampji, stīvums vai spazmas;
- tumšs urīns.

Ar asiņošanu saistīti traucējumi: Mektovi var izraisīt nopietnu asiņošanu. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir neparasta asiņošana vai kādas asiņošanas pazīmes, tai skaitā:

- galvassāpes, reibonis vai vājums;
- asiņu vai asins recekļu atklepošana;
- vemšana ar asins piejaukumu vai ja atņemtais saturs izskatās pēc “kafijas biezumiem”;
- sārtas vai melnas fēces, kas izskatās pēc darvas;
- asins piejaukums urīnā;
- sāpes vēderā;
- neparasta asiņošana no maksts.

Citi ādas vēži: lietojot Mektovi kopā ar enkorafenibu, pacientam var rasties cita veida ādas vēzis, piemēram, ādas plakanšūnu karcinoma. Parasti šie ādas vēži (skatīt arī 2. punktu) skar nelielu vietu un no tiem var atbrīvoties ar ķirurģiskas manipulācijas palīdzību, un ārstēšanu ar Mektovi (un enkorafenibu) var turpināt bez pārtraukuma.

Tumora līzes sindroms: Mektovi var izraisīt strauju vēža šūnu noārdīšanos, kas dažiem cilvēkiem var būt nāvējoša. Simptomi var būt slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, lēkmes, urīna saduļļojums, urīna daudzuma samazināšanās un nogurums.

Citas blakusparādības, ja Mektovi lieto kopā ar enkorafenibu

Bez iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām cilvēkiem, kuri lieto Mektovi kopā ar enkorafenibu, var attīstīties arī turpmāk norādītās blakusparādības.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- nervu darbības traucējumi, kas var izpausties kā sāpes, jušanas zudums vai tirpšana plaukstās un pēdās;
- galvassāpes;
- reibonis;
- asiņošana dažādās ķermeņa daļās;
- redzes traucējumi;
- sāpes vēderā;
- caureja;
- vemšana;
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- nieze;
- sausa āda;
- matu izkrišana (alopēcija);
- dažāda veida ādas izsitumi;
- ādas virspusējo slāņu sabiezēšana;
- sāpes locītavās (artralģija);
- muskuļu patoloģija;
- muguras sāpes;
- sāpes ekstremitātēs;
- drudzis;
- plaukstu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska), lokalizēts pietūkums;
- nogurums;
- patoloģiskas izmaiņas asins analīžu aknu funkcijas rādītājos;
- patoloģiskas izmaiņas asins analīžu rezultātos attiecībā uz kreatīnkināzes līmeni asinīs, kas liecina par sirds un muskuļu bojājumu.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- noteikta veida ādas audzēji, piemēram, ādas papiloma;
- alerģiska reakcija, kas var izpausties kā sejas pietūkums un apgrūtināta elpošana;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- acs iekaisums (uveīts);
- resnās zarnas iekaisums (kolīts);
- ādas apsārtums, sasprēgāšana vai plaisāšana;
- zemādas tauku slāņa iekaisums, kas izpaužas kā jutīgi mezgliņi ādā;
- ādas izsitumi, kas izpaužas kā krāsu mainījuši ādas laukumi vai virs ādas līmeņa paceltas aknes veida pumpas (aknes veida dermatīts);
- plaukstu un pēdu apsārtums, ādas lobīšanās vai pūšļi (palmāri plantāra eritrodizestēzija jeb plaukstu un pēdu sindroms);
- nieru mazspēja;
- patoloģiskas izmaiņas asins analīžu nieru funkcijas rādītājos (paaugstināts kreatinīna līmenis);
- patoloģiskas izmaiņas asins analīžu aknu funkcijas rādītājos (sārmains fosfatāzes, līmenis asinīs);
- patoloģiskas izmaiņas asins analīžu aizkuņģa dziedzera funkcijas rādītājos (amilāze, lipāze);
- paaugstināta ādas jutība pret sauli.

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- noteikta veida ādas audzēji, piemēram, bazālo šūnu karcinoma;
- sejas muskuļu vājums vai paralīze;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), kas izpaužas ar spēcīgām sāpēm vēderā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Mektovi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Mektovi satur

- Aktīvā viela ir binimetinibs.
Mektovi 15 mg apvalkotā tablete: katra apvalkotā tablete satur 15 mg binimetiniba.
Mektovi 45 mg apvalkotā tablete: katra apvalkotā tablete satur 45 mg binimetiniba.
- Citas sastāvdaļas:
 - tabletes kodols: laktozes monohidrāts, mikrokristāliskā celuloze (E460i), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551), kroskarmelozes nātrija sāls (E468) un magnija stearāts (E470b). Skatīt 2. punktu “Mektovi satur laktozi”;
 - tabletes apvalks:
Mektovi 15 mg apvalkotā tablete: poli(vinilspirts) (E1203), makrogols 3350 (E1521), titāna dioksīds (E171), talks (E533b), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un melnais dzelzs oksīds (E172).
Mektovi 45 mg apvalkotā tablete: poli(vinilspirts) (E1203), makrogols 4000 (E1521), kalcija karbonāts (E170), talks (E533b).

Mektovi ārējais izskats un iepakojums

Mektovi 15 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotā tablete ir dzeltena/tumši dzeltena, abpusēji izliekta ovāla apvalkota tablete bez dalījuma līnijas, ar iespiestu „A” vienā pusē un „15” otrā pusē.

Mektovi 15 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas 84 tablešu iepakojumā (7 blisteri pa 12 tabletēm katrā) vai 168 tablešu iepakojumā (14 blisteri pa 12 tabletēm katrā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Mektovi 45 mg apvalkotās tabletes

Apvalkotā tablete ir balta līdz pelēkbalta, abpusēji izliekta ovāla apvalkota tablete bez dalījuma līnijas, ar iespiestu “45” vienā pusē.

Mektovi 45 mg apvalkotās tabletes ir pieejamas 28 tablešu iepakojumā (2 blisteri pa 14 tabletēm katrā) vai 56 tablešu iepakojumā (4 blisteri pa 14 tabletēm katrā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.