

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mektovi 15 mg filmom obalené tablety

Mektovi 45 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Mektovi 15 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg binimetinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 133,5 mg monohydrátu laktózy.

Mektovi 45 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 45 mg binimetinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 234,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Mektovi 15 mg filmom obalené tablety

Žlté až tmavožlté, bikonvexné, oválne filmom obalené tablety bez deliacej ryhy s dĺžkou približne 12 mm a šírkou 5 mm, s označením „A” na jednej strane a „15” na opačnej strane tablety.

Mektovi 45 mg filmom obalené tablety

Biele až takmer biele, bikonvexné, oválne filmom obalené tablety bez deliacej ryhy s dĺžkou približne 15 mm a šírkou 6 mm, s označením „45” na jednej strane tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Melanóm

Binimetinib v kombinácii s enkorafenibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastázujúcim melanómom s mutáciou V600 génu BRAF.

Nemalobunkový karcinóm pľúc (non-small cell lung carcinoma, NSCLC)

Binimetinib v kombinácii s enkorafenibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600E génu BRAF.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu binimetinibom v kombinácii s enkorafenibom má začať a dohliadať na ňu lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov.

Testovanie na prítomnosť mutácie génu BRAF

Pred začatím užívania binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom sa musí u pacientov potvrdiť mutácia V600E génu BRAF vyhodnotená diagnostickou zdravotníckou pomôckou *in vitro* (IVD)

s označením CE, so zodpovedajúcim účelom určenia. Ak nie je k dispozícii IVD test s označením CE, má sa použiť iný validovaný test.

Účinnosť a bezpečnosť binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom boli stanovené len u pacientov s melanómami vykazujúcimi mutácie V600E a V600K génu BRAF alebo s NSCLC vykazujúcimi mutácie V600E génu BRAF. Binimetinib v kombinácii s enkorafenibom nemajú užívať pacienti s malígnym melanómom s divokým typom génu BRAF alebo s NSCLC s divokým typom génu BRAF.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka binimetinibu je 45 mg (tri 15 mg tablety alebo jedna 45 mg tableta) dvakrát denne v intervale približne 12 hodín, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 90 mg.

Úprava dávkovania

Zvládnutie nežiaducich reakcií môže vyžadovať zníženie dávky, dočasné prerušenie alebo ukončenie liečby (pozri nižšie tabuľku č. 1 a tabuľku č. 2).

U pacientov užívajúcich 45 mg dávku binimetinibu dvakrát denne sa odporúča znížená dávka binimetinibu 30 mg dvakrát denne. Neodporúča sa zníženie dávky na menej ako 30 mg dvakrát denne. Liečba sa má ukončiť, ak pacient netoleruje perorálnu dávku 30 mg dvakrát denne.

Ak je nežiaduca reakcia, v dôsledku ktorej došlo k zníženiu dávky, pod účinnou kontrolou, môže sa zvážiť opätovné zvýšenie dávky na 45 mg dvakrát denne. Opätovné zvýšenie dávky na 45 mg dvakrát denne sa neodporúča v prípade, ak je dôvodom na zníženie dávky dysfunkcia ľavej komory (left ventricular dysfunction, LVD) alebo akékoľvek toxické účinky 4. stupňa.

Odporúčania na úpravu dávkovania v prípade nežiaducich reakcií sú uvedené nižšie a v tabuľke č. 1 a tabuľke č. 2.

Ak sa pri liečbe binimetinibom v kombinácii s enkorafenibom objavia toxické účinky súvisiace s liečbou, je potrebné súbežne znížiť dávku oboch liekov, prerušiť alebo ukončiť ich podávanie. Výnimky, pri ktorých je zníženie dávky potrebné len v prípade enkorafenibu (nežiaduce reakcie primárne súvisiace s enkorafenibom), sú: syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, PPES), uveitída vrátane iritídy a iridocyklitídy a predĺženia intervalu QTc.

Ak sa objaví jeden z týchto toxických účinkov, pozri pokyny pre úpravu dávkovania enkorafenibu v časti 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku (summary of product characteristics, SPC) s obsahom enkorafenibu.

Ak sa podávanie binimetinibu dočasne preruší, dávka enkorafenibu sa má znížiť na 300 mg jedenkrát denne počas obdobia, kedy je podávanie binimetinibu prerušené (pozri tabuľku č. 1 a tabuľku č. 2), pretože samotný enkorafenib nie je v dávke 450 mg dobre tolerovaný. Ak sa podávanie binimetinibu natrvalo ukončí, podávanie enkorafenibu sa má ukončiť.

Ak sa podávanie enkorafenibu dočasne preruší (pozri časť 4.2 v SPC lieku s obsahom enkorafenibu), podávanie binimetinibu sa má prerušiť. Ak sa podávanie enkorafenibu trvale ukončí, potom sa má ukončiť podávanie binimetinibu.

Informácie týkajúce sa dávkovania a odporúčaných úprav dávok enkorafenibu, pozri v časti 4.2 SPC lieku s obsahom enkorafenibu.

Tabuľka č. 1: Odporúčané úpravy dávkovania pre binimetinib (užívaný v kombinácii s enkorafenibom) pri vybraných nežiaducich reakciách

Závažnosť nežiaducej reakcie^a	binimetinib
<i>Kožné reakcie</i>	
2. stupeň	Má sa pokračovať v podávaní binimetinibu. Ak sa vyrážka zhorší alebo sa nezlepší do 2 týždňov liečby, binimetinib sa má vysadiť až do zlepšenia na 0. až 1. stupeň, a potom sa má znovu začať s podávaním rovnakej dávky, ak sa vyskytne prvýkrát alebo znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky, ak dôjde k recidíve 2. stupňa.
3. stupeň	Ak sa vyskytne prvýkrát, binimetinib sa má vysadiť až do jej zlepšenia na 0. alebo 1. stupeň a znovu sa má začať s podávaním rovnakej dávky. Ak dôjde k recidíve nežiaduceho účinku 3. stupňa, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky.
4. stupeň	Podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
<i>Poruchy zraku</i>	
Symptomatické odlúčenie pigmentového epitelu sietnice (retinal pigment epithelial detachments, RPED) (2. alebo 3. stupeň)	Binimetinib sa má vysadiť až na obdobie 2 týždňov a opakovať oftalmologické sledovanie vrátane zhodnotenia ostrosti zraku - Ak dôjde k zlepšeniu na 0. alebo 1. stupeň, znovu sa má začať s podávaním rovnakej dávky binimetinibu. - Ak dôjde k zlepšeniu na 2. stupeň, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky binimetinibu. - Ak nedôjde k zlepšeniu na 2. stupeň, podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
Symptomatické RPED (4. stupeň) spojené so zníženou ostrosťou zraku (4. stupeň)	Podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
Oklúzia retinálnej žily (retinal vein occlusion, RVO)	Podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
<i>Poruchy funkcie srdca</i>	
Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) na 2. stupeň alebo asymptomatické, absolútne zníženie LVEF väčšie ako 10 % z východiskovej hodnoty, čo je spodná hranica referenčného rozmedzia (lower limit of normal, LLN)	LVEF sa má hodnotiť každé 2 týždne. - Ak je asymptomatické: Binimetinib sa má vysadiť až na obdobie 4 týždňov. Znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky binimetinibu, ak sa počas 4 týždňov vyskytnú všetky nasledujúce skutočnosti: - hodnota LVEF sa rovná alebo je vyššia ako LLN - absolútne zníženie z východiskovej hladiny je 10 % alebo menej. - Ak sa LVEF do 4 týždňov neupraví, podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
Zníženie LVEF na 3. alebo 4. stupeň alebo symptomatická dysfunkcia ľavej komory	Podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť. LVEF sa má hodnotiť každé 2 týždne až do zlepšenia.
<i>Rabdomyolýza/zvýšenie hladín kreatínfosfokinázy (creatine phosphokinase, CK)</i>	
3. stupeň (CK > 5 - 10x horná hranica referenčného rozmedzia (upper limit of normal, ULN)) asymptomatický	Má sa pokračovať v podávaní dávky binimetinibu a zabezpečiť dostatočná hydratácia pacienta.

Závažnosť nežiaducej reakcie^a	binimetinib
4. stupeň (CK 10x ULN) asymptomatický	Binimetinib sa má vysadiť, až kým nedôjde k úprave na 0. alebo 1. stupeň. Má sa zabezpečiť dostatočná hydratácia pacienta.
3. stupeň alebo 4. stupeň (CK > 5x ULN) so svalovými príznakmi alebo poruchou funkcie obličiek	Binimetinib sa má vysadiť, až kým nedôjde k úprave na 0. alebo 1. stupeň. - Ak dôjde k úprave počas obdobia 4 týždňov, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky binimetinibu, alebo - podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
<i>Venózna tromboembólia (venous thromboembolism, VTE)</i>	
Nekomplikovaná hlboká žilová trombóza (deep vein thrombosis, DVT) alebo pľúcna embólia (pulmonary embolism, PE) ≤ 3. stupeň	Binimetinib sa má vysadiť. - Ak dôjde k zlepšeniu na 0. alebo 1. stupeň, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky binimetinibu, alebo - ak nedôjde k zlepšeniu, podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
PE 4. stupňa	Podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
<i>Abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene</i>	
2. stupeň aspartátaminotransferáza (AST) alebo alanínaminotransferáza (ALT) > 3x - ≤ 5x hornej hranice referenčného rozmedzia (ULN)	Má sa pokračovať v podávaní binimetinibu. Ak nedôjde k zlepšeniu do 2 týždňov, binimetinib sa má vysadiť až do zlepšenia na 0. alebo 1. stupeň alebo na východiskové hladiny, a potom sa má znovu začať s podávaním rovnakej dávky.
Prvý výskyt 3. stupňa (AST alebo ALT > 5 x ULN a bilirubín v krvi > 2x ULN)	Binimetinib sa má vysadiť až na obdobie 4 týždňov. - Ak dôjde k zlepšeniu na 0. alebo 1. stupeň alebo na východiskové hladiny, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky binimetinibu, alebo - ak nedôjde k zlepšeniu, podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
Prvý výskyt 4. stupňa (AST alebo ALT > 20 ULN)	Binimetinib sa má vysadiť až na obdobie 4 týždňov. - Ak dôjde k zlepšeniu na 0. alebo 1. stupeň alebo na východiskové hladiny, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky binimetinibu, alebo - ak nedôjde k zlepšeniu, podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
Recidíva 3. stupňa (AST alebo ALT > 5x ULN a bilirubín v krvi > 2x ULN)	Alebo podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
Recidíva 4. stupňa (AST alebo ALT > 20 ULN)	Má sa zvážiť trvalé ukončenie podávania binimetinibu.
	Podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
<i>Intersticiálne ochorenie pľúc (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitída</i>	
2. stupeň	Binimetinib sa má vysadiť až na obdobie 4 týždňov. - Ak dôjde k zlepšeniu na 0. alebo 1. stupeň, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky, alebo - ak nedôjde k zlepšeniu do 4 týždňov, podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
3. stupeň alebo 4. stupeň	Podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.

^a Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich účinkov Národného onkologického inštitútu, verzia 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)

Tabuľka č. 2: Odporúčané úpravy dávkovania pre binimetinib (užívaný v kombinácii s enkorafenibom) pri iných nežiaducich reakciách

Závažnosť nežiaducej reakcie	binimetinib
• Recidíva alebo nežiaduce reakcie 2. stupňa, ktoré pacient netoleruje • Prvý výskyt nežiaducich reakcií 3. stupňa	Binimetinib sa má vysadiť až na obdobie 4 týždňov. • Ak dôjde k zlepšeniu na 0. alebo 1. stupeň alebo na východiskové hladiny, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky binimetinibu, alebo • ak nedôjde k zlepšeniu, podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
• Prvý výskyt nežiaducej reakcie 4. stupňa	Binimetinib sa má vysadiť až na obdobie 4 týždňov. • Ak dôjde k zlepšeniu na 0. alebo 1. stupeň alebo na východiskové hladiny, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky binimetinibu, alebo • ak nedôjde k zlepšeniu, podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť. Alebo podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.
• Recidíva nežiaducej reakcie 3. stupňa	Má sa zvážiť trvalé ukončenie podávania binimetinibu.
• Recidíva nežiaducej reakcie 4. stupňa	Podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť.

Dĺžka trvania liečby

Liečba má pokračovať dovtedy, kým je pre pacienta prínosom alebo kým sa neobjavia neprijateľné toxické účinky.

Vynechanie dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky binimetinibu, pacient nemá užiť vynechanú dávku, ak do užitia ďalšej naplánovanej dávky zostáva menej ako 6 hodín.

Vracanie

Ak dôjde po podaní binimetinibu k vracaniu, pacient nemá užívať dodatočnú dávku, ale má užiť ďalšiu dávku v naplánovanom čase.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Keďže sa enkorafenib u pacientov so stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) neodporúča, podávanie binimetinibu sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.2 v SPC lieku s obsahom enkorafenibu).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť binimetinibu u detí a dospelých neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Mektovi je určený na perorálne použitie.

Tablety sa majú prehltnúť vcelku a zapíť vodou. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

U pacientov, ktorí nie sú schopní prehltáť, sa môžu tablety Mektovi 15 mg rozpustiť v malom pohári (približne 10 ml) vody, pomarančového alebo jablkového džúsu a ihneď užiť. Pohár sa má vypláchnuť s približne 10 ml vody, pomarančového alebo jablkového džúsu a obsah sa má okamžite vypíť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Binimetinib sa má podávať v kombinácii s enkorafenibom. Ďalšie informácie o upozorneniach a opatreniach týkajúcich sa liečby enkorafenibom, pozri v časti 4.4 SPC lieku s obsahom enkorafenibu.

Binimetinib v kombinácii s enkorafenibom u pacientov s progresiou po liečbe inhibítorom BRAF

K dispozícii sú len obmedzené údaje o použití kombinácie binimetinibu s enkorafenibom u pacientov, u ktorých došlo k progresii po predchádzajúcej liečbe inhibítorom BRAF podávanej na liečbu neresekovateľného alebo metastázujúceho melanómu s mutáciou V600 génu BRAF. Tieto údaje preukazujú, že účinnosť kombinácie bude u týchto pacientov nižšia.

Binimetinib v kombinácii s enkorafenibom u pacientov s metastázami v mozgu

K dispozícii sú len obmedzené údaje týkajúce sa účinnosti kombinácie binimetinibu a enkorafenibu u pacientov s melanómom s mutáciou V600 génu BRAF alebo s NSCLC s mutáciou V600E génu BRAF, ktorý metastázoval do mozgu (pozri časť 5.1).

Dysfunkcia ľavej komory (LVD)

Pri užívaní binimetinibu sa môže objaviť dysfunkcia ľavej komory definovaná ako symptomatické alebo asymptomatické zníženie ejekčnej frakcie.

Odporúča sa, aby sa ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF) posúdila pomocou echokardiogramu alebo rádionuklidovej ventrikulografie (multi-gated acquisition scan, MUGA scan) pred začatím podávania binimetinibu, 1 mesiac po začatí podávania a následne v priebehu liečby približne v 3-mesačných intervaloch alebo častejšie podľa klinickej indikácie. Výskyt zníženia LVEF sa dá zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri časť 4.2).

Bezpečnosť binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom nebola stanovená u pacientov s východiskovou hodnotou LVEF, ktorá je buď nižšia ako 50 % alebo nižšia ako bežná spodná hranica referenčného rozmedzia. Preto sa má binimetinib u týchto pacientov užívať s opatrnosťou a v prípade akejkoľvek symptomatickej dysfunkcie ľavej komory, 3. - 4. stupňa LVEF alebo absolútneho zníženia LVEF z východiskovej hodnoty o ≥ 10 %, sa má podávanie binimetinibu ukončiť a LVEF sa má posúdiť každé 2 týždne, kým sa hodnoty neupraví.

Krvácanie

Pri užívaní binimetinibu sa môže objaviť krvácanie vrátane závažných hemoragických udalostí (pozri časť 4.8). Riziko krvácania sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní antikoagulancií a antiagregancií. Výskyt hemoragických udalostí ≥ 3 . stupňa sa dá zvládnuť prerušením dávkovania, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri tabuľku č. 2 v časti 4.2), podľa klinickej indikácie.

Toxické účinky na zrak

Pri podávaní binimetinibu sa môžu objaviť toxické účinky na zrak vrátane RPED a RVO. Uveitída vrátane iridocyklitídy a iritídy bola hlásená u pacientov liečených binimetinibom v kombinácii s enkorafenibom (pozri časť 4.8).

Podávanie binimetinibu sa neodporúča u pacientov s výskytom RVO v anamnéze. Bezpečnosť binimetinibu nebola stanovená u pacientov s predispozičnými faktormi pre vznik RVO vrátane nekontrolovaného glaukómu, očnej hypertenzie, nekontrolovaného diabetes mellitus alebo syndrómu hyperviskozity alebo hyperkoagulability v anamnéze. Preto je potrebná opatrnosť pri užívaní binimetinibu u týchto pacientov.

Pri každej kontrole je potrebné u pacientov zhodnotiť výskyt príznakov novovzniknutých porúch zraku alebo zhoršenie porúch zraku. Ak sa identifikujú novovzniknuté poruchy zraku alebo zhoršenie porúch zraku vrátane zníženého centrálného videnia, rozmazaného videnia alebo straty zraku, odporúča sa okamžité oftalmologické vyšetrenie.

Výskyt symptomatického RPED sa dá zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri tabuľku č. 1 v časti 4.2).

Pri výskyte RVO sa má podávanie binimetinibu natrvalo ukončiť (pozri tabuľku č. 1 v časti 4.2).

Ak sa u pacienta počas liečby objaví uveitída, pozri pokyny v časti 4.2 SPC lieku s obsahom enkorafenibu.

Zvýšenie hladiny CK a rabdomyolýza

U pacientov liečených binimetinibom boli pozorované asymptomatické zvýšenia hladiny CK (pozri časť 4.8) a menej často bola hlásená rabdomyolýza. Osobitná pozornosť sa má venovať pacientom s neuromuskulárnymi ochoreniami spojenými so zvýšením hladín CK a rabdomyolýzou.

Hladiny CK a kreatinínu sa majú sledovať každý mesiac počas prvých 6 mesiacov liečby a podľa klinickej indikácie. Pacientom je potrebné odporučiť, aby počas liečby dbali na dostatočný príjem tekutín. V závislosti od závažnosti príznakov, stupňa zvýšenia hladiny CK alebo kreatinínu, môže byť potrebné zníženie dávky, prerušenie liečby alebo trvalé ukončenie liečby binimetinibom (pozri tabuľku č. 1 v časti 4.2).

Hypertenzia

V súvislosti s užívaním binimetinibu sa môže objaviť hypertenzia alebo zhoršenie existujúcej hypertenzie. Krvný tlak sa má odmerať na začiatku liečby a kontrolovať počas liečby, pričom hypertenzia sa má náležitou štandardnou liečbou udržiavať pod kontrolou. V prípade závažnej hypertenzie sa odporúča dočasné prerušenie podávania binimetinibu, pokiaľ sa hypertenziu nepodari zvládnuť (pozri tabuľku č. 2 v časti 4.2).

Venózna tromboembólia (VTE)

V súvislosti s užívaním binimetinibu sa môže objaviť VTE (pozri časť 4.8). Binimetinib sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s rizikom vzniku VTE alebo s VTE v anamnéze.

Ak sa u pacienta počas liečby objaví VTE alebo pľúcna embólia, dá sa zvládnuť prerušením dávkovania, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri tabuľku č. 1 v časti 4.2).

Pneumonitída/intersticiálne ochorenie pľúc

V súvislosti s užívaním binimetinibu sa môže objaviť pneumonitída/ILD. Liečba binimetinibom sa má vysadiť u pacientov s podozrením na výskyt pneumonitídy aleboILD, vrátane pacientov, ktorí majú novovzniknuté alebo zhoršujúce sa pľúcne príznaky alebo nálezy, ako je kašeľ, dyspnoe, hypoxia, retikulárny zákal alebo pľúcne infiltráty (pozri tabuľku č. 1 v časti 4.2). Podávanie binimetinibu sa má natrvalo ukončiť u pacientov s diagnostikovanou pneumonitídou aleboILD súvisiacou s liečbou.

Nové primárne malignity

U pacientov liečených inhibítormi BRAF boli pozorované nové primárne malignity, kožné malignity a malignity v inej ako kožnej oblasti, ktoré sa môžu objaviť pri podávaní binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom (pozri časť 4.8).

Kožné malignity

U pacientov liečených binimetinibom v kombinácii s enkorafenibom bol pozorovaný výskyt kožných malignít, ako je skvamocelulárny karcinóm kože (cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC) vrátane keratoakantómu.

Dermatologické vyšetrenia sa majú vykonať pred začatím liečby binimetinibom v kombinácii s enkorafenibom, každé 2 mesiace v priebehu liečby a počas obdobia 6 mesiacov po ukončení podávania kombinácie liečiv. Podozrivé kožné lézie sa majú riešiť dermatologickým odstránením a dermatopatologicky vyšetriť. Pacientov je potrebné poučiť, aby okamžite informovali svojich lekárov, ak sa objavia nové kožné lézie. Liečba enkorafenibom a binimetinibom má pokračovať bez akejkolvek úpravy dávky.

Malignity v inej ako kožnej oblasti

Na základe mechanizmu účinku môže enkorafenib podporovať vznik malignít spojených s aktiváciou RAS prostredníctvom mutácie alebo iných mechanizmov. Pacienti užívajúci binimetinib v kombinácii s enkorafenibom sa majú podrobiť vyšetreniu hlavy a krku, CT vyšetreniu hrudníka/brucha, vyšetreniu v análnej a panvovej oblasti (u žien) a vyšetreniu kompletného krvného obrazu pred začatím, počas a na konci liečby, podľa klinického posúdenia.

Ak sa u pacientov objavia malignity v inej ako kožnej oblasti s pozitívnou mutáciou RAS, má sa zvážiť trvalé ukončenie liečby binimetinibom a enkorafenibom. Starostlivo sa majú zvážiť prínosy a riziká pred podaním binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom pacientom s predchádzajúcim alebo súčasným nádorom spojeným s mutáciou RAS.

Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS)

Výskyt TLS, ktorý môže byť smrteľný, bol spojený s užívaním binimetinibu spolu s enkorafenibom (pozri časť 4.8). Rizikové faktory pre TLS zahŕňajú vysokú nádorovú záťaž, už existujúcu chronickú renálnu insuficienciu, oligúriu, dehydratáciu, hypotenziu a kyslý moč. Títo pacienti majú byť starostlivo sledovaní a promptne liečení podľa klinickej indikácie a má sa zvážiť profylaktická hydratácia.

Abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene

Pri podávaní binimetinibu sa pozorovali abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene vrátane zvýšených hladín AST a ALT (pozri časť 4.8). Pred začatím podávania binimetinibu a enkorafenibu sa majú skontrolovať hodnoty laboratórnych vyšetrení pečene a majú sa sledovať najmenej každý mesiac počas prvých 6 mesiacov liečby, a následne podľa klinickej indikácie. Abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene sa dajú zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri tabuľku č. 1 v časti 4.2).

Poruchy funkcie pečene

Primárnou cestou eliminácie binimetinibu je prevažne glukuronidácia ako súčasť jeho metabolizmu v pečeni (pozri časť 5.2). Keďže sa enkorafenib u pacientov so stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) a závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) neodporúča, podávanie binimetinibu sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2).

Intolerancia laktózy

Mektovi obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liečiv na binimetinib

Binimetinib je primárne metabolizovaný glukuronidáciou prostredníctvom enzýmu UGT1A1. Klinický význam liekových interakcií sprostredkovaných UGT1A1 je nepravdepodobný (pozri časť 5.2). Keďže sa neuskutočnila oficiálna klinická štúdia, ktorá by túto skutočnosť overila, induktory (ako je rifampicín a fenobarbital) a inhibítory UGT1A1 (ako je indinavir, atazanavir, sorafenib) sa majú súbežne podávať s opatnosťou.

Hoci je enkorafenib relatívne silný reverzibilný inhibítor UGT1A1, klinicky sa nepozorovali žiadne rozdiely v expozícii pri súbežnom užívaní binimetinibu s enkorafenibom (pozri časť 5.2).

Induktory enzýmov CYP1A2 (ako je karbamazepín a rifampicín) a induktory transportného P-glykoproteínu (ako je *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný) alebo fenytoín) môžu znížiť expozíciu binimetinibu, ktorá môže viesť k zníženiu účinnosti.

Účinky binimetinibu na iné liečivá

Binimetinib je potenciálny induktor CYP1A2 a pri užívaní s citlivými substrátmi (ako je duloxetín alebo teofylín) sa má postupovať s opatnosťou.

Binimetinib je slabý inhibítor OAT3 a pri užívaní s citlivými substrátmi (ako je pravastatín alebo ciprofloxacín) sa má postupovať s opatnosťou.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby binimetinibom a minimálne počas 1 mesiaca po podaní poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní binimetinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Binimetinib sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Ak sa binimetinib užíva počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas užívania binimetinibu, pacientku je potrebné informovať o potenciálnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa binimetinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu liekom Mektovi, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch binimetinibu na fertilitu u ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Binimetinib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas klinických štúdií sa u niektorých pacientov liečených binimetinibom hlásili poruchy zraku. Pacientov je potrebné poučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa u nich objavia poruchy zraku alebo akékoľvek iné nežiaduce reakcie, ktoré môžu ovplyvniť ich schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť binimetinibu (45 mg perorálne dvakrát denne) v kombinácii s enkorafenibom (450 mg perorálne jedenkrát denne) sa hodnotila v integrovanej populácii pre analýzu bezpečnosti (integrated safety population, ISP) pozostávajúcej z 372 pacientov vrátane pacientov s neresekovateľným alebo metastázujúcim melanómom s mutáciou V600 génu BRAF a pacientov s pokročilým NSCLC s mutáciou V600E génu BRAF (ďalej sa uvádza ako ISP Combo 450). V ISP Combo 450 dostávalo 274 pacientov kombináciu liečiv na liečbu neresekovateľného alebo metastázujúceho melanómu s mutáciou V600 génu BRAF (v dvoch štúdiách fázy II (CMEK162X2110 a CLG818X2109) a v jednej štúdii fázy III (1. časť štúdie CMEK162B2301)) a 98 pacientov dostávalo kombináciu liečiv na liečbu pokročilého NSCLC s mutáciou V600E génu BRAF (v jednej nerandomizovanej štúdii fázy II (ARRAY-818-202)) (pozri časť 5.1).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami ($\geq 25\%$), ktoré sa vyskytli u pacientov liečených binimetinibom podávaným súbežne s enkorafenibom boli únava, nauzea, hnačka, vracanie, bolesť brucha, myopatia/porucha svalov a artralgia.

Bezpečnosť enkorafenibu (perorálna dávka 300 mg jedenkrát denne) v kombinácii s binimetinibom (perorálna dávka 45 mg dvakrát denne) sa hodnotila u 257 pacientov s neresekovateľným alebo metastázujúcim melanómom s mutáciou V600 génu BRAF (ďalej sa uvádza ako populácia Combo 300) na základe štúdie fázy III (2. časť štúdie CMEK162B2301). Najčastejšími nežiaducimi reakciami ($\geq 25\%$), ktoré sa objavili u pacientov liečených 300 mg enkorafenibu podávaným s binimetinibom, boli únava, nauzea a hnačka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA a nasledujúcej konvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 3: Nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u pacientov užívajúcich odporúčané dávky binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom (n = 372)

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia (všetky stupne)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov	skvamocelulárny karcinóm kože ^a	časté
	kožný papilóm*	časté
	bazocelulárny karcinóm*	menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia	veľmi časté
Poruchy imunitného systému	precitlivenosť ^b	časté
Poruchy metabolizmu a výživy	syndróm z rozpadu nádoru	neznáme
Poruchy nervového systému	periférna neuropatia*	veľmi časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia (všetky stupne)
	závraty*	veľmi časté
	bolesť hlavy*	veľmi časté
	dysgeuzia	časté
	faciálna paréza ^c	menej časté
Poruchy oka	poruchy zraku*	veľmi časté
	RPED*	veľmi časté
	uveitída*	časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	dysfunkcia ľavej komory ^d	časté
Poruchy ciev	krvácanie ^e	veľmi časté
	hypertenzia*	veľmi časté
	venózný tromboembolizmus ^f	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha*	veľmi časté
	hnačka*	veľmi časté
	vracanie*	veľmi časté
	nauzea	veľmi časté
	zápcha	veľmi časté
	kolitída ^g	časté
	pankreatitída*	menej časté
	hyperkeratóza*	veľmi časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka*	veľmi časté
	suchá pokožka*	veľmi časté
	pruritus*	veľmi časté
	alopécia*	veľmi časté
	fotosenzitivita*	časté
	akneiformná dermatitída*	časté
	syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (PPES)	časté
	erytém*	časté
	panikulitída*	časté
	artralgia*	veľmi časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myopatia/porucha svalov ^h	veľmi časté
	bolesť chrbta*	veľmi časté
	bolesť v končatinách	veľmi časté
	rabdomyolýza	menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	zlyhanie obličiek*	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia*	veľmi časté
	periférny edém ⁱ	veľmi časté
	únava*	veľmi časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie krvnej hladiny kreatínfosfokinázy	veľmi časté
	zvýšenie hladiny transaminázy*	veľmi časté
	zvýšenie hladiny gamaglutamyl-transferázy*	veľmi časté
	zvýšenie krvnej hladiny kreatinínu*	časté
	zvýšenie krvnej hladiny alkalickkej fosfatázy	časté
	zvýšenie hladiny amylázy	časté
	zvýšenie hladiny lipázy	časté

*zložené výrazy, ktoré zahŕňajú viac ako jeden preferovaný termín

- ^a zahŕňa keratoakantóm, skvamocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm kože
- ^b zahŕňa, ale netýka sa len angioedému, precitlivenosti na liečivo, precitlivenosti, hypersenzitívnej vaskulitídy a urtikárie
- ^c zahŕňa ochorenie faciálneho nervu, faciálnu paralýzu, faciálnu parézu, Bellovu obrnu
- ^d zahŕňa dysfunkciu ľavej komory, zníženie ejekčnej frakcie, zlyhanie srdca a abnormálne hodnoty ejekčnej frakcie
- ^e zahŕňa krvácanie na rôznych miestach, ale netýka sa len krvácania do mozgu, intrakraniálneho krvácania, vaginálneho krvácania, silného menštruačného krvácania, intermenštruačného krvácania, hematochézie, hemoptýzy, hemotoraxu, gastrointestinálneho krvácania a hematúrie
- ^f zahŕňa, ale netýka sa len pľúcnej embólie, hlbokkej žilovej trombózy, embólie, tromboflebitídy, povrchovej tromboflebitídy, trombózy, flebitídy, syndrómu hornej dutej žily, trombózy mezenterickej žily a trombózy dutej žily
- ^g zahŕňa kolitídu, ulceróznou kolitídu, enterokolitídu a proktitídu
- ^h zahŕňa myalgiu, svalovú slabosť, kŕč svalstva, svalové zranenie, myopatiu a myozitídu
- ⁱ zahŕňa, ale netýka sa len zadržiavania tekutín, periférneho edému, lokalizovaného edému, generalizovaného edému a opuchu

Pri užívaní 300 mg dávky enkorafenibu jedenkrát denne v kombinácii so 45 mg binimetinibu dvakrát denne (Combo 300) v 2. časti štúdie CMEK162B2301 bola kategória frekvencie nasledujúcich nežiaducich účinkov nižšia v porovnaní so združenou populáciou Combo 450: anémia, periférna neuropatia, krvácanie, hypertenzia, pruritus (časté) a kolitída, zvýšená hladina amylázy a lipázy (menej časté).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Kožné malignity

Výskyt cuSCC bol hlásený pri užívaní binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom (pozri časť 4.8 v SPC lieku s obsahom enkorafenibu).

Poruchy zraku

V ISP Combo 450 sa hlásilo RPED u 22,3 % (83/372) pacientov. 1. stupeň RPED (asymptomatický) bol u 15,6 % (58/372) pacientov, 2. stupeň u 5,1 % (19/372) pacientov a 3. stupeň u 1,6 % (6/372) pacientov. Väčšina z týchto udalostí sa hlásila ako retinopatia, odlúčenie sietnice, subretinálna tekutina, makulárny edém a centrálna serózna chorioretinopatia a viedli ku prerušeniu podávania alebo úprave dávky u 3,8 % (14/372) pacientov. Medián času do prvého výskytu RPED (všetkých stupňov) bol 1,4 mesiaca (v rozmedzí 0,0 až 17,5 mesiaca).

Poruchy zraku, vrátane rozmazaného videnia a zníženej ostrosti zraku, sa objavili u 23,1 % (86/372) pacientov. Poruchy zraku boli zvyčajne reverzibilné.

Uveitída sa tiež hlásila pri užívaní binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom (pozri časť 4.8 v SPC lieku s obsahom enkorafenibu).

V 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 sa výskyt RPED pozoroval u 12,5 % (32/257) pacientov, u 0,4 % (1/257) pacientov bol 4. stupňa.

Dysfunkcia ľavej komory

V ISP Combo 450 sa LVD hlásila u 9,4 % (35/372) pacientov. Udalo 3. stupňa sa objavili u 1,3 % (5/372) pacientov. LVD viedla k ukončeniu liečby u 0,8 % (3/372) pacientov a prerušeniu dávkovania u 6,2 % (23/372) pacientov.

Medián času do prvého výskytu LVD (akýkoľvek stupeň) bol 5,2 mesiaca (v rozmedzí 0,0 až 25,7 mesiaca) u pacientov, ktorí mali hodnotu LVEF pod 50 %. Priemerná hodnota LVEF sa v ISP Combo 450 znížila o 5,3 %, z priemeru 63,3 % na začiatku liečby na 58,0 %. Po znížení dávky alebo prerušení liečby bola LVD zvyčajne reverzibilná.

Krvácanie

V ISP Combo 450 sa pozorovali hemoragické udalosti u 16,7 % (62/372) pacientov. Väčšina z týchto udalostí bola 1. alebo 2. stupňa u 13,2 % (49/372) pacientov a 3,5 % (13/372) malo udalosti $\geq$ 3. stupňa. U niekoľkých pacientov bolo potrebné prerušenie dávkovania alebo zníženie dávky (2,4 %

alebo 9/372). Hemoragické udalosti viedli k ukončeniu liečby u 0,8 % (3/372) pacientov. Najčastejšími hemoragickými udalosťami boli hematúria u 2,7 % (10/372) pacientov, hematochézia u 2,7 % (10/372) a rektálna hemorágia u 2,2 % (8/372) pacientov. U jedného pacienta sa objavil fatálny prípad krvácania zo žalúdočných vredov s multiorgánovým zlyhaním ako súbežne sa vyskytujúcou príčinou smrti. Krvácanie do mozgu/intrakraniálne krvácanie sa objavilo u 1,6 % (6/372) pacientov s fatálnymi následkami u 4 pacientov.

V 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 sa hemoragické udalosti pozorovali u 6,6 % (17/257) pacientov a 1,6 % (4/257) pacientov malo udalosti 3. - 4. stupňa.

Hypertenzia

Novovzniknuté prípady zvýšeného krvného tlaku alebo zhoršenie existujúcej hypertenzie bolo hlásené u 11,0 % (41/372) pacientov liečených v ISP Combo 450. Hypertenzia hlásená ako nežiaduci účinok 3. stupňa sa objavila u 5,1 % (19/372) pacientov a zahŕňala hypertenzívnu krízu (0,3 % (1/372)). Hypertenzia viedla k prerušeniu dávkovania alebo úprave dávky u 2,2 % (8/372) pacientov. Hypertenzívne nežiaduce účinky si vyžadovali dodatočnú liečbu u 7,5 % (28/372) pacientov.

Venózna tromboembólia (VTE)

V ISP Combo 450 sa VTE objavila u 4,8 % (18/372) pacientov vrátane 1,9 % (7/372) pacientov, u ktorých sa objavila pľúcna embólia. VTE 1. alebo 2. stupňa sa hlásila u 4,0 % (15/372) pacientov a 3. alebo 4. stupňa u 0,8 % (3/372) pacientov. VTE viedla k prerušeniu dávkovania alebo úprave dávky u 1,1 % (4/372) pacientov a k nasadeniu dodatočnej liečby u 4,6 % (17/372) pacientov.

Pankreatitída

Pri užívaní binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom bola hlásená pankreatitída (pozri časť 4.8 v SPC lieku s obsahom enkorafenibu).

Dermatologické reakcie

Pri podávaní binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom sa môžu vyskytnúť dermatologické reakcie.

Vyrážka

V ISP Combo 450 sa vyskytla vyrážka u 20,4 % (76/372) pacientov. Väčšina udalostí bola mierna, 3. alebo 4. stupeň sa hlásil u 1,1 % (4/372) pacientov. Vyrážka viedla k ukončeniu liečby u 0,8 % (3/372) pacientov a k prerušeniu alebo úprave dávkovania u 2,4 % (9/372) pacientov.

Akneiformná dermatitída

V ISP Combo 450 sa akneiformná dermatitída vyskytla u 4,0 % (15/372) pacientov. Akneiformná dermatitída 1. alebo 2. stupňa sa hlásila u 3,8 % (14/372) pacientov a 3. stupňa u 0,3 % (1/372) pacientov. Žiadna udalosť nevedla k prerušeniu liečby. Úprava dávky sa hlásila u 0,5 % (2/372) pacientov.

Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (PPES)

Pri užívaní binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom bol hlásený PPES (pozri časť 4.8 v SPC lieku s obsahom enkorafenibu).

Fotosenzitivita

V ISP Combo 450 sa fotosenzitivita vyskytla u 4,3 % (16/372) pacientov. Väčšina udalostí bola 1. - 2. stupňa, pričom 3. stupeň sa hlásil u 0,3 % (1/372) pacientov a žiadna udalosť nevedla k ukončeniu liečby. Prerušenie alebo úprava dávkovania sa hlásili u 0,3 % (1/372) pacientov.

Faciálna paréza

Pri užívaní binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom bola hlásená faciálna paréza (pozri časť 4.8 v SPC lieku s obsahom enkorafenibu).

Zvýšenie hladiny CK/rabdomyolýza

V ISP Combo 450 bolo zaznamenané prevažne mierne asymptomatické zvýšenie hladiny CK v krvi u 23,9 % (89/372) pacientov. Výskyt nežiaducich reakcií 3. alebo 4. stupňa bol 5,1 % (19/372). Medián času do prvého výskytu bol 2,8 mesiaca (v rozmedzí 0,5 až 26 mesiacov).

Rabdomyolýza bola hlásená u 0,3 % (1/372) pacientov liečených enkorafenibom v kombinácii s binimetinibom. U tohto pacienta sa rabdomyolýza pozorovala súbežne so symptomatickým zvýšením hladiny CK na 4. stupeň.

Porucha funkcie obličiek

Pri užívaní binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom bolo hlásené zvýšenie krvnej hladiny kreatinínu a zlyhanie obličiek (pozri časť 4.8 v SPC lieku s obsahom enkorafenibu).

Abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene

Výskyt abnormálnych výsledkov laboratórnych vyšetrení pečene hlásených v ISP Combo 450 je uvedený nižšie:

- Zvýšenie hladín transamináz: 16,4 % (61/372) celkovo, z toho 3. stupeň: 6,5 % (24/372)
- Zvýšenie hladín GGT: 11,3 % (42/372) celkovo, z toho 3. - 4. stupeň: 6,7 % (25/372)

Výskyt abnormálnych výsledkov laboratórnych vyšetrení pečene v 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 je uvedený nižšie:

- Zvýšenie hladín transamináz: 13,2 % (34/257) celkovo, z toho 3. - 4. stupeň: 5,4 % (14/257)
- Zvýšenie hladín GGT: 14,0 % (36/257) celkovo, z toho 3. - 4. stupeň: 4,7 % (12/257)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

V ISP Combo 450 bola hnačka pozorovaná u 41,7 % (155/372) pacientov a bola 3. - 4. stupňa u 3,8 % (14/372) pacientov. Hnačka viedla k ukončeniu liečby u 0,8 % pacientov a k prerušeniu alebo úprave dávkovania u 8,1 % pacientov.

Zápcha sa vyskytla u 24,7 % (92/372) pacientov a bola 1. alebo 2. stupňa. Bolesť brucha bola hlásená u 28,5 % (106/372) pacientov a u 2,2 % (8/372) pacientov bola 3. stupňa. Nauzea sa vyskytla u 46,0 % (171/372) s 3. stupňom u 3,0 % (11/372) pacientov. Vracanie sa vyskytlo u 31,2 % (116/372) pacientov, pričom 3. stupeň bol zaznamenaný u 1,9 % (7/372) pacientov.

V 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 bola nauzea pozorovaná u 27,2 % (70/257) pacientov a bola 3. stupňa u 1,6 % (4/257) pacientov. Vracanie sa vyskytlo u 15,2 % (39/257) pacientov, pričom 3. stupeň sa hlásil u 0,4 % (1/257) pacientov. Hnačka sa vyskytla u 28,4 % (73/257) pacientov, pričom 3. stupeň sa hlásil u 1,6 % (4/257) pacientov.

Poruchy gastrointestinálneho traktu boli zvládnuté pomocou zvyčajnej štandardnej liečby.

Anémia

V ISP Combo 450 bola anémia hlásená u 23,1 % (86/372) pacientov, pričom 7,0 % (26/372) pacientov malo anémiu 3. alebo 4. stupňa. U žiadneho pacienta nebola liečba ukončená z dôvodu anémie. Prerušenie alebo úprava dávkovania boli potrebné u 3,2 % (12/372) pacientov.

V 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 bola anémia pozorovaná u 9,7 % (25/257) pacientov, pričom 3. – 4. stupeň bol hlásený u 2,7 % (7/257) pacientov.

Bolesť hlavy

V ISP Combo 450 sa bolesť hlavy vyskytla u 18,8 % (70/372) pacientov vrátane výskytu 3. stupňa u 1,1 % (4/372) pacientov.

V 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 bola bolesť hlavy hlásená u 12,1 % (31/257) pacientov a bola 3. stupňa u 0,4 % (1/257) pacientov.

Únava

V ISP Combo 450 sa únava vyskytla u 48,1 % (179/372) pacientov vrátane výskytu 3. alebo 4. stupňa u 4,3 % (16/372) pacientov.

V 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 bola únava pozorovaná u 33,5 % (86/257) pacientov vrátane výskytu únavy 3. – 4. stupňa u 1,6 % (4/257) pacientov.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U pacientov v ISP liečených Combo 450 (n = 372) malo 230 pacientov (61,8 %) < 65 rokov, 107 pacientov (28,8 %) malo 65 - 74 rokov a 35 pacientov (9,4 %) malo > 75 rokov. Medzi staršími (≥ 65) a mladšími pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti s výnimkou hnačky a pruritu, ktoré sa u starších pacientov hlásili častejšie.

V podskupine pacientov vo veku ≥ 75 rokov sa v porovnaní s pacientmi vo veku < 75 rokov častejšie hlásili nežiaduce reakcie ≥ 3. stupňa (62,9 % oproti 47,5 %), nežiaduce reakcie (všetkých stupňov) vyžadujúce úpravu dávky ktoréhokoľvek skúšaného lieku (60 % oproti 48,1 %) alebo vedúce k prerušeniu liečby (25,7 % oproti 7,4 %). Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie s vyšším výskytom u pacientov vo veku ≥ 75 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 75 rokov patrili únava, nevoľnosť, hnačka, vracanie a anémia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Najvyššia perorálna dávka binimetinibu, ktorá sa v klinických štúdiách hodnotila ako monoterapia, bola 80 mg podaných dvakrát denne a súvisela s výskytom očných (chorioretinopatia) a kožných toxických účinkov (akneiformná dermatitída).

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania. Ak dôjde k predávkovaniu, pacienti sa má v prípade potreby poskytnúť podporná liečba s náležitým sledovaním.

Je pravdepodobné, že hemodialýza bude v liečbe predávkovania binimetinibom neúčinná, pretože binimetinib sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EE03

Mechanizmus účinku

Binimetinib je ATP-nekompetitívny, reverzibilný inhibítor, ktorý blokuje kinázovú aktivitu mitogénom aktivovanej kinázy 1 regulovanej extracelulárnym signálom (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1, MEK1) a MEK2. V bezbunkovom systéme binimetinib inhibuje MEK1 a MEK2 s hodnotou polovičnej maximálnej inhibičnej koncentrácie (inhibitory concentration, IC₅₀) v rozmedzí 12 – 46 nM. Bielkoviny MEK sú tzv. upstreamové regulátory v dráhe kinázy spojennej s extracelulárnym signálom (extracellular signal-related kinase, ERK), ktorá podporuje proliferáciu buniek. V melanóme alebo iných karcinómoch je táto dráha často aktivovaná prostredníctvom zmutovaných foriem BRAF, ktoré aktivujú MEK. Binimetinib inhibuje aktiváciu MEK prostredníctvom BRAF a inhibuje aktivitu kinázy MEK. Binimetinib inhibuje rast

melanómových bunkových línií s mutáciou V600 génu BRAF a preukazuje protinádorovú účinnosť v zvieracích modeloch melanómu s mutáciou V600 génu BRAF.

Kombinácia s enkorafenibom

Binimetinib ako aj enkorafenib (inhibitor BRAF, pozri časť 5.1 v SPC lieku s obsahom enkorafenibu) inhibujú signálnu dráhu MAPK, čo vedie k zvýšeniu protinádorovej aktivity v porovnaní s liečbou jedným z týchto liekov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Neresekovateľný a metastázujúci melanóm s mutáciou V600 génu BRAF

Bezpečnosť a účinnosť binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom sa hodnotili vo fáze III, randomizovanej (1:1:1) aktívne kontrolovanej, otvorenej, multicentrickej štúdie pozostávajúcej z 2 častí u pacientov s neresekovateľným alebo metastázujúcim melanómom s mutáciou V600 E alebo K génu BRAF (štúdia CMEK162B2301), na základe detekcie pomocou testu BRAF. Pacienti mali histologicky potvrdený výskyt kožného alebo neznámeho primárneho melanómu, ale pacienti s uveálnym alebo mukozálnym melanómom boli zo štúdie vylúčení. Pacienti mohli absolvovať predchádzajúcu adjuvantnú liečbu a jednu predchádzajúcu líniu imunoterapie kvôli neresekovateľnému lokálne pokročilému alebo metastázujúcemu ochoreniu. Predchádzajúca liečba inhibítormi BRAF/MEK nebola povolená.

1. časť štúdie CMEK162B2301

V 1. časti štúdie boli pacienti randomizovaní do skupiny liečenej perorálne dávkou binimetinibu 45 mg dvakrát denne a enkorafenibom 450 mg jedenkrát denne (Combo 450, n = 192), do skupiny liečenej dávkou enkorafenibu 300 mg denne (ďalej sa uvádza ako Enco 300, n = 194) alebo do skupiny liečenej dávkou vemurafenibu 960 mg dvakrát denne (ďalej sa uvádza ako Vem, n = 191). Liečba pokračovala až do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľných toxických účinkov. Randomizácia bola stratifikovaná podľa štádia AJCC (American Joint Committee on Cancer) (IIIB, IIIC, IVM1a alebo IVM1b, oproti IVM1c) a výkonnostného stavu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 oproti 1) a predchádzajúcej imunoterapie pre neresekovateľné alebo metastázujúce ochorenie (áno oproti nie).

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bolo prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) v skupine Combo 450 v porovnaní s vemurafenibom hodnotené zaslepenou nezávislou revíznou komisiou (blinded independent review committee, BIRC). PFS na základe hodnotenia skúšajúcimi (investigator assessment) predstavovalo podpornú analýzu. Doplnkový sekundárny koncový ukazovateľ zahŕňal PFS v skupine Combo 450 v porovnaní s Enco 300. Ďalšie sekundárne porovnania účinnosti medzi Combo 450 a vemurafenibom alebo Enco 300 zahŕňali celkové prežívanie (overall survival, OS), mieru objektívnej odpovede (objective response rate, ORR), dĺžku trvania odpovede (duration of response, DoR) a mieru kontroly ochorenia (disease control rate, DCR) na základe hodnotenia pomocou BIRC a hodnotenia skúšajúcim.

Medián veku pacientov bol 56 rokov (v rozmedzí 20 - 89), 58 % bolo mužov, 90 % bolo belochov a 72 % pacientov malo východiskový výkonnostný stav ECOG 0. Väčšina pacientov mala metastázujúce ochorenie (95 %) a stupeň IVM1c (64 %); 27 % pacientov malo zvýšenú východiskovú sérovú hladinu laktátdehydrogenázy (lactate dehydrogenase, LDH) a 45 % pacientov malo aspoň 3 orgány s výskytom nádoru na začiatku a 3,5 % malo metastázy do mozgu. 27 pacientov (5 %) užívalo inhibítory imunitných kontrolných bodov (tzv. checkpoint inhibítory, anti-PD1/PDL1 alebo ipilimumab) ako predchádzajúcu liečbu neresekovateľného alebo metastázujúceho ochorenia (8 pacientov v skupine Combo 450 (4 %); 7 pacientov v skupine s vemurafenibom (4 %); 12 pacientov v skupine Enco 300 (6 %) vrátane 22 pacientov s metastázami (6 pacientov v skupine Combo 450; 5 pacientov v skupine s vemurafenibom; 11 pacientov v skupine Enco 300) a 5 pacientov s podpornou liečbou (2 pacienti v skupine Combo 450; 2 pacienti v skupine s vemurafenibom; 1 pacient v skupine Enco 300).

Medián dĺžky trvania expozície bol 11,7 mesiaca u pacientov liečených Combo 450; 7,1 mesiaca u pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg a 6,2 mesiaca u pacientov liečených vemurafenibom. Medián relatívnej intenzity dávky (relative dose intensity, RDI) pre Combo 450 bol 99,6 % pre binimetinib a 100 % pre enkorafenib a medián RDI bol 86,2 % pre Enco 300 a 94,5 % pre vemurafenib.

1. časť štúdie CMEK162B2301 preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS u pacientov liečených Combo 450 v porovnaní s pacientmi liečenými vemurafenibom. V tabuľke č. 4 je uvedený súhrn PFS a iných výsledkov účinnosti založených na centrálnej revízii údajov zaslepenou nezávislou röntgenologickou komisiou.

Výsledky účinnosti založené na hodnotení skúšajúcimi boli konzistentné s výsledkami nezávislej centrálnej revízie. Nestratifikované analýzy podskupín pacientov preukázali odhady v prospech Combo 450 vrátane LDH na začiatku liečby, výkonnostného stavu podľa ECOG a štádia podľa AJCC.

Tabuľka č. 4: 1. časť štúdie CMEK162B2301: Prežívanie bez progresie a potvrdené výsledky celkovej odpovede (nezávislá centrálna revízia)

	enkorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	enkorafenib N = 194 (Enco 300)	vemurafenib N = 191 (Vem)
Dátum ukončenia zberu údajov: 19. máj 2016			
PFS (primárna analýza)			
Počet udalostí (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Medián, mesiace (95 % IS)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95 % IS) (oproti Vem) p-hodnota (stratifikovaný log-rank test) ^b	0,54 (0,41; 0,71) < 0,0001		
HR ^a (95 % IS) (oproti Vem) nominálna hodnota p		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95% IS) (oproti Enco 300) p-hodnota (stratifikovaný log-rank test) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Potvrdené celkové odpovede			
Miera celkovej odpovede, n (%)	121 (63,0)	98 (50,5)	77 (40,3)
(95 % IS)	(55,8; 69,9)	(43,3; 57,8)	(33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%)	177 (92,2)	163 (84,0)	156 (81,7)
(95 % IS)	(87,4; 95,6)	(78,1; 88,9)	(75,4; 86,9)
Dĺžka trvania odpovede			
Medián, mesiace (95 % IS)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)

IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; DCR = miera kontroly ochorenia (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD platí len pre pacientov bez cieľovej lézie, ktorí nedosiahli CR alebo majú PD); HR = pomer rizika; NE = nevypočítateľný; PFS = prežívanie bez progresie; PR = parciálna odpoveď; SD = stabilné ochorenie, Vem = vemurafenib.

^a Pomer rizika založený na stratifikovanom Coxovom modeli proporcionálnych rizík

^b p-hodnota na základe log-rank testu (2-stranná)

Kvalita života (quality of life, QoL) (dátum ukončenia zberu údajov: 19. máj 2016)

Na hodnotenie výsledkov hlásených pacientmi (patient-reported outcomes, PRO) so zameraním na zisťovanie kvality života spojenej so zdravím, funkčností, príznakov melanómu a nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou sa použil dotazník FACT-M (funkčné hodnotenie pacientov s protinádorovou liečbou melanómu, Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma, dotazník EORTC QLQ-C30 zostavený Európskou organizáciou pre výskum a liečbu rakoviny a dotazník kvality života s päťstupňovým ohodnotením vypracovaný skupinou EuroQoL (EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination, EQ-5D-5L). Podľa FACT-M a EORTC QLQ-C30 došlo u pacientov liečených Combo 450 k definitívnemu 10 % zhoršeniu významne oneskorene v porovnaní s inými liečbami. Medián času do definitívneho 10 % zhoršenia sa vo výsledku hodnotenia FACT-M nedosiahol v skupine s Combo 450, a v skupine s vemurafenibom bol 22,1 mesiaca (95 % IS 15,2; NE) s HR pre rozdiel

0,46 (95 % IS 0,29; 0,72). Analýza času do definitívneho 10 % zhoršenia v dotazníku EORTC QLQ-C30 poskytla podobné výsledky.

Pacienti užívajúci Combo 450 nehlásili žiadnu zmenu alebo hlásili mierne zlepšenie priemernej zmeny od východiskových hodnôt EQ-5D-5L pri všetkých kontrolách, zatiaľ čo pacienti užívajúci vemurafenib alebo enkorafenib hlásili pri všetkých kontrolách pokles (so štatisticky významnými rozdielmi). Hodnotenie zmeny skóre v čase prinieslo rovnaký trend v EORTC QLQ-C30 a FACT-M pri všetkých kontrolách.

2. časť štúdie CMEK162B2301

2. časť štúdie CMEK162B2301 bola navrhnutá na hodnotenie prínosu binimetinibu oproti kombinácii binimetinibu a enkorafenibu.

PFS v skupine liečenej perorálnou dávkou enkorafenibu 300 mg denne užívaného v kombinácii s perorálnou dávkou binimetinibu 45 mg dvakrát denne (Combo 300, n = 258) sa porovnávalo s PFS pre skupinu Enco 300 (n = 280, vrátane 194 pacientov z 1. časti a 86 pacientov z 2. časti). Zaradenie do 2. časti začalo po tom, ako boli všetci pacienti z 1. časti randomizovaní.

Finálna analýza účinnosti v štúdii CMEK162B2301, 1. a 2. časti (dátum ukončenia zberu údajov: 31. marec 2023)

Finálna analýza účinnosti bola v súlade s výsledkami priebežnej analýzy a preukázala prínos v OS pre Combo 450 v porovnaní s vemurafenibom (HR 0,67 [95 % IS: 0,53; 0,84] s mediánom OS 33,6 mesiaca oproti 16,9 mesiaca). Výsledky PFS a ORR (podľa BIRC) tiež potvrdili numerický prínos v prospech Combo 450, pričom v skupine Combo 450 bol medián PFS o 7,6 mesiaca dlhší v porovnaní so skupinou s vemurafenibom, všetky detaily finálnych výsledkov účinnosti pozri v tabuľke č. 5 a na obrázkoch č. 1 a 2 nižšie.

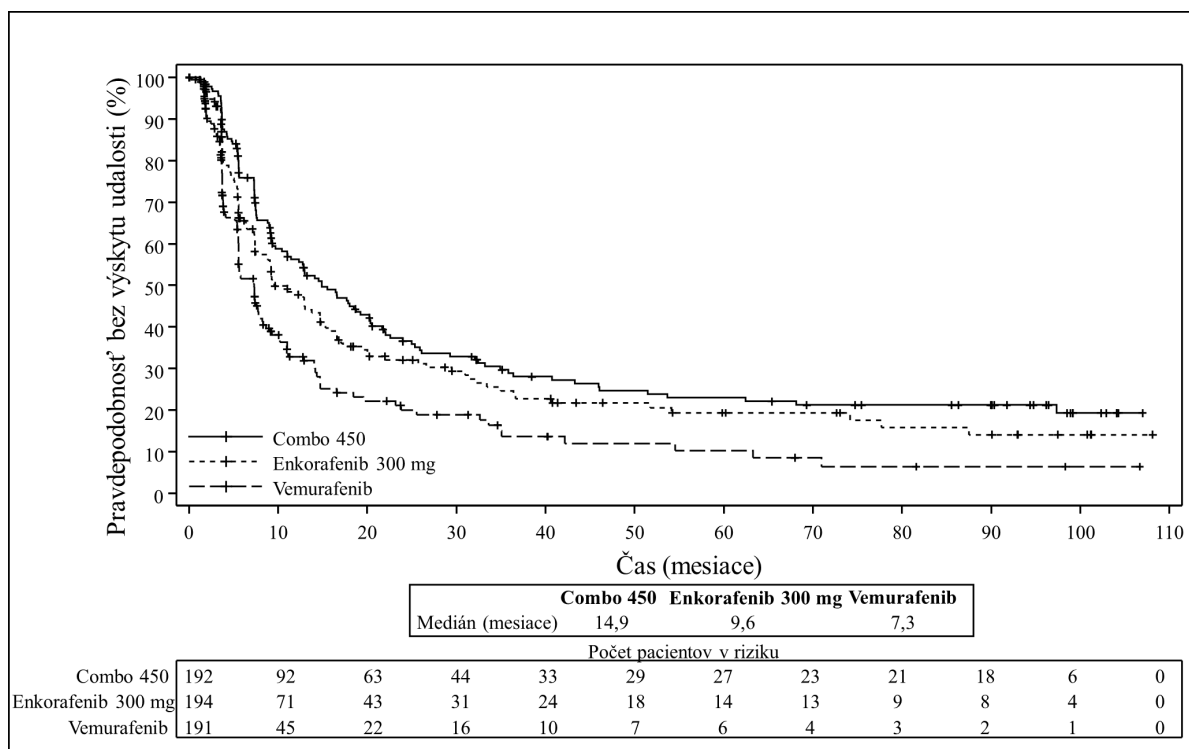
Finálna analýza 2. časti tiež preukázala numerický rozdiel v OS pre Combo 300 (2. časť) oproti monoterapii Enco 300 (1. + 2. časť) (HR 0,89 [95 % IS: 0,72; 1,09] s mediánom OS 27,1 mesiaca [95 % IS: 21,6 – 33,3] oproti 22,7 mesiaca [95 % IS: 19,3 – 29,3]). Medián PFS ostal dlhší v skupine Combo 300 (2. časť) ako v skupine Enco 300 (1. + 2. časť), s mediánom odhadov PFS 12,9 mesiaca (95 % IS: 10,9; 14,9) v skupine Combo 300 a 9,2 mesiaca (95 % IS: 7,4; 11,1) v skupine Enco 300. Potvrdená ORR (podľa BIRC) bola 67,8 % (95 % IS: 61,8; 73,5) v skupine Combo 300 (2. časť) a 51,4 % (95 % IS 45,4; 57,4) v skupine Enco 300 (1. + 2. časť). Podobné výsledky sa pozorovali podľa hodnotenia skúšajúcimi.

Tabuľka č. 5: Štúdia CMEK162B2301: Finálne výsledky PFS, OS a potvrdenej ORR (dátum ukončenia zberu údajov: 31. marec 2023)

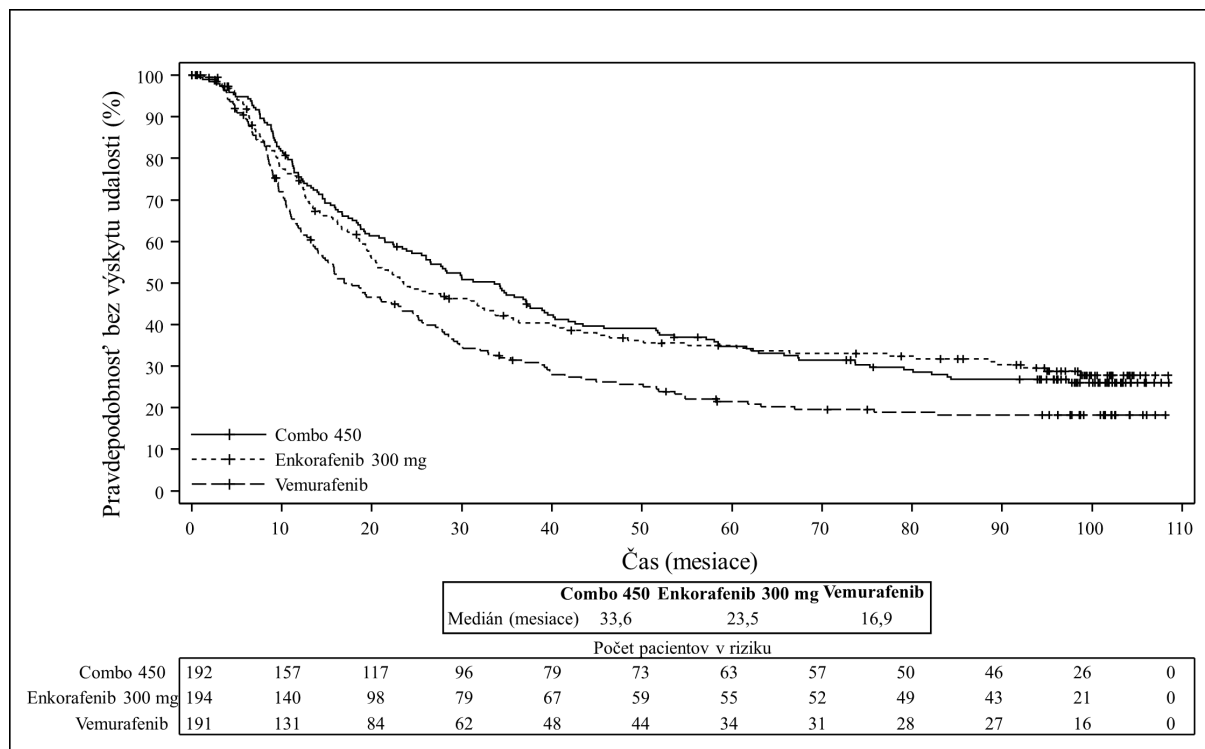
	enkorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	enkorafenib N=194 (Enco 300)	vemurafenib N=191 (Vem)
Finálna analýza, dátum ukončenia zberu údajov: 31. marec 2023			
PFS (podľa BIRC)			
Počet udalostí (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Medián ^a , mesiace (95 % IS)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR (95 % IS) (oproti Vem) p-hodnota na základe log-rank testu (1-stranná)*	0,51 (0,39; 0,66) < 0,0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	
HR (95 % IS) (oproti Enco 300) p-hodnota na základe log-rank testu (1-stranná)*	0,77 (0,60; 0,99) 0,0214		

OS			
Počet udalostí (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Medián ^a , mesiace (95 % IS)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Pravdepodobnosť prežívania ^b po 1 roku % (95 % IS)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
po 2 rokoch % (95 % IS)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)
po 3 rokoch % (95 % IS)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
po 5 rokoch % (95 % IS)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
po 9 rokoch % (95 % IS)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
HR ^c (95 % IS) (oproti Vem) p-hodnota na základe log-rank testu (1-stranná)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0,0063	
HR ^c (95 % IS) (oproti Enco 300) p-hodnota na základe log-rank testu (1-stranná)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		
Potvrdená najlepšia celková odpoveď (podľa BIRC)			
Potvrdená ORR ^d , n (%) (95 % IS)	123 (64,1) (56,8; 70,8)	100 (51,5) (44,3; 58,8)	78 (40,8) (33,8; 48,2)
CR, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
PR, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
SD, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
DCR ^d , n (%) (95 % IS)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	155 (81,2) (74,8; 86,4)
Dĺžka trvania odpovede (podľa BIRC)			
Medián, mesiace (95 % IS)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)
IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; PR = parciálna odpoveď; SD = stabilné ochorenie; DCR = miera kontroly ochorenia (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; HR = pomer rizika; ORR = miera objektívnej odpovede (CR+PR); PR a CR sú potvrdené opakovanými hodnoteniami vykonanými najmenej 4 týždne po prvom splnení kritérií odpovede. ^a Medián (čas do udalosti) a jeho 95 % IS sa generovali podľa KM odhadu použitím Brookmeyerovej-Crowleyho metódy ^b Pravdepodobnosť prežívania (získaná z odhadov prežívania podľa KM, pre IS sa použil Greenwoodov vzorec) ^c Log-rank test aj Coxov model proporcionálnych rizík sú stratifikované podľa štádia IVRS AJCC a výkonnostného stavu ECOG ^d Odhadovaný 95 % IS sa získal použitím presnej Clopperovej-Pearsonovej metódy * Nominálna hodnota p			

Obrázok č. 1: Štúdia CMEK162B2301: Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa BIRC (dátum ukončenia zberu údajov: 31. marec 2023)



Obrázok č. 2: Štúdia CMEK162B2301: Kaplanova-Meierova krivka OS (dátum ukončenia zberu údajov: 31. marec 2023)



Pokročilý nemalobunkový karcinóm pľúc s mutáciou V600E génu BRAF - štúdia ARRAY-818-202

Bezpečnosť a účinnosť binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom sa skúmali v otvorenej, multicentrickej, štúdiu bez komparátora fázy II (štúdia ARRAY-818-202, PHAROS). Pacienti museli mať histologicky potvrdený metastázujúci NSCLC s mutáciou V600E génu BRAF, výkonnostný stav

podľa ECOG 0 alebo 1 a merateľné ochorenie. Pacienti dostali 0 alebo 1 predchádzajúcu líniu systémovej liečby metastázujúceho ochorenia. Predchádzajúce použitie inhibítorov BRAF alebo inhibítorov MEK bolo zakázané.

Pacienti boli zaradení na základe stanovenia mutácie V600E génu BRAF v nádorovom tkanive alebo krvi (napr. genetické testovanie ctDNA) testom v miestnom laboratóriu. Centrálné potvrdenie stavu mutácie V600E génu BRAF (t. j. ktoréhokoľvek krátkeho variantu V600E s účinkom na proteíny) sa urobilo na archívnej alebo čerstvej vzorke nádorového tkaniva odobratej pri zaradení do štúdie s použitím testu FoundationOne CDx - F1CDx (tkanivo).

Analytická citlivosť sa hodnotila v štúdiu limitu detekcie (Limit of Detection, LoD) pre F1CDx použitím testu miery úspešnosti (tzv. hit rate) (definovaná ako najnižšia úroveň detekcie ≥ 95 %) vyhodnotením frekvencie variantných alel (variant allele frequency, VAF) pre krátke varianty. Pri F1CDx bol medián LoD pre substitúciu stanovený na 3,2 % VAF.

Celkovo bolo zaradených 98 pacientov, ktorí boli liečení binimetinibom 45 mg perorálne dvakrát denne a enkorafenibom 450 mg perorálne jedenkrát denne. Liečba pokračovala až do progresie ochorenia alebo do výskytu neprijateľných toxických účinkov.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola miera objektívnej odpovede (ORR) podľa RECIST v1.1 a vyhodnotená nezávislým rádiologickým posúdením (Independent Radiology Review, IRR). Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali dĺžku trvania odpovede (DoR), mieru kontroly ochorenia (DCR), PFS a OS. Výsledky primárnej analýzy 18,2 mesiacov liečby doteraz neliečených pacientov a 12,8 mesiacov predtým liečených pacientov sú uvedené nižšie.

Z 98 pacientov zaradených do tejto štúdie bolo 59 (60,2 %) pacientov doteraz neliečených. Medián veku pacientov bol 70 rokov (47 – 86), 53 % boli ženy, 88 % bolo bielej pleti a 30 % pacientov nikdy nefajčilo. 74 % malo východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 1 (východiskový výkonnostný stav 1 malo v populácii doteraz neliečených pacientov 67,8 % a v populácii predtým liečených pacientov 82,1 %). Všetci pacienti mali metastázujúce ochorenie, z toho 8 % malo na začiatku liečby metastázy v mozgu a 97 % malo adenokarcinóm.

V čase primárnej analýzy bol medián trvania expozície 15,1 mesiacov u doteraz neliečených pacientov a 5,4 mesiacov u predtým liečených pacientov. V celkovej populácii bol medián relatívnej intenzity dávky (RDI) 95,4 % pre binimetinib a 99,2 % pre enkorafenib.

V čase primárnej analýzy bol primárny koncový ukazovateľ ORR hodnotený IRR v populácii doteraz neliečených pacientov 74,6 % (95 % IS: 61,6; 85,0), vrátane 9 (15,3 %) s CR a 35 (59,3 %) s PR. ORR podľa IRR v predtým liečenej populácii bola 46,2 % (95 % IS: 30,1; 62,8), vrátane 4 (10,3 %) s CR a 14 (35,9 %) s PR.

Výsledky aktualizované po dodatočnom 10-mesačnom sledovaní (medián trvania expozície 16,3 mesiacov u doteraz neliečených pacientov a 5,5 mesiacov u predtým liečených pacientov) sú uvedené v tabuľke č. 6.

Tabuľka č. 6: Štúdia ARRAY-818-302: Výsledky účinnosti

	binimetinib s enkorafenibom	
	Doteraz neliečení pacienti (n = 59)	Predtým liečení pacienti (n = 39)
ORR podľa IRR		
ORR, % (95 % IS)	75 % (62; 85)	46 % (30; 63)
CR, %	15 %	10 %
PR, %	59 %	36 %
DoR podľa IRR	n = 44	n = 18
Medián DoR, mesiace (95 % IS)	40,0 (23,1; NE)*	16,7 (7,4; NE)*
% s DoR $\geq$ 12 mesiacov	64 %	44 %

* Výsledky z analýzy citlivosti, v ktorej sa ako udalosť okrem progresie a úmrtia berie do úvahy aj nová protinádorová liečba, sú 23,1 mesiaca u doteraz neliečených pacientov (14,8; NE) a 12,0 mesiacov (6,3; NE) u predtým liečených pacientov.

n = počet pacientov; ORR = miera objektívnej odpovede; IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; PR = parciálna odpoveď; DoR = dĺžka trvania odpovede, IRR = nezávislé rádiologické posúdenie, NE = nevypočítateľný

Elektrofyziológia srdca

V združenej analýze štúdie bezpečnosti bol výskyt nového predĺženia intervalu QTcF > 500 msec u 1,1 % (4/363) pacientov s melanómom v ISP Combo 450 (n = 372) a u 2,5 % (5/203) pacientov s melanómom v skupine so samotným enkorafenibom. Predĺženie intervalu QTcF > 60 msec v porovnaní s hodnotami pred liečbou sa pozorovalo u 6,0 % (22/364) pacientov v ISP Combo 450 a u 3,4 % (7/204) v skupine so samotným enkorafenibom (pozri časť 5.1 v SPC lieku s obsahom enkorafenibu).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s binimetinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe karcinómu pľúc (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika binimetinibu sa skúmala u zdravých jedincov a pacientov so solídnyimi nádormi. Po opakovanom podávaní dávok dvakrát denne súbežne s enkorafenibom sa podmienky rovnovážneho stavu pre binimetinib dosiahli do 15 dní bez významnej kumulácie. Podľa odhadov populačného farmakokinetického (FK) modelu u pacientov s neresekovateľným alebo metastázujúcim melanómom s mutáciou V600 génu BRAF bola priemerná hodnota (CV %) $C_{\max}$ 654 ng/ml (34,7 %) a priemerná hodnota AUC 2,35 ug.h/ml (28,0 %) v kombinácii s enkorafenibom. Preukázalo sa, že farmakokinetika binimetinibu je približne lineárna s dávkou.

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa binimetinib rýchlo absorbuje s mediánom $T_{\max}$ 1,5 hodiny. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 45 mg [^{14}C] binimetinibu zdravým jedincom sa absorbovalo minimálne 50 % dávky binimetinibu. Podanie jednorazovej dávky 45 mg binimetinibu s jedlom s vysokým obsahom tukov a kalórií znižovalo maximálnu koncentráciu ($C_{\max}$) binimetinibu o 17 %, pričom hodnota plochy pod krivkou závislosti koncentrácie-času (AUC) zostala nezmenená. Štúdia liekových interakcií u zdravých jedincov preukázala, že rozsah expozície binimetinibu sa nezmenil v prítomnosti liečiva, ktorý ovplyvňuje pH v žalúdku (rabeprazol).

Distribúcia

Väzba binimetinibu na ľudské plazmatické bielkoviny bola 97,2 % *in vitro*. Binimetinib sa vo väčšej miere distribuuje v plazme ako v krvi. Pomer krvných buniek ku krvnej plazme u ľudí je 0,718. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 45 mg [¹⁴C] binimetinibu u zdravých jedincov bol zdanlivý distribučný objem (V_z/F) binimetinibu 374 l.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 45 mg [¹⁴C] binimetinibu zdravým jedincom sa zistilo, že medzi hlavné cesty biotransformácie binimetinibu u ľudí patrí glukuronidácia, N-dealkylácia, hydrolýza amidov a odstránenie etylenglykolu z bočného reťazca. Odhaduje sa, že maximálny podiel glukuronidácie na klírense binimetinibu je 61,2 %. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 45 mg [¹⁴C] binimetinibu zdravým jedincom sa približne 60 % cirkulujúcej rádioaktivity AUC v plazme pripisuje binimetinibu. Enzýmy CYP1A2 a CYP2C19 katalyzujú *in vitro* tvorbu aktívneho metabolitu, ktorý predstavuje menej ako 20 % klinickej expozície binimetinibu.

Eliminácia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 45 mg [¹⁴C] binimetinibu zdravých jedincov bola priemerná hodnota rádioaktivity, ktorá sa eliminovala stolicou 62,3 %, kým 31,4 % sa eliminovalo močom. V moči sa 6,5 % rádioaktivity vylučovalo vo forme binimetinibu. Priemerný (CV %) zdanlivý klírens (CL/F) binimetinibu bol 28,2 l/h (17,5 %). Medián (rozsah) terminálneho polčasu (T_{1/2}) binimetinibu bol 8,66 h (8,10 až 13,6 h).

Liekové interakcie

Účinok induktorov alebo inhibítorov enzýmu UGT1A1 na binimetinib

Binimetinib sa primárne metabolizuje glukuronidáciou prostredníctvom enzýmu UGT1A1. V subanalýze klinického skúšania sa však nepozoroval žiadny zjavný vzťah medzi expozíciou binimetinibu a stavom mutácie UGT1A1. Navyše simulácie na skúmanie účinku atazanaviru v dávke 400 mg (inhibítor UGT1A1) na expozíciu 45 mg binimetinibu predpovedajú podobnú hodnotu C_{max} binimetinibu bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť atazanaviru. Preto je možný rozsah liekových interakcií sprostredkovaných enzýmom UGT1A1 minimálny a pravdepodobne bez klinického významu. Keďže sa neuskutočnila oficiálna klinická štúdia, ktorá by túto skutočnosť overila, induktory alebo inhibítory UGT1A1 sa majú užívať s opatrnosťou.

Účinok enzýmov CYP na binimetinib

Enzýmy CYP1A2 a CYP2C19 katalyzujú *in vitro* vznik aktívneho metabolitu AR00426032 (M3) pomocou oxidatívnej N-demetylácie.

Účinok binimetinibu na substráty CYP

Binimetinib je slabý reverzibilný inhibítor enzýmov CYP1A2 a CYP2C9.

Účinok transportných bielkovín na binimetinib

Pokusy *in vitro* preukázali, že binimetinib je substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistentného na rakovinu prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP). Je nepravdepodobné, že inhibícia P-gp alebo BCRP spôsobí klinicky dôležité zvýšenie koncentrácií binimetinibu, nakoľko binimetinib prejavuje stredne vysokú až vysokú pasívnu permeabilitu.

Účinok binimetinibu na transportné bielkoviny

Binimetinib je slabý inhibítor OAT3. Neočakávajú sa žiadne klinicky významné liekové interakcie spôsobené binimetinibom na iné transportné bielkoviny.

Binimetinib sa metabolizuje prostredníctvom enzýmov UGT a CYP1A2 a je substrátom P-glykoproteínu. Špecifické induktory týchto enzýmov sa neskúmali, ale môžu viesť k zníženiu účinnosti.

Osobitné populácie

Vek, telesná hmotnosť

Na základe populačných farmakokinetických analýz sa zistilo, že účinok veku a telesnej hmotnosti na systémovú expozíciu binimetinibu u dospelých nie je klinicky významný.

V pediatrickej populácii nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje. Bezpečnostný profil v pediatrickej populácii nie je známy. Populačné farmakokinetické simulácie u dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov s metastázujúcim melanómom s mutáciou V600 génu BRAF ukazujú, že nasledujúce dávky a zníženia dávok na zvládnutie nežiaducich reakcií vedú k plazmatickej expozícii podobnej tej, ktorá sa dosiahla u dospelých:

- Telesná hmotnosť 40 kg a vyššia: dávka ako u dospelých 45 mg dvakrát denne s rovnakým znížením dávky: 30 mg dvakrát denne.
- Telesná hmotnosť nižšia ako 40 kg: 30 mg dvakrát denne, na základe simulácií pri nižších dávkach sa nenavrhuje zníženie dávky,

Deti mladšie ako 12 rokov nemajú byť liečené binimetinibom.

Pohlavie

Na základe populačných farmakokinetických (FK) analýz sa zistilo, že FK binimetinibu bolo podobné u mužov a žien.

Rasa

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na zhodnotenie potenciálnych rozdielov v expozícii binimetinibu podľa rasy alebo etnickej príslušnosti.

Porucha funkcie pečene

Nakoľko sa binimetinib primárne metabolizuje a eliminuje pečeňou, pacienti so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene môžu mať zvýšenú expozíciu. Výsledky špecializovanej klinickej štúdie so samotným binimetinibom naznačujú, že expozícia je podobná u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) a jedincov s normálnou funkciou pečene. U pacientov so stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) a závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa pozoroval dvojnásobný nárast v celkovej expozícii binimetinibu (AUC) (pozri časť 4.2). Pokiaľ ide o expozíciu neviazanému binimetinibu, bude tento nárast u pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie pečene až trojnásobný (pozri časť 4.2).

Gilbertov syndróm

Binimetinib sa nehodnotil u pacientov s Gilbertovým syndrómom. Hlavnou cestou transformácie binimetinibu v pečeni je glukuronidácia, preto má o začatí liečby rozhodnúť ošetrojúci lekár pri zvážení prínosu a rizika individuálneho pacienta.

Porucha funkcie obličiek

Binimetinib podlieha eliminácii obličkami len minimálne. Výsledky špecializovanej klinickej štúdie preukázali, že pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek ($eGFR \leq 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) mali 29 % nárast expozície (AUC_{inf}), 21 % nárast v hodnote C_{max} a 22 % zníženie hodnoty CL/F v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými jedincami. Tieto rozdiely boli v rozmedzí variability pozorovanej u týchto parametrov v oboch skupinách tejto štúdie (25 % - 49 %) a variability, ktorá sa pozorovala u pacientov v predchádzajúcich klinických štúdiách. Preto je nepravdepodobné, že sú tieto rozdiely klinicky významné.

Účinky poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku binimetinibu v kombinácii s enkorafenibom sa klinicky neskúmali.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Opakované podávanie perorálnych dávok binimetinibu potkanom počas 6 mesiacov sa spájalo s mineralizáciou mäkkých tkanív, léziami žalúdočnej sliznice a reverzibilnými minimálnymi až mierne

závažnými klinickými patologickými zmenami pri expozícii zodpovedajúcej 7- až 12,5-násobku terapeutickú dávku u ľudí. V štúdiu podráždenia žalúdka u potkanov sa pozoroval zvýšený výskyt povrchových lézií mukózy a krvácajúce vredy. U opice druhu makak dlhochvostý sa perorálne podávanie binimetinibu spájalo s gastrointestinálnou intoleranciou, stredne závažnými klinickými patologickými zmenami, hypercelularitou kostnej drene a mikroskopickými nálezmi zápalu gastrointestinálneho traktu, ktoré boli reverzibilné po podaní najnižších dávok pod hladinou expozície terapeutickým dávkam u ľudí.

Karcinogénny potenciál binimetinibu sa nehodnotil. Obvyklé štúdie genotoxicity s binimetinibom boli negatívne.

U potkanov a králikov sa hodnotili účinky binimetinibu na embryofetálny vývoj. U potkanov sa zaznamenali nižšie gestačné prírastky hmotnosti a hmotnosti plodu a znížený počet osifikovaných sternebrae plodu. Pri podávaní dávok 14-násobne vyšších ako expozícia po podaní terapeutických dávok u ľudí sa nezaznamenali žiadne účinky.

U králikov sa zaznamenala mortalita, fyzické prejavy toxicity u matky, nižšia gestačná hmotnosť a potrat. Počet životoschopných plodov a hmotnosť plodu sa znížili a postimplantačné straty a resorpcie sa zvýšili. Pri podávaní najvyšších dávok sa pozoroval zvýšený výskyt fetálneho defektu komorového septa a zmena pľúcneho kmeňa. Pri podávaní dávok 3-násobne vyšších ako expozícia po podaní terapeutických dávok u ľudí sa nezaznamenali žiadne účinky.

Štúdie fertility s binimetinibom sa neuskutočnili. V štúdiách toxicity po opakovanom podaní sa neobjavili pri vyšetrení reprodukčných orgánov potkanov a opíc žiadne pochybnosti s ohľadom na patologický vplyv na fertilitu.

Binimetinib má *in vitro* fototoxický potenciál.

Minimálne riziko fotosenzibilizácie sa preukázalo *in vivo* pri podávaní perorálnej dávky zabezpečujúcej 3,8-násobný nárast expozície oproti tomu, ktorý sa dosiahol u ľudí po podaní odporúčanej dávky. Tieto údaje naznačujú minimálne riziko fototoxicity u pacientov, ktorým sa binimetinib podáva v terapeutických dávkach.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460i)
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
stearát horečnatý (E470b)

Filmotvorný obal

Mektovi 15 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol (E1203)
makrogol 3350 (E1521)
oxid titaničitý (E171)
mastenec (E533b)
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

Mektovi 45 mg filmom obalené tablety

polyvinylalkohol (E1203)
makrogol 4000 (E1521)
uhličitan vápenatý (E170)
mastenec (E533b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Mektovi 15 mg filmom obalené tablety

PVC/PVDC/Alu blister obsahujúci 12 tabliet. Každé balenie obsahuje 84 alebo 168 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Mektovi 45 mg filmom obalené tablety

PVC/PVDC/Alu blister obsahujúci 14 tabliet. Každé balenie obsahuje 28 alebo 56 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Mektovi 15 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1315/001 84 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1315/002 168 filmom obalených tabliet

Mektovi 45 mg filmom obalené tablety

EU/1/18/1315/003 28 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1315/004 56 filmom obalených tabliet

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. septembra 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. júna 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Mektovi 15 mg filmom obalené tablety
binimetinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg binimetinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Tablety tiež obsahujú laktózu. Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

84 filmom obalených tabliet
168 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1315/001 84 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1315/002 168 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

mektovi 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Mektovi 15 mg tablety
binimetinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pierre Fabre Médicament

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Mektovi 45 mg filmom obalené tablety
binimetinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 45 mg binimetinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Tablety tiež obsahujú laktózu. Ďalšie informácie si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1315/003 28 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1315/004 56 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

mektovi 45 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Mektovi 45 mg tablety
binimetinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pierre Fabre Médicament

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Mektovi 15 mg filmom obalené tablety

Mektovi 45 mg filmom obalené tablety

binimetinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Mektovi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mektovi
3. Ako užívať Mektovi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Mektovi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Mektovi a na čo sa používa

Mektovi je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo binimetinib. Používa sa u dospelých pacientov v kombinácii s ďalším liekom obsahujúcim enkorafenib na liečbu typu nádorového ochorenia kože, ktorý sa nazýva melanóm, alebo s typom nádorového ochorenia pľúc, ktorý sa nazýva nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC), ak má

- určitú zmenu (mutáciu) v géne zodpovednom za tvorbu bielkoviny nazývanom BRAF, a
- rozšíril sa do iných častí tela alebo sa nedá odstrániť operačne.

Mutácie v BRAF géne môžu spôsobiť tvorbu bielkovín, ktoré zapríčiňujú rast nádoru. Mektovi sa zameriava na inú bielkovinu nazývanú „MEK“, ktorá podporuje rast nádorových buniek. Ak sa Mektovi užíva v kombinácii s enkorafenibom (ktorý sa zameriava na zmenenú bielkovinu „BRAF“), spomaľuje alebo zastavuje rast vášho nádoru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mektovi

Predtým, ako začnete liečbu, lekár vám skontroluje mutáciu génu BRAF.

Keďže sa Mektovi užíva v kombinácii s enkorafenibom, prečítajte si písomnú informáciu enkorafenibu rovnako pozorne, ako túto písomnú informáciu.

Neužívajte Mektovi

- ak ste alergický na binimetinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Mektovi, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru a povedzte im o všetkých vašich ochoreniach, najmä, ak máte ktorékoľvek z nasledujúcich:

- problémy so srdcom
- problémy s krvácaním alebo ak užívate lieky, ktoré môžu spôsobiť krvácanie

- problémy s očami vrátane glaukómu (zelený zákal) alebo zvýšeného tlaku vo vašich očiach
- problémy so svalmi
- vysoký krvný tlak
- krvné zrazeniny
- problémy s pľúcami alebo dýchaním
- problémy s pečeňou

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste niekedy mali upchatie žily, ktorá odvádza krv z oka (retinálna venózna oklúzia), pretože užívanie Mektovi sa v takomto prípade neodporúča.

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste mali iný typ nádorového ochorenia, ako je melanóm alebo NSCLC, pretože binimetinib v kombinácii s enkorafenibom môže zhoršiť určité iné typy nádorových ochorení.

Ak sa u vás počas užívania tohto lieku vyskytnú nasledujúce stavy, ihneď to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

- Problémy so srdcom: Mektovi môže zhoršiť činnosť vášho srdca alebo zhoršiť existujúce problémy so srdcom. Váš lekár urobí vyšetrenia pred a počas vašej liečby týmto liekom, aby skontroloval, či vaše srdce pracuje správne. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek príznaky problémov so srdcom, ako je pocit závratu, únavy, malátnosti, ak máte dýchavičnosť, ak máte pocit búšenia srdca, rýchleho alebo nepravidelného srdcového tepu, alebo ak máte opuchnuté nohy.
- Problémy s krvácaním: Mektovi môže spôsobiť závažné problémy s krvácaním. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek príznaky problémov s krvácaním, ako je vykašliavanie krvi alebo krvných zrazenín, vracanie krvi, čo vyzerá ako „kávová usadenina“, červená alebo čierna stolica, ktorá vyzerá ako decht, prítomnosť krvi v moči, bolesť žalúdka (brucha), nezvyčajné krvácania z pošvy. Povedzte tiež svojmu lekárovi, ak máte bolesť hlavy, závraty alebo slabosť.
- Problémy s očami: Mektovi môže spôsobiť závažné problémy s očami. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte rozmazané videnie, stratu zraku alebo iné zmeny videnia (napr. farebné bodky vo vašom videní), videnie rozmazaných obrysov okolo predmetov. Váš lekár vám vyšetří oči, ak máte počas užívania Mektovi akékoľvek problémy so zrakom.
- Problémy so svalmi: Mektovi môže spôsobiť rozpad svalov (rabdomyolýza). Váš lekár vám urobí pred a počas liečby vyšetrenia krvného obrazu, aby skontroloval možné problémy so svalmi. Preventívne počas liečby pite veľa tekutín. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne bolesť svalov, svalové záškľby, stuhnutie svalov, svalové kŕče, tmavý moč.
- Vysoký krvný tlak: Mektovi môže zvýšiť krvný tlak. Váš lekár alebo zdravotná sestra vám pred a počas liečby Mektovi skontrolujú váš krvný tlak. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne silná bolesť hlavy, závraty, pocit malátnosti alebo v prípade, že si doma sami sledujete krvný tlak a ten je omnoho vyšší ako zvyčajne.
- Krvné zrazeniny: Mektovi môže spôsobiť výskyt krvných zrazenín v rukách alebo nohách. Ak sa krvná zrazenina dostane do pľúc, môže to viesť k smrti. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne bolesť na hrudi, náhla dýchavičnosť, problémy s dýchaním, bolesť nôh s opuchom alebo bez neho, opuch rúk a nôh alebo studené, bledé ruky alebo nohy. Ak je to nevyhnutné, váš lekár môže prerušiť liečbu alebo ju úplne ukončiť.
- Problémy s pľúcami alebo dýchaním: Tento liek môže spôsobiť problémy s pľúcami alebo dýchaním vrátane zápalu pľúc (pneumonitída alebo intersticiálne ochorenie pľúc). Medzi prejavy a príznaky patrí kašeľ, dýchavičnosť alebo únava. Ak je to nevyhnutné, váš lekár môže prerušiť liečbu alebo ju úplne ukončiť.

- **Zmeny na koži:** Ak sa Mektovi užíva spolu s enkorafenibom, môže spôsobiť iné typy nádorového ochorenia kože, ako je skvamocelulárny karcinóm kože. Váš lekár vám pred začatím liečby, následne každé 2 mesiace počas liečby a počas 6 mesiacov po ukončení liečby týmito liekmi skontroluje kožu, aby zistil prítomnosť akýchkoľvek nových nádorov na koži. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas a po liečbe vyskytnú akékoľvek zmeny na koži vrátane nového výskytu bradavice, rany na koži alebo červenej hrčky, ktorá krváca alebo sa nehojí alebo zmeny veľkosti alebo farby materského znamienka. Váš lekár potrebuje skontrolovať aj výskyt skvamocelulárneho karcinómu kože na vašej hlave, hrdle, ústach a lymfatických uzlinách a pravidelne budete absolvovať CT vyšetrenie. Ide o preventívne opatrenie v prípade, ak sa skvamocelulárny karcinóm kože vyskytne vo vnútri vášho tela. Pred začatím a na konci liečby sa tiež odporúča vyšetrenie pohlavných orgánov (u žien) a konečníka.
- **Problémy s pečeňou:** Mektovi môže spôsobiť nezvyčajné výsledky vyšetrení krvi súvisiace s vašou pečeňou (zvýšené hladiny pečeňových enzýmov). Váš lekár urobí pred a počas liečby vyšetrenia krvi, aby skontroloval vašu pečeň.

Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky, okamžite kontaktujte svojho lekára, pretože môže ísť o život ohrozujúci stav: nevoľnosť, dýchavičnosť, nepravidelný srdcový tep, svalové kŕče, záchvaty, zakalený moč, znížené vylučovanie moču a únava. Tieto môžu byť spôsobené skupinou metabolických komplikácií, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby nádorového ochorenia, ktoré sú spôsobené produktmi rozpadu odumierajúcich nádorových buniek (syndróm z rozpadu nádoru, tumour lysis syndrome, TLS) a môžu viesť k zmenám funkcie obličiek (pozri tiež časť 4. Možné vedľajšie účinky).

Deti a dospievajúci

Mektovi sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Tento liek nebol v tejto vekovej skupine skúšaný.

Iné lieky a Mektovi

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok Mektovi alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov. Povedzte svojmu lekárovi najmä to, že užívate akýkoľvek liek z tohto zoznamu alebo akékoľvek iné lieky:

- niektoré lieky na liečbu bakteriálnych infekcií, ako je rifampicín, ciprofloxacín
- niektoré lieky, ktoré sa zvyčajne užívajú na liečbu epilepsie, ako je fenobarbital, fenytoín, karbamazepín
- niektoré lieky na liečbu HIV, ako je indinavir, atazanavir
- liek na liečbu nádorových ochorení nazývaný sorafenib
- rastlinný liek na liečbu depresie: ľubovník bodkovaný
- liek, ktorý sa užíva na liečbu depresie, ako je duloxetín
- liek, ktorý sa zvyčajne užíva na liečbu vysokej hladiny cholesterolu, ako je pravastatín
- liek, ktorý sa užíva na liečbu problémov s dýchaním, ako je teofylín.

Tehotenstvo

Užívanie Mektovi sa počas tehotenstva neodporúča. Môže poškodiť nenarodené dieťa alebo spôsobiť vrodené chyby.

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas užívania Mektovi používať spoľahlivú antikoncepciu a musíte pokračovať v používaní spoľahlivej antikoncepcie ešte minimálne 1 mesiac po užití poslednej dávky Mektovi. Ak počas užívania Mektovi otehotníte, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Dojčenie

Užívanie Mektovi sa počas dojčenia neodporúča. Nie je známe, či Mektovi prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Mektovi môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Počas užívania Mektovi nevedzte vozidlá, ani neobsluhujte stroje, ak máte akékoľvek problémy s videním alebo máte akékoľvek iné vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4). Obráťte sa na svojho lekára, ak si nie ste istý, či môžete viesť vozidlá.

Mektovi obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, obráťte sa na svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Mektovi

Akú dávku užívať

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka Mektovi je 45 mg (tri 15 mg tablety alebo jedna 45 mg tableta) dvakrát denne s odstupom približne 12 hodín, čo zodpovedá celkovej dennej dávke 90 mg. Taktiež budete užívať iný liek s obsahom enkorafenibu.

Ak sa u vás vyskytnú závažné vedľajšie účinky (ako sú problémy so srdcom, očami alebo kožou), váš lekár môže znížiť dávku alebo dočasne alebo natrvalo ukončiť liečbu.

Ako užívať Mektovi

Tablety prehltnite vcelku a zapite vodou. Mektovi sa môže užívať s jedlom alebo medzi jedlami.

Ak nedokážete prehltnúť tablety vcelku, môžete tablety Mektovi 15 mg rozpustiť v malom pohári (približne 10 ml, asi 2 čajové lyžičky) buď vody, pomarančového alebo jablkového džúsu a ihneď užiť. Pohár treba vypláchnuť ďalšími 10 ml (asi 2 čajovými lyžičkami) vody, pomarančového alebo jablkového džúsu a obsah sa má okamžite vypiť. Ak zmes neužijete do 30 minút, zlikvidujte ju a pripravte si novú.

Ak vraciate

Ak vraciate kedykoľvek po užití Mektovi, neužívajte ďalšiu dávku. Užite nasledujúcu dávku v naplánovanom čase.

Ak užijete viac Mektovi, ako máte

Ak užijete viac tabliet Mektovi, ako máte, ihneď kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Ak je to možné, ukážte im túto písomnú informáciu a obal lieku.

Ak zabudnete užiť Mektovi

Ak zabudnete užiť dávku Mektovi, užite ju ihneď, ako si spomeniete. Ak je však omeškanie vynechanej dávky viac ako 6 hodín, preskočte túto dávku a užite svoju ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Potom pokračujte v užívaní tabliet v pravidelných časoch ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Mektovi

Je dôležité, aby ste Mektovi užívali tak dlho, ako vám predpísal váš lekár. Neprestaňte užívať tento liek, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Mektovi môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, buď po prvýkrát, alebo ak sa zhoršia (pozri tiež časť 2).

Problémy so srdcom: Mektovi môže ovplyvniť činnosť vášho srdca (zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory). Medzi možné prejavy a príznaky patrí:

- pocit závratu, únavy alebo malátnosti
- dýchavičnosť
- pocit búšenia srdca, rýchleho alebo nepravidelného srdcového tepu
- opuch nôh

Vysoký krvný tlak: Mektovi môže zvýšiť krvný tlak. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne silná bolesť hlavy, závraty alebo pocit malátnosti alebo v prípade, že si doma sami sledujete krvný tlak a ten je omnoho vyšší ako zvyčajne.

Krvné zrazeniny: Mektovi môže spôsobiť výskyt krvných zrazenín (venózny tromboembolizmus vrátane pľúcnej embólie). Medzi možné prejavy a príznaky patrí:

- bolesť na hrudi
- náhla dýchavičnosť alebo problémy s dýchaním
- bolesť nôh s opuchom alebo bez neho
- opuch rúk a nôh
- studené, bledé ruky alebo nohy

Problémy s očami: Mektovi môže spôsobiť únik tekutiny pod sietnicou v oku, čo vedie k odlúčeniu rôznych vrstiev v oku (odlúčenie pigmentového epitelu sietnice), čo môže viesť k výskytu nasledujúcich príznakov:

- rozmazané videnie, strata zraku alebo iné zmeny videnia (ako sú farebné bodky vo vašom videní)
- videnie rozmazaných obrysov okolo predmetov
- bolesť, opuch alebo začervenanie očí

Problémy so svalmi: Mektovi môže spôsobiť rozpad svalov (rabdomyolýzu), ktorý môže viesť k poškodeniu obličiek a k smrti. Medzi možné prejavy a príznaky patrí:

- bolesť svalov, svalové záškľby, stuhnutie svalov alebo svalové kŕče
- tmavý moč

Problémy s krvácaním: Mektovi môže spôsobiť závažné problémy s krvácaním. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek nezvyčajné krvácanie alebo prejavy krvácania vrátane:

- bolesti hlavy, závratu alebo slabosti
- vykašliavania krvi alebo krvných zrazenín
- vracania krvi, čo vyzerá ako „kávová usadenina“
- červenej alebo čiernej stolice, ktorá vyzerá ako decht
- prítomnosti krvi v moči
- bolesti žalúdka (brucha)
- nezvyčajného krvácania z pošvy

Iné nádorové ochorenie kože: Ak sa Mektovi užíva v kombinácii s enkorafenibom, môže sa u vás vytvoriť iný typ nádorového ochorenia kože, ako je skvamocelulárny karcinóm kože. Tieto kožné zmeny sú zvyčajne obmedzené na malé oblasti (pozri tiež časť 2) a možno ich odstrániť operačne. Liečba Mektovi (a enkorafenibom) môže pokračovať bez prerušenia.

Syndróm z rozpadu nádoru: Mektovi môže spôsobiť rýchly rozpad nádorových buniek, ktorý môže byť u niektorých ľudí smrteľný. Príznaky môžu zahŕňať nevoľnosť, dýchavičnosť, nepravidelný srdcový tep, svalové kŕče, záchvaty, zakalený moč, znížené vylučovanie moču a únavu.

Ďalšie vedľajšie účinky v prípade, že sa Mektovi užíva spolu s enkorafenibom

U ľudí užívajúcich Mektovi v kombinácii s enkorafenibom sa môžu okrem závažných vedľajších účinkov uvedených vyššie objaviť aj nasledujúce vedľajšie účinky.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- znížený počet červených krviniek (anémia)
- nervové problémy, ktoré môžu spôsobiť bolesť, stratu citu alebo trpnutie rúk a nôh
- bolesť hlavy
- závrat
- krvácanie na rôznych miestach v tele
- problémy s videním (poškodenie zraku)
- bolesť žalúdka
- hnačka
- vracanie
- nevoľnosť (nauzea)
- zápcha
- svrbenie
- suchá pokožka
- vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)
- kožná vyrážka rôzneho typu
- zhrubnutie vonkajších vrstiev kože
- bolesť kĺbov (artralgia)
- poruchy svalov
- bolesť chrbta
- bolesť v končatinách
- horúčka
- opuch rúk alebo chodidiel (periférny edém), lokalizovaný opuch
- únava
- nezvyčajné výsledky vyšetrení krvi zameraných na funkciu pečene
- nezvyčajné výsledky vyšetrení krvi súvisiace s kreatínfosfokinázou v krvi, ktoré poukazujú na poškodenie srdca a svalov

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- niektoré typy nádorov kože, ako je kožný papilóm
- alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať opuch tváre a ťažkosti s dýchaním
- zmena vo vnímaní chuti
- zápal oka (uveitída)
- zápal hrubého čreva (kolitída)
- sčervenanie, štiepenie alebo popraskanie kože
- zápal tukovej vrstvy pod pokožkou, medzi príznaky patria mäkké zdurené uzlinky na koži
- kožná vyrážka s plochou sfarbenou oblasťou alebo vyvýšené vyrážky podobné akné (akneiformná dermatitída)
- sčervenanie, odlupovanie kože alebo pľuzgiere na ruke a chodidle (syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie alebo syndróm ruka-noha)
- zlyhanie obličiek
- nezvyčajné výsledky obličkových testov (zvýšenie hladín kreatinínu)
- nezvyčajné výsledky vyšetrení krvi zameraných na funkciu pečene (alkalická fosfatáza v krvi)

- nezvyčajné výsledky vyšetrení krvi zameraných na funkciu podžalúdkovej žľazy (amyláza, lipáza)
- zvýšená citlivosť kože na slnečné žiarenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- niektoré typy nádorov kože, ako je bazocelulárny karcinóm
- slabosť a ochrnutie svalov na tvári
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída) spôsobujúci silnú bolesť brucha

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Mektovi

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Mektovi obsahuje

- Liečivo je binimetinib.
Mektovi 15 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 15 mg binimetinibu.
Mektovi 45 mg filmom obalené tablety: každá filmom obalená tableta obsahuje 45 mg binimetinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza (E460i), koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551), sodná soľ kroskarmelózy (E468) a stearát horečnatý (E470b). Pozri „Mektovi obsahuje laktózu“ v časti 2.
 - Filmotvorný obal tablety:
Mektovi 15 mg filmom obalené tablety: polyvinylalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), oxid titaničitý (E171), mastenec (E533b), žltý oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172).
Mektovi 45 mg filmom obalené tablety: polyvinylalkohol (E1203), makrogol 4000 (E1521), uhličitan vápenatý (E170), mastenec (E533b).

Ako vyzerá Mektovi a obsah balenia

Mektovi 15 mg filmom obalené tablety

Žlté/tmavožlté, obojstranne vypuklé, oválne filmom obalené tablety bez deliacej ryhy s označením „A“ na jednej strane a „15“ na opačnej strane.

Mektovi 15 mg filmom obalené tablety sú dostupné v baleniach po 84 tabliet (7 blistrov obsahujúcich 12 tabliet) alebo 168 tabliet (14 blistrov obsahujúcich 12 tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Mektovi 45 mg filmom obalené tablety

Biele/takmer biele, obojstranne vypuklé, oválne filmom obalené tablety bez deliacej ryhy s označením „45“ na jednej strane.

Mektovi 45 mg filmom obalené tablety sú dostupné v baleniach po 28 tabliet (2 blistre obsahujúce 14 tabliet) alebo 56 tabliet (4 blistre obsahujúce 14 tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francúzsko

Výrobca

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Francúzsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.