

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mektovi 15 mg filmsko obložene tablete

Mektovi 45 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Mektovi 15 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg binimetiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 133,5 mg laktoze monohidrata.

Mektovi 45 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg binimetiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 234,9 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Mektovi 15 mg filmsko obložene tablete

Rumene do temno rumene, bikonveksne, ovalne filmsko obložene tablete brez zareze, dolge približno 12 mm in široke 5 mm, z vtisnjenim logotipom »A« na eni in številko »15« na drugi strani tablete.

Mektovi 45 mg filmsko obložene tablete

Bele do umazano bele, bikonveksne, ovalne filmsko obložene tablete brez zareze, dolge približno 15 mm in široke 6 mm, z vtisnjeno številko »45« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Melanom

Binimetinib je v kombinaciji z enkorafenibom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektibilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600.

Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC – non-small cell lung cancer)

Binimetinib je v kombinaciji z enkorafenibom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovanim NSCLC z mutacijo BRAF V600E.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z binimetinibom v kombinaciji z enkorafenibom mora pričeti in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni.

Test mutacij gena BRAF

Pred začetkom jemanja binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom morajo imeti bolniki potrjeno mutacijo V600E gena BRAF, ocenjeno z *in vitro* diagnostičnim (IVD) medicinskim pripomočkom z oznako CE za ustrezni predvideni namen. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti alternativni potrjeni test.

Varnost in učinkovitost binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom sta bili dokazani samo pri bolnikih z melanomskimi tumorji, ki so posledica mutacij V600E in V600K gena BRAF, ali NSCLC, ki je posledica mutacije V600E gena BRAF. Binimetinib v kombinaciji z enkorafenibom se ne sme uporabljati pri bolnikih z malignim melanomom z nemutiranim genom BRAF (divji tip) ali NSCLC z nemutiranim genom BRAF (divji tip).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek binimetiniba je 45 mg (tri 15 mg tablete ali ena 45 mg tableta) dvakrat dnevno, v približno 12-urnem razmiku, kar ustreza skupnemu dnevni odmerku 90 mg.

Sprememba odmerka

Z namenom obvladovanja neželenih učinkov je lahko potrebno zmanjšanje odmerka oziroma začasna ali popolna prekinitev zdravljenja (glejte spodnji preglednici 1 in 2).

Za bolnike, ki prejema 45 mg binimetiniba dvakrat dnevno, je priporočeni zmanjšani odmerek binimetiniba 30 mg dvakrat dnevno. Odmerek, manjši od 30 mg dvakrat dnevno, ni priporočen. Če bolnik ne prenaša 30 mg peroralno dvakrat dnevno, je treba zdravljenje prekiniti.

Če se neželeni učinek, ki je privedel do zmanjšanja odmerka, učinkovito obvladuje, se lahko preuči možnost za povečanje odmerka na 45 mg dvakrat dnevno. Povečanje odmerka na 45 mg dvakrat dnevno ni priporočeno, če je bil odmerek zmanjšan zaradi disfunkcije levega prekata (LVD) ali katere koli toksičnosti 4. stopnje. Priporočene spremembe odmerka v primeru neželenih učinkov so navedene spodaj in v preglednicah 1 in 2.

Če se med jemanjem binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom pojavijo toksični učinki, povezani z zdravljenjem, je treba hkrati zmanjšati odmerek obeh zdravil oziroma začasno ali dokončno prekiniti zdravljenje. Primeri, pri katerih je treba zmanjšati le odmerek enkorafeniba (neželeni učinki, povezani predvsem z enkorafenibom), so: sindrom roka-noga (PPES), vnetje uvee, vključno z iritisom in iridociklitisom, ter podaljšanje intervala QTc.

Če se pojavi eden od teh toksičnih učinkov, glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila enkorafenib, kjer so navedena navodila za spreminjanje odmerka enkorafeniba.

Če je jemanje binimetiniba začasno prekinjeno, je treba odmerek enkorafeniba zmanjšati na 300 mg enkrat dnevno za obdobje trajanja prekinitve jemanja binimetiniba (glejte preglednici 1 in 2), saj bolniki enkorafeniba kot samostojnega zdravila v odmerku 450 mg ne prenašajo dobro. Če je jemanje binimetiniba trajno prekinjeno, se mora prekiniti tudi jemanje enkorafeniba.

Če je jemanje enkorafeniba začasno prekinjeno (glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila enkorafenib), je treba prekiniti tudi jemanje binimetiniba. Če je jemanje enkorafeniba trajno prekinjeno, je treba ukiniti jemanje binimetiniba.

Za informacije o odmerjanju in priporočenih spremembah odmerka enkorafeniba glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila enkorafenib.

Preglednica 1: Priporočene spremembe odmerka binimetiniba (uporabljenega v kombinaciji z enkorafenibom) pri izbranih neželenih učinkih

Resnost neželenega učinka ^a	Binimetinib
<i>Kožne reakcije</i>	
2. stopnja	Nadaljevanje jemanja binimetiniba; če se izpuščaj poslabša ali po 2 tednih zdravljenja ne izboljša, prenehanje jemanja binimetiniba, dokler se stanje ne izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje, ter nato nadaljevanje z enakim odmerkom, če je šlo za prvi pojav, oziroma z zmanjšanim odmerkom, če je šlo za ponovni pojav neželenega učinka 2. stopnje;
3. stopnja	Prenehanje jemanja binimetiniba, dokler se stanje ne izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje, ter nato nadaljevanje z enakim odmerkom, če je šlo za prvi pojav, oziroma z zmanjšanim odmerkom, če je šlo za ponovni pojav neželenega učinka 3. stopnje;
4. stopnja	Trajna prekinitev jemanja binimetiniba.
<i>Očesni dogodki</i>	
Simptomatični odstop mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED) (2. ali 3. stopnja)	Prekinitev jemanja binimetiniba za do 2 tedna in ponoven oftalmološki pregled, vključno z oceno ostrine vida: - če se stanje izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje, nadaljevanje jemanja enakega odmerka binimetiniba, - če se stanje izboljša do 2. stopnje, nadaljevanje jemanja manjšega odmerka binimetiniba; - če se stanje ne izboljša do 2. stopnje, trajna prekinitev jemanja binimetiniba.
Simptomatični RPED (4. stopnja), povezan z zmanjšano ostrino vida (4. stopnja)	Trajna prekinitev jemanja binimetiniba.
Zapora mrežnične vene (RVO)	Trajna prekinitev jemanja binimetiniba.
<i>Srčni dogodki</i>	
Zmanjšani ali asimptomatični iztisni delež levega prekata (LVEF) 2. stopnje, absolutno zmanjšanje LVEF za več kot 10 % glede na izhodiščno vrednost, ki je pod spodnjo mejo normalne vrednosti (LLN)	LVEF je treba oceniti vsaka 2 tedna, - če je asimptomatični: jemanje binimetiniba je treba prekiniti za do 4 tedne in nato nadaljevati z zmanjšanim odmerkom binimetiniba, če v obdobju 4 tednov velja vse od spodaj naštetega: - vrednost LVEF je enaka ali nad LLN; - absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost je 10 % ali manj; - če se vrednost LVEF ne izboljša v 4 tednih, je treba jemanje binimetiniba trajno prekiniti.
Zmanjšanje LVEF 3. ali 4. stopnje ali simptomatična disfunkcija levega prekata (LVD)	Trajna prekinitev jemanja binimetiniba. LVEF je treba oceniti vsaka 2 tedna do okrevanja.
<i>Rabdomioliza/dvig kreatin fosfokinaze (CK)</i>	
3. stopnja (CK > 5–10-kratnika zgornje meje normalne vrednosti (ULN)), asimptomatično	Nadaljevanje z enakim odmerkom binimetiniba ob zagotavljanju zadostne hidriranosti bolnika.
4. stopnja (CK > 10-kratnika ULN), asimptomatično	Prekinitev jemanja binimetiniba dokler se stanje ne izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje ob zadostni hidriranosti bolnika.

Resnost neželenega učinka^a	Binimetinib
3. ali 4. stopnja (CK > 5-kratnika ULN) z mišičnimi simptomi ali ledvično okvaro	Prekinitev jemanja binimetiniba dokler se stanje ne izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje; - če se v 4 tednih stanje izboljša, nadaljevanje z zmanjšanim odmerkom binimetiniba, ali - trajna prekinitev jemanja binimetiniba.
<i>Venski tromboembolizem (VTE)</i>	
Nezapletena globoka venska tromboza (DVT) ali pljučna embolija (PE) ≤ 3. stopnje	Prekinitev jemanja binimetiniba; - če se stanje izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje, nadaljevanje z zmanjšanim odmerkom binimetiniba, ali - če se stanje ne izboljša, trajna prekinitev jemanja binimetiniba.
PE 4. stopnje	Trajna prekinitev jemanja binimetiniba.
<i>Nenormalni laboratorijski izvidi delovanja jeter</i>	
2. stopnja aspartat aminotransferaza (AST) ali alanin aminotransferaza (ALT) > 3-kratnika ≤ 5-kratnika zgornje meje normalne vrednosti (ULN)	Nadaljevanje z enakim odmerkom binimetiniba; če se v 2 tednih stanje ne izboljša, prekinitev jemanja binimetiniba, dokler se stanje ne izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje, oziroma do izhodiščne vrednosti, ter nato nadaljevanje z enakim odmerkom.
Prvi pojav 3. stopnje (AST ali ALT > 5-kratnika ULN in bilirubin v krvi > 2-kratnika ULN)	Prekinitev jemanja binimetiniba za do 4 tedne; - če se stanje izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje, oziroma do izhodiščne vrednosti, nadaljevanje z zmanjšanim odmerkom binimetiniba, ali - če se stanje ne izboljša, trajna prekinitev jemanja binimetiniba.
Prvi pojav 4. stopnje (AST ali ALT > 20-kratnika ULN)	Prekinitev jemanja binimetiniba za do 4 tedne; - če se stanje izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje oziroma do izhodiščne vrednosti, nadaljevanje z zmanjšanim odmerkom binimetiniba, ali - če se stanje ne izboljša, trajna prekinitev jemanja binimetiniba; ali trajna prekinitev jemanja binimetiniba.
Ponovni pojav 3. stopnje (AST ali ALT > 5-kratnika ULN in bilirubin v krvi > 2-kratnika ULN)	Razmisliti je treba o trajni prekinitvi jemanja binimetiniba.
Ponovni pojav 4. stopnje (AST ali ALT > 20-kratnika ULN)	Trajna prekinitev jemanja binimetiniba.
<i>Intersticijska pljučna bolezen (ILD)/pljučnica</i>	
2. stopnja	Prekinitev jemanja binimetiniba za do 4 tedne; - če se stanje izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje, nadaljevanje z zmanjšanim odmerkom binimetiniba, ali - če se stanje ne izboljša v 4 tednih, trajna prekinitev jemanja binimetiniba.
3. ali 4. stopnja	Trajna prekinitev jemanja binimetiniba.

^a Terminološko poenotena merila neželenih učinkov Nacionalnega onkološkega inštituta, različica 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE)

Preglednica 2: Priporočene spremembe odmerka binimetiniba (uporabljenega v kombinaciji z enkorafenibom) pri drugih neželenih učinkih

Resnost neželenega učinka	Binimetinib
• Ponavljajoči se ali nevzdržni neželeni učinki 2. stopnje • Prvi pojav neželenih učinkov 3. stopnje	Prekinitev jemanja binimetiniba za do 4 tedne; • če se stanje izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje oziroma do izhodiščne vrednosti, nadaljevanje z zmanjšanim odmerkom binimetiniba, ali • če se stanje ne izboljša, trajna prekinitev jemanja binimetiniba.
• Prvi pojav neželenih učinkov 4. stopnje	Prekinitev jemanja binimetiniba za do 4 tedne; • če se stanje izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje oziroma do izhodiščne vrednosti, nadaljevanje z zmanjšanim odmerkom binimetiniba, ali • če se stanje ne izboljša, trajna prekinitev jemanja binimetiniba; ali trajna prekinitev jemanja binimetiniba.
• Ponovni pojav neželenih učinkov 3. stopnje	Razmisliti je treba o trajni prekinitvi vnosa binimetiniba.
• Ponovni pojav neželenih učinkov 4. stopnje	Trajna prekinitev jemanja binimetiniba.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje naj traja toliko časa, dokler ima bolnik od njega še koristi oziroma dokler se ne razvije nesprejemljiva toksičnost.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik pozabi vzeti odmerek binimetiniba, zdravila ne sme vzeti, če je do naslednjega odmerka manj kot 6 ur.

Bruhanje

Če bolnik po vzetju binimetiniba bruha, ne sme vzeti novega odmerka, ampak mora naslednji odmerek vzeti po običajnem urniku.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Za bolnike, stare 65 let ali več, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (Child-Pugh A).

Ker pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh B) ali hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) dajanje enkorafeniba ni priporočljivo, se pri teh bolnikih dajanje binimetiniba ne priporoča (glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila enkorafenib).

Ledvična okvara

Za bolnike z ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni priporočena (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila binimetinib pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Mektovi je namenjeno za peroralno uporabo.

Tablete je treba pogoltniti cele z vodo. Lahko se jemljejo skupaj s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Binimetinib je treba jemati v kombinaciji z enkorafenibom. Za dodatne informacije o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih, povezanih z zdravljenjem z enkorafenibom, glejte poglavje 4.4 Povzetka glavnih značilnosti zdravila enkorafenib.

Binimetinib v kombinaciji z enkorafenibom pri bolnikih z napredovano boleznijo ob jemanju zaviralca BRAF

Na voljo so omejeni podatki o uporabi kombinacije binimetiniba z enkorafenibom pri bolnikih, pri katerih je, ob predhodnem jemanju zaviralca BRAF za zdravljenje neresektabilnega ali metastatskega melanoma z mutacijo BRAF V600, bolezen napredovala. Ti podatki kažejo, da je učinkovitost uporabe te kombinacije pri teh bolnikih nižja.

Binimetinib v kombinaciji z enkorafenibom pri bolnikih z metastazami v možganih

Na voljo so omejeni podatki o učinkovitosti kombinacije binimetiniba in enkorafeniba pri bolnikih z melanomom z mutacijo V600 gena BRAF ali NSCLC z mutacijo V600E gena BRAF, ki imajo metastaze v možganih (glejte poglavje 5.1).

Disfunkcija levega prekata (LVD – Left ventricular dysfunction)

Pri uporabi binimetiniba se lahko pojavi LVD, opredeljena kot simptomatično ali asimptomatično zmanjšanje iztisnega deleža.

Priporočeno je, da se LVEF oceni z ehokardiografijo ali slikanjem MUGA (multi-gated acquisition scan) pred začetkom uporabe binimetiniba, 1 mesec po začetku uporabe in nato v približno 3-mesečnih intervalih ali pogosteje, kakor je klinično indicirano, v času trajanja terapije. Pojav zmanjšanja LVEF je mogoče zdraviti z začasno prekinitvijo zdravljenja, zmanjšanjem odmerka ali popolno prekinitvijo zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Varnosti binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom niso ocenjevali pri bolnikih, ki imajo izhodiščno vrednost LVEF pod 50 % ali pod spodnjo mejo normalne vrednosti (LLN). Pri teh bolnikih je binimetinib treba uporabljati previdno in v primeru simptomatične disfunkcije levega prekata, LVEF 3. ali 4. stopnje ali absolutnem zmanjšanju LVEF ≥ 10 % od izhodiščne vrednosti, prenehati z uporabo binimetiniba in ocenjevati LVEF vsaka 2 tedna do okrevanja.

Krvavitve

Pri uporabi binimetiniba lahko pride do krvavitev, vključno z večjimi krvavitvami (glejte poglavje 4.8). Tveganje za pojav krvavitev se poveča ob sočasnem zdravljenju z antikoagulacijskimi in antitrombotičnimi zdravili. Pojav krvavitev 3. stopnje ali višje je treba nadzirati s prekinitvijo dajanja zdravila, zmanjšanjem odmerka ali popolnim prenehanjem zdravljenja (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2) in kakor je klinično indicirano.

Očesne toksičnosti

Pri uporabi binimetiniba se lahko pojavijo očesne toksičnosti, vključno s simptomatičnim odstopom mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED) in zaporo mrežnične vene (RVO). Pri bolnikih, zdravljenih z binimetinibom v kombinaciji z enkorafenibom, so poročali o vnetju uvee, vključno z iridociklitisom in vnetjem šarenice (glejte poglavje 4.8).

Uporaba binimetiniba ni priporočljiva pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti RVO. Varnost binimetiniba ni bila dokazana pri bolnikih, ki imajo faktorje tveganja za RVO, vključno z nenadzorovanim glavkomom, očesno hipertenzijo, nenadzorovano sladkorno boleznijo ali anamnezo hiperviskoznega ali hiperkoagulabilnega sindroma. Pri teh bolnikih je treba binimetinib uporabljati previdno.

Bolnike je treba ob vsakem obisku pregledati za simptome novih ali poslabšanih motenj vida. Če so identificirani simptomi novih ali poslabšanih motenj vida, ki vključujejo zmanjšan centralni vid, zamegljen vid ali izgubo vida, se priporoča takojšen oftalmološki pregled.

Pojav simptomatičnega RPED je mogoče zdraviti z začasno prekinitvijo zdravljenja, zmanjšanjem odmerka ali popolno prekinitvijo zdravljenja (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Zdravljenje z binimetinibom je treba trajno prekiniti ob pojavu RVO (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Če se med terapijo pri bolniku pojavi vnetje uvee, za navodila glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila enkorafenib.

Dvig CK in rabdomioliza

Pri bolnikih, zdravljenih z binimetinibom (glejte poglavje 4.8), so opazili asimptomatična povišanja kreatin fosfokinaze (CK). Občasno so poročali o rabdomiolizi. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom z nevromuskulatornimi stanji, ki so povezana z dvigom CK in rabdomiolizo.

Raven CK in kreatinina je treba v prvih 6 mesecih zdravljenja spremljati enkrat na mesec in kot je klinično indicirano. Bolnikom je treba svetovati, da med zdravljenjem vzdržujejo vnos zadostne količine tekočin. Glede na resnost simptomov in stopnjo dviga CK ali kreatinina je lahko potrebno zmanjšati odmerek oziroma začasno ali popolnoma prekiniti jemanje binimetiniba (glejte razpredelnico 1 v poglavju 4.2).

Hipertenzija

Pri uporabi binimetiniba se lahko pojavi hipertenzija ali poslabšanje obstoječe hipertenzije. Izmeriti je treba izhodiščni krvni tlak in ga nato med zdravljenjem spremljati ter po potrebi uvesti standardno terapijo za spremljanje hipertenzije. V primeru hude hipertenzije se priporoča začasna prekinitve jemanja binimetiniba, dokler hipertenzija ni spet pod nadzorom (glejte razpredelnico 2 v poglavju 4.2).

Venski tromboembolizem (VTE)

Pri uporabi binimetiniba se lahko pojavi VTE (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z anamnezo VTE ali s tveganjem za VTE je treba binimetinib uporabljati previdno.

Če se med terapijo pri bolniku pojavi VTE ali pljučna embolija, je treba začasno prekiniti zdravljenje, zmanjšati odmerek ali popolnoma prekiniti zdravljenje (glejte razpredelnico 1 v poglavju 4.2).

Pljučnica/intersticijska pljučna bolezen (ILD)

Pri uporabi binimetiniba se lahko pojavi pljučnica/ILD. Zdravljenje z binimetinibom je treba prekiniti pri bolnikih, pri katerih sumimo na pljučnico ali ILD, vključno z bolniki, ki kažejo nove ali razvite simptome pljučnih stanj, kot so kašelj, dispneja, hipoksija, retikularna zasenčenja ali pljučna infiltracija (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2). Zdravljenje z binimetinibom je treba trajno prekiniti pri bolnikih z diagnozo z zdravljenjem povezane pljučnice ali ILD.

Nove primarne malignosti

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci BRAF, so opazili nove primarne kožne in nekožne malignosti, ki se lahko pojavijo tudi pri jemanju binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom (glejte poglavje 4.8).

Kožne malignosti

Kožne malignosti, kot je ploščatocelični karcinom kože (cuSCC), vključno s keratoakantomom, so opazili pri bolnikih, zdravljenih z binimetinibom v kombinaciji z enkorafenibom.

Opraviti je treba dermatološki pregled pred uvedbo zdravljenja z binimetinibom v kombinaciji z enkorafenibom in nato še vsaka 2 meseca med zdravljenjem ter do 6 mesecev po prenehanju zdravljenja. Vsako sumljivo kožno spremembo je treba izrezati in poslati na histopatološko oceno. Bolnikom je treba naročiti, naj svojega zdravnika takoj obvestijo o pojavu kakršnih koli sprememb na koži. Jemanje binimetiniba in enkorafeniba je treba nadaljevati z nespremenjenim odmerkom.

Nekožne malignosti

Na podlagi mehanizma delovanja lahko enkorafenib povzroči malignosti, povezane z aktivacijo gena RAS preko mutacije ali drugih mehanizmov. Bolnikom, ki jemljejo binimetinib v kombinaciji z enkorafenibom, je treba, kot je klinično primerno, pred in med zdravljenjem ter po njem pregledati glavo in vrat, opraviti računalniško tomografijo (CT) prsnega koša/trebuha, pregled zadnjika in ginekološki pregled (pri ženskah) ter pregledati celotno krvno sliko.

Razmisliti je treba o trajni prekinitvi zdravljenja z binimetinibom in enkorafenibom pri bolnikih, pri katerih se razvijejo nekožne malignosti, pozitivne na mutacijo RAS. Pred dajanjem binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom bolnikom, ki so imeli ali imajo raka, povezanega z mutacijo RAS, je treba skrbno preučiti razmerje med koristjo in tveganjem.

Sindrom tumorske lize (TLS – tumour lysis syndrome)

Pojav TLS, ki je lahko usoden, je bil povezan z uporabo binimetiniba skupaj z enkorafenibom (glejte poglavje 4.8). Dejavniki tveganja za TLS vključujejo veliko tumorsko obremenitev, že obstoječo kronično ledvično insuficienco, oligurijo, dehidracijo, hipotenzijo in kisel urin. Te bolnike je treba skrbno spremljati in jih nemudoma zdraviti, kot je klinično indicirano, razmisliti pa je treba tudi o profilaktični hidraciji.

Nenormalni laboratorijski izvidi delovanja jeter

Ob jemanju binimetiniba se lahko pojavijo nenormalni laboratorijski izvidi delovanja jeter, vključno s povišanjem vrednosti AST in ALT (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z binimetinibom in enkorafenibom je treba izmeriti laboratorijske vrednosti delovanja jeter in jih v prvih 6 mesecih zdravljenja preveriti najmanj enkrat na mesec, nato pa kot je klinično indicirano. Ukrepi ob pojavu nenormalnih laboratorijskih izvidov delovanja jeter so prekinitev zdravljenja, zmanjšanje odmerka ali popolno prenehanje zdravljenja (glejte razpredelnico 1 v poglavju 4.2).

Jetrna okvara

Presnova v jetrih, zlasti glukuronidacija, je primarna pot izločanja binimetiniba (glejte poglavje 5.2). Ker uporaba enkorafeniba ni priporočljiva pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh B) in hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C), dajanje binimetiniba tem bolnikom ni priporočljivo (glejte poglavji 4.2. in 5.2).

Laktozna intoleranca

Zdravilo Mektovi vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na binimetinib

Binimetinib se primarno presnavlja z glukuronidacijo preko UGT1A1. Obseg interakcij z zdravili, povezanih z indukcijo oziroma zaviranjem UGT1A1, verjetno ni klinično pomemben (glejte poglavje 5.2). Ta obseg ni bil ocenjen z uradno klinično študijo, zato je pri sočasni uporabi induktorjev UGT1A1 (npr. rifampicina in fenobarbitala) in zaviralcev UGT1A1 (npr. indinavira, atazanavira in sorafeniba) potrebna previdnost.

Čeprav je enkorafenib relativno močen reverzibilni zaviralec UGT1A1 ob sočasni uporabi binimetiniba z enkorafenibom ni bilo klinično opaženih razlik v izpostavljenosti binimetinibu (glejte poglavje 5.2).

Induktorji encimov CYP1A2 (npr. karbamazepin in rifampicin) in induktorji prenosa s Pgp (npr. šentjanževka ali fenitoin) lahko zmanjšajo izpostavljenost binimetinibu, kar lahko povzroči zmanjšanje učinkovitosti.

Učinki binimetiniba na druga zdravila

Binimetinib je potencialni induktor encima CYP1A2, zato je pri sočasni uporabi z občutljivimi substrati (npr. duloksetinom in teofilinom) potrebna previdnost.

Binimetinib je šibek zaviralec prenašalca OAT3, zato je pri sočasni uporabi z občutljivimi substrati (npr. pravastatinom in ciprofloksacinom) potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z binimetinibom in vsaj še 1 mesec po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi binimetiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila binimetinib ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Če bolnica jemlje binimetinib med nosečnostjo ali med jemanjem binimetiniba zanosi, jo je treba opozoriti o možni nevarnosti za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se binimetinib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Mektovi, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih binimetiniba na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Binimetinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih, zdravljenih z binimetinibom, so v kliničnih študijah poročali o motnjah vida. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če zaznajo motnje vida ali kateri koli drug neželeni učinek, ki bi lahko vplival na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavji 4.4. in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost binimetiniba (peroralno 45 mg dvakrat dnevno) v kombinaciji z enkorafenibom (peroralno 450 mg enkrat dnevno) so ovrednotili pri skupni populaciji 372 bolnikov za vrednotenje varnosti (ISP – integrated safety population), ki je vključevala bolnike z neresekabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo V600 gena BRAF in napredovanim NSCLC z mutacijo V600E gena BRAF (v nadaljevanju ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450). V ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je 274 bolnikov prejelo kombinacijo za zdravljenje neresekabilnega ali metastatskega melanoma z mutacijo V600 gena BRAF (v dveh študijah II. faze (CMEK162X2110 in CLGX818X2109) in eni študiji III. faze (CMEK162B2301, 1. del)), 98 bolnikov pa je prejelo kombinacijo za zdravljenje napredovanega NSCLC z mutacijo V600E gena BRAF (v eni nerandomizirani študiji II. faze (ARRAY-818-202)) (glejte poglavje 5.1).

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 25\%$) pri bolnikih, zdravljenih z enkorafenibom v kombinaciji z binimetinibom, so bili utrujenost, slabost, driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, miopatija/mišične bolezni in boleči sklepi.

Varnost enkorafeniba (peroralni odmerek 300 mg enkrat na dan) v kombinaciji z binimetinibom (peroralni odmerek 45 mg dvakrat na dan) se je ocenila pri 257 bolnikih z neresekabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo V600 gena BRAF (v nadaljevanju populacija v okviru kombinacije 300) na podlagi študije III. faze (CMEK162B2301, 2. del). Med najpogostejšimi neželenimi učinki ($> 25\%$), ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z odmerkom 300 mg enkorafeniba, skupaj z binimetinibom, so bili utrujenost, slabost in driska.

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki so spodaj navedeni po razvrstitvi organov po sistemu MedDRA in so razvrščeni po pogostnosti po naslednjem ključu: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznani (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni padajoče po resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z binimetinibom v kombinaciji z enkorafenibom v priporočenem odmerku (n = 372)

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost (vse stopnje)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe	ploščatocelični karcinom kože ^a	pogosti
	kožni papilom*	pogosti
	bazalnocelični karcinom*	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	zelo pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost ^b	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	sindrom tumorske lize	neznana pogostnost
Bolezni živčevja	periferna nevropatija*	zelo pogosti
	vrtočlavičica*	zelo pogosti
	glavobol*	zelo pogosti
	disgevizija	pogosti
	pareza obraza ^c	občasni

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost (vse stopnje)
Očesne bolezni	okvara vida*	zelo pogosti
	RPED*	zelo pogosti
	vnetje uvee*	pogosti
Srčne bolezni	disfunkcija levega prekata ^d	pogosti
Žilne bolezni	krvavitve ^e	zelo pogosti
	hipertenzija*	zelo pogosti
	venski tromboembolizem ^f	pogosti
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu*	zelo pogosti
	driska*	zelo pogosti
	bruhanje*	zelo pogosti
	slabost	zelo pogosti
	zaprtje	zelo pogosti
	kolitis ^g	pogosti
	pankreatitis*	občasni
Bolezni kože in podkožja	hiperkeratoza*	zelo pogosti
	izpuščaj*	zelo pogosti
	suha koža*	zelo pogosti
	srbenje*	zelo pogosti
	alopecija*	zelo pogosti
	fotosenzibilnost*	pogosti
	akneiformni dermatitis*	pogosti
	sindrom roka-noga (PPES)	pogosti
	rdečina*	pogosti
	panikulitis*	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija*	zelo pogosti
	miopatija/mišične bolezni ^h	zelo pogosti
	bolečine v hrbtu*	zelo pogosti
	bolečine v okončinah	zelo pogosti
	rabdomioliza	občasni
Bolezni sečil	odpoved ledvic*	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura*	zelo pogosti
	periferni edem ⁱ	zelo pogosti
	utrujenost*	zelo pogosti
Preiskave	zvišana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi	zelo pogosti
	zvišana vrednost transaminaze*	zelo pogosti
	zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze*	zelo pogosti
	zvišana vrednost kreatinina v krvi*	pogosti
	zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi	pogosti
	zvišana vrednost amilaze	pogosti
	zvišana vrednost lipaze	pogosti

*sestavljeni izrazi, ki so vključevali več kot en najprimernejši izraz

^a vključuje keratoakantom, ploščatocelični karcinom in ploščatocelični karcinom kože

^b med drugim vključuje angioedem, preobčutljivost na zdravilo, preobčutljivost, preobčutljivostni vaskulitis in urtikarijo

^c vključuje bolezen obraznega živca, paralizo obraza, parezo obraza in Bellovo parezo

^d vključuje disfunkcijo levega prekata, zmanjšanje iztisnega deleža, srčno popuščanje in nenormalni iztisni delež

^e vključuje krvavitve na različnih mestih, med drugim vključno s krvavitvijo v možganih, znotrajlobanjsko krvavitvijo, krvavitvijo iz nožnice, močno menstrualno krvavitvijo, intermenstrualno krvavitvijo, hematohezijo, hemoptizo, hemotoraksom, gastrointestinalno krvavitvijo in hematurijo

^f med drugim vključuje pljučno embolijo, globoko vensko trombozo, embolijo, tromboflebitis, površinski tromboflebitis, trombozo, flebitis, sindrom zgornje vene kave, trombozo mezenterične vene in trombozo vene kave

^g vključuje kolitis, ulcerozni kolitis, enterokolitis in proktitis

^h vključuje bolečine v mišicah, mišično šibkost, mišične krče, poškodbe mišic, miopatijo, miozitis

ⁱ med drugim vključuje zadrževanje tekočine, periferne edeme, lokalne edeme, generalizirane edeme in otekanje

Ko se je enkorafenib uporabljal v odmerku 300 mg enkrat na dan v kombinaciji z odmerkom 45 mg binimetiniba dvakrat na dan (kombinacija 300) v 2. delu študije CMEK162B2301, je bila pogostnost neželenih učinkov nižja v primerjavi z združeno populacijo bolnikov v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 pri naslednjih neželenih učinkih: anemija, periferna nevropatija, krvavitve, hipertenzija, srbenje (pogosti) in kolitis, zvišana vrednost amilaze in zvišana vrednost lipaze (občasni).

Opis izbranih neželenih učinkov

Kožne malignosti

Pri jemanju binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom so poročali o pojavu ploščatoceličnega karcinoma kože (CuSCC) (glejte poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila enkorafenib).

Očesni dogodki

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 se je RPED pojavil pri 22,3 % (83/372) bolnikov. RPED je bil 1. stopnje (asimptomatični) pri 15,6 % (58/372) bolnikov, 2. stopnje pri 5,1 % (19/372) bolnikov in 3. stopnje pri 1,6 % (6/372) bolnikov. Večino dogodkov so poročali kot retinopatijo, odstop mrežnice, subretinalno tekočino, makulozni edem in centralno serozno horioretinopatijo ter je povzročila prekinitev jemanja zdravila ali spremembo odmerka pri 3,8 % (14/372) bolnikov. Mediana časa do prvega pojava RPED (za vse stopnje) je bila 1,4 meseca (v razponu od 0,0 do 17,5 meseca). Okvara vida, vključno z zamegljenim vidom in zmanjšano ostrino vida, se je pojavila pri 23,1 % (86/372) bolnikov. Okvara vida je bila večinoma reverzibilna.

Pri jemanju binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom so poročali tudi o pojavu vnetja uvee (glejte poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila enkorafenib).

V 2. delu študije CMEK162B2301 so RPED pri bolnikih, zdravljenih v okviru kombinacije 300, opazili pri 12,5 % (32/257) bolnikov, pri 0,4 % (1/257) bolnikov je bila 4. stopnje.

Disfunkcija levega prekata

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 se je LVD pojavila pri 9,4 % (35/372) bolnikov. Dogodek 3. stopnje je bil poročan pri 1,3 % (5/372) bolnikov. Zaradi LVD je do prekinitve zdravljenja prišlo pri 0,8 % (3/372) bolnikov, pri 6,2 % (23/372) bolnikov je bilo jemanje zdravila prekinjeno oziroma je bil odmerek zmanjšan.

Mediana časa do prvega pojava LVD (katere koli stopnje) je bila 5,2 meseca (v razponu od 0,0 do 25,7 meseca) pri bolnikih z vrednostjo LVEF pod 50 %. Srednja vrednost LVEF se je znižala za 5,3 % pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 s srednje vrednosti 63,3 % pri izhodišču na 58,0 %. LVD je bila večinoma reverzibilna po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi jemanja.

Krvavitve

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 se je krvavitev pojavila pri 16,7 % (62/372) bolnikov. Večina dogodkov je bila 1. ali 2. stopnje: 13,2 % (49/372), 3,5 % (13/372) pa jih je bilo 3. ali višje stopnje. Pri redkih bolnikih je bilo treba prekiniti jemanje zdravila ali zmanjšati odmerek (2,4 % ali 9/372). Zdravljenje je bilo zaradi krvavitve treba prekiniti pri 0,8 % (3/372) bolnikov. Najpogostejši hemoragični dogodki so bili hematurija pri 2,7 % (10/372) bolnikov, hematohezija pri 2,7 % (10/372) in rektalna krvavitev pri 2,2 % (8/372) bolnikov. Pri enem bolniku je krvavitev iz želodčne razjede s sočasno odpovedjo več organov povzročila smrt. Krvavitev v možganih/znotrajlobanjska krvavitev se je pojavila pri 1,3 % (5/372) bolnikov, s smrtnim izidom pri 4 bolnikih. Vsi dogodki so se zgodili v primeru novih ali napredujočih metastaz v možganih.

V 2. delu študije CMEK162B2301 so pri bolnikih, zdravljenih v okviru kombinacije 300, krvavitve opazili pri 6,6 % (17/257) bolnikov, ki so bile pri 1,6 % (4/257) bolnikov 3–4. stopnje.

Hipertenzija

O pojavu zvišanega krvnega tlaka ali o poslabšanju obstoječe hipertenzije so poročali pri 11,0 % (41/372) bolnikov iz ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450. Hipertenzija je bila poročana kot dogodek 3. stopnje pri 5,1 % (19/372) bolnikov, vključno s hipertenzivno krizo (0,3 % (1/372)). Zaradi hipertenzije je bil pri 2,2 % (8/372) bolnikov jemanje zdravila prekinjeno oziroma odmerik zmanjšan. Neželene učinke zaradi hipertenzije je bilo treba dodatno zdraviti pri 7,5 % (28/372) bolnikov.

Venski tromboembolizem

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 se je VTE pojavil pri 4,8 % (18/372) bolnikov, vključno z 1,9 % (7/372) bolnikov, pri katerih se je razvila pljučna embolija. VTE je bil poročan kot dogodek 1. ali 2. stopnje pri 4,0 % (15/372) bolnikov in 3. ali 4. stopnje pri 0,8 % (3/372) bolnikov. Zaradi VTE je bilo treba prekiniti jemanje zdravila ali spremeniti odmerik pri 1,1 % (4/372) bolnikov in začeti dodatno zdravljenje pri 4,6 % (17/372) bolnikov.

Pankreatitis

Pri jemanju binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom so poročali o pojavu pankreatitisa (glejte poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila enkorafenib).

Kožne reakcije

Do kožnih reakcij lahko pride pri uporabi binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom.

Izpuščaj

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 se je izpuščaj pojavil pri 20,4 % (76/372) bolnikov. V večini primerov je šlo za blag dogodek, o dogodkih 3. ali 4. stopnje pa so poročali pri 1,1 % (4/372) bolnikov. Zaradi izpuščaja se je pri 0,8 % (3/372) bolnikov prenehalo zdravljenje, pri 2,4 % (9/372) bolnikov pa se je dajanje odmerkov prekinilo ali se je odmerik spremenil.

Akneiformni dermatitis

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 se je akneiformni dermatitis pojavil pri 4,0 % (15/372) bolnikov. O akneiformnem dermatitisu so poročali kot o dogodku 1. ali 2. stopnje pri 3,8 % (14/372) bolnikov in dogodku 3. stopnje pri 0,3 % (1/372) bolnikov. V nobenem primeru ni prišlo do prenehanja zdravljenja. Pri 0,5 % (2/372) bolnikov so poročali o spremembi odmerka.

Sindrom roka-noga

Pri jemanju binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom se lahko pojavi PPES (glejte poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila enkorafenib).

Fotosenzibilnost

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je do fotosenzibilnosti prišlo pri 4,3 % (16/372) bolnikov. V večini primerov je šlo za 1.–2. stopnjo, o 3. stopnji so poročali pri 0,3 % (1/372) bolnikov, v nobenem primeru pa ni prišlo do prenehanja zdravljenja. O prekinitvi jemanja zdravila ali spremembi odmerka so poročali pri 0,3 % (1/372) bolnikov.

Pareza obraza

O parezi obraza so poročali, ko se je binimetinib uporabljal v kombinaciji z enkorafenibom (glejte poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila enkorafenib).

Dvig CK/rabdomioliza

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je bil večinoma blag asimptomatični dvig CK poročan pri 23,9 % (89/372) bolnikov. Pojavnost neželenih učinkov 3. ali 4. stopnje je bila 5,1 % (19/372). Mediana časa do prvega pojava je bila 2,8 meseca (v razponu: 0,5–26 mesecev).

Pri bolnikih, zdravljenih z enkorafenibom v kombinaciji z binimetinibom, so poročali o rabdomiolizi pri 0,3 % (1/372) bolnikov. Pri tem bolniku je bil sočasno z rabdomiolizo opažen simptomatični dvig CK 4. stopnje.

Disfunkcija ledvic

Pri jemanju binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom je prišlo do dviga kreatinina v krvi in odpovedi ledvic (glejte poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila enkorafenib).

Nenormalni laboratorijski izvidi delovanja jeter

Pojavnosti nenormalnih laboratorijskih izvidov delovanja jeter, poročanih pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450, so navedene spodaj:

- povečana raven transaminaz: skupno 16,4 % (61/372) – 6,5 % (24/372) 3. stopnje,
- povečana vrednost GGT: skupno 11,3 % (42/372) – 6,7 % (25/372) 3.–4. stopnje.

V 2. delu študije CMEK162B2301 so bile pri bolnikih v okviru zdravljenja s kombinacijo 300 pojavnosti nenormalnih laboratorijskih izvidov delovanja jeter naslednje:

- povečana raven transaminaz: skupno 13,2 % (34/257) – 5,4 % (14/257) 3.–4. stopnje,
- povečana vrednost GGT: skupno 14,0 % (36/257) – 4,7 % (12/257) 3.–4. stopnje.

Bolezni prebavil

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je bila driska opažena pri 41,7 % (155/372) bolnikov in je dosegla 3. ali 4. stopnjo pri 3,8 % (14/372) bolnikov. Zaradi driske se je pri 0,8 % bolnikov prenehalo dajanje odmerkov, pri 8,1 % bolnikov pa se je dajanje odmerkov prekinilo ali se je odmerek spremenil. Do zaprtja je prišlo pri 24,7 % (92/372) bolnikov in je doseglo 1. ali 2. stopnjo.

Abdominalne bolečine so bile poročane pri 28,5 % (106/372) bolnikov in so dosegle 3. stopnjo pri 2,2 % (8/372) bolnikov. Do navzee je prišlo pri 46,0 % (171/372) bolnikov, pri čemer je bila pri 3,0 % (11/372) bolnikov opažena 3. stopnja. Do bruhanja je prišlo pri 31,2 % (116/372) bolnikov, pri čemer je bila pri 1,9 % (7/372) bolnikov poročana 3. stopnja.

V 2. delu študije CMEK162B2301 so pri bolnikih, zdravljenih v okviru kombinacije 300, slabost opazili pri 27,2 % (70/257) bolnikov, pri 1,6 % (4/257) bolnikov je bila 3. stopnje. Bruhanje so opazili pri 15,2 % (39/257) bolnikov, pri 0,4 % (1/257) bolnikov je prišlo do dogodkov 3. stopnje. Drisko so opazili pri 28,4 % (73/257) bolnikov, pri 1,6 % (4/257) bolnikov je prišlo do dogodkov 3. stopnje.

Bolezni prebavil so bile večinoma obvladovane s standardnim zdravljenjem.

Anemija

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je bila anemija poročana pri 23,1 % (86/372) bolnikov; pri 7,0 % (26/372) bolnikov je prišlo do dogodkov 3. ali 4. stopnje. Zaradi anemije noben bolnik ni prenehal z zdravljenjem, pri 3,2 % (12/372) bolnikov se je dajanje odmerkov moralo prekiniti ali se je odmerek moral spremeniti.

V 2. delu študije CMEK162B2301 so pri bolnikih, zdravljenih v okviru kombinacije 300, anemijo opazili pri 9,7 % (25/257) bolnikov, pri 2,7 % (7/257) bolnikov je prišlo do dogodkov 3.–4. stopnje.

Glavobol

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 se je glavobol pojavil pri 18,8 % (70/372) bolnikov, pri 1,1 % (4/372) bolnikov je prišlo do dogodkov 3. stopnje.

V 2. delu študije CMEK162B2301 so pri bolnikih, zdravljenih v okviru kombinacije 300, glavobol poročali pri 12,1 % (31/257) bolnikov, pri 0,4 % (1/257) bolnikov je bil 3. stopnje.

Utrujenost

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 se je utrujenost pojavila pri 48,1 % (179/372) bolnikov, vključno s 3. ali 4. stopnjo pri 4,3 % (16/372) bolnikov.

V 2. delu študije CMEK162B2301 so pri bolnikih, zdravljenih v okviru kombinacije 300, utrujenost opazili pri 33,5 % (86/257) bolnikov, z dogodki 3.-4. stopnje pri 1,6 % (4/257) bolnikov.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 (n = 372) je bilo 230 bolnikov (61,8 %) mlajših od 65 let, 107 bolnikov (28,8 %) je bilo starih med 65 in 74 let, 35 bolnikov (9,4 %) pa je bilo starejših od 75 let. Med starejšimi (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki skupno ni bilo opaženih razlik glede varnosti ali učinkovitosti, razen pri driski in srbenju, o katerih so pogosteje poročali pri starejših bolnikih. V starostni podskupini bolnikov, starih 75 let ali več, so pogosteje poročali o neželenih učinkih 3. ali višje stopnje (62,9 % v primerjavi s 47,5 %) in neželenih učinkih (vse stopnje), zaradi katerih je bila potrebna sprememba odmerka katerega koli zdravila iz študije (60,0 % v primerjavi z 48,1 %) ali zaradi katerih je bilo zdravljenje prekinjeno (25,7 % v primerjavi s 7,4 %), kot pri bolnikih, mlajših od 75 let. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali z večjo pojavnostjo pri bolnikih, starih 75 let ali več, v primerjavi z bolniki, ki so bili mlajši od 75 let, so vključevali utrujenost, slabost, drisko, bruhanje in anemijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek binimetiniba, ki se je v kliničnih študijah ocenjeval kot samostojno zdravilo, je bil 80 mg peroralno dvakrat na dan ter je bil povezan z očesno (horioretinopatija) in kožno toksičnostjo (akneiformni dermatitis).

Za preveliko odmerjanje ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja moramo bolnika zdraviti s potrebnimi podpornimi ukrepi in ga ustrezno spremljati. Ker je binimetinib v veliki meri vezan na proteine v plazmi, pri zdravljenju prevelikega odmerjanja binimetiniba hemodializa verjetno ne bo učinkovita.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EE03

Mehanizem delovanja

Binimetinib je z ATP nekompetitivni, reverzibilni zaviralec kinazne aktivnosti z mitogenom aktivirane in zunajceličnim signalom regulirane kinaze 1 in 2 (MEK1 in MEK2). V brezceličnem sistemu binimetinib zavira MEK1 in MEK2 pri polovični največji inhibitorni koncentraciji (IC_{50}) 12–46 nM. Proteini MEK so regulatorji pred potjo kinaze, regulirane z zunajceličnim signalom (ERK), ki spodbuja celično proliferacijo. Pri melanomu in drugih vrstah raka to pot pogosto aktivirajo mutirane oblike gena BRAF, ki aktivirajo MEK. Binimetinib zavira aktivacijo proteinov MEK, ki jo sproži BRAF, in zavira kinazno aktivnost proteinov MEK. Binimetinib zavira rast celičnih linij melanoma z mutacijo V600 gena BRAF in kaže protitumorske učinke na živalskih modelih melanoma z mutacijo V600 gena BRAF.

Kombinacija z enkorafenibom

Oba, binimetinib in enkorafenib (zaviralec BRAF, glejte poglavje 5.1 Povzetka glavnih značilnosti zdravila enkorafeniba), zavirata pot MAPK, kar privede do večje protitumorske aktivnosti v primerjavi z zdravljenjem s samo enim od obeh zdravil.

Klinična učinkovitost in varnost

Neresektabilni ali metastatski melanom z mutacijo V600 gena BRAF

Varnost in učinkovitost binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom sta bili ocenjeni v dvodelni, randomizirani (1 : 1 : 1), z učinkovino nadzorovani, odprti multicentrični študiji III. faze na bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo V600 E ali K gena BRAF (študija CMEK162B2301), zaznana z uporabo analize BRAF. Bolniki so imeli histološko potrjen kožni ali neznani primarni melanom, bolniki z uvealnim ali mukoznim melanomom pa so bili izključeni. Bolniki so pred tem lahko prejemali adjuvantno zdravljenje in eno predhodno imunoterapijo za neresektabilno lokalno napredujočo ali metastatsko bolezen. Predhodno zdravljenje z zaviralci BRAF/MEK ni bilo dovoljeno.

Študija CMEK162B2301, 1. del

V 1. delu so bili bolniki v študiji randomizirani na prejemanje 45 mg binimetiniba peroralno dvakrat na dan skupaj z dnevnim odmerkom 450 mg enkorafeniba peroralno (Kombinacija 450, n = 192), z dnevnim odmerkom 300 mg enkorafeniba peroralno (v nadaljevanju Enko 300, n = 194) ali z peroralnim odmerkom 960 mg vemurafeniba dvakrat na dan (v nadaljevanju Vem, n = 191). Zdravljenje je potekalo do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana po stadijih Ameriškega združenega odbora za raka (AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a ali IVM1b proti IVM1c) in lestvici za ocenjevanje stanja bolnikove zmogljivosti onkološke skupine za preučevanje raka (ECOG) (0 proti 1) ter predhodne imunoterapije za neresektabilno ali metastatsko bolezen (»Da« proti »Ne«).

Primarna meritev za oceno učinkovitosti je bila preživetje brez napredovanja (PFS) pri kombinaciji 450 v primerjavi z vemurafenibom. Ocenjevanje je potekalo s strani neodvisnega slepega odbora za pregled (BIRC). PFS, kot so ga ocenili raziskovalci (ocenjevanje raziskovalcev), je predstavljal podporno analizo. Dodatna sekundarna končna meritev je vključevala PFS pri kombinaciji 450 v primerjavi z Enko 300. Druge sekundarne primerjave učinkovitosti med kombinacijo 450 in vemurafenibom ali Enko 300 so vključevale celokupno preživetje (OS), objektivno stopnjo odziva (ORR), trajanje odziva (DoR) in stopnjo nadzora bolezni (DCR), kot so jih ocenili odbor BIRC in raziskovalci.

Mediana starosti bolnikov je bila 56 let (od 20 do 89), 58 % bolnikov je bilo moških, 90 % belcev in 72 % je imelo izhodiščno stanje zmogljivosti ECOG 0. Večina bolnikov je imela metastatsko bolezen (95 %) in stadij IVM1c (64 %); 27 % bolnikov je imelo povišano izhodiščno vrednost serumske laktat-dehidrogenaze (LDH), 45 % bolnikov je imelo vsaj 3 organe s tumorji v izhodišču in 3,5 % jih je imelo možganske metastaze. 27 bolnikov (5 %) je predhodno prejelo predhodno imunoterapijo (anti-PD1/PDL1 ali ipilimumab) (8 bolnikov pri kombinaciji 450 (4 %); 7 bolnikov pri vemurafenibu (4 %); 12 bolnikov pri Enko 300 (6 %), vključno z 22 bolniki z metastatsko boleznijo (6 bolnikov pri kombinaciji 450, 5 bolnikov pri vemurafenibu, 11 bolnikov pri Enko 300) in 5 bolniki v okviru adjuvantnega zdravljenja (2 bolnika pri kombinaciji 450, 2 bolnika pri vemurafenibu, 1 bolnik pri Enko 300).

Mediana trajanja izpostavljenosti je bila 11,7 mesecev pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo 450, 7,1 mesecev pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba, in 6,2 mesecev pri bolnikih, zdravljenih z vemurafenibom. Mediana relativne jakosti odmerka (RDI) za kombinacijo 450 je bila 99,6 % za binimetinib in 100 % za enkorafenib, mediana RDI za Enko 300 je bila 86,2 %, za vemurafenib pa 94,5 %.

1. del študije CMEK162B2301 je pokazal statistično pomembno izboljšanje vrednosti PFS pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo 450, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z vemurafenibom. V preglednici 4 je povzetek vrednosti PFS in drugih rezultatov učinkovitosti glede na centralni pregled podatkov, ki ga je izvedel neodvisni slepi radiološki odbor.

Rezultati učinkovitosti po oceni raziskovalcev so se ujemali z rezultati neodvisnega centralnega ocenjevanja. Z nestratificiranimi analizami podskupin so se pokazale ocenjene vrednosti v korist kombinaciji 450, vključno z izhodiščno vrednostjo encima LDH, s stanjem zmogljivosti ECOG in stadijem po AJCC.

Preglednica 4: Študija CMEK162B2301, 1. del: Preživetje brez napredovanja in potrjeni rezultati skupnega odziva (neodvisni centralni pregled)

	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (Kombinacija 450)	Enkorafenib n = 194 (Enko 300)	Vemurafenib n = 191(Vem)
Končni datum: 19. maj 2016			
PFS (primarna analiza)			
Število dogodkov (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, meseci (95 % IZ)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95 % IZ) (proti Vem) p-vrednost (stratificirani log-rank test) ^b	0,54 (0,41; 0,71) < 0,0001		
HR ^a (95 % IZ) (proti Vem) Nominalna p-vrednost		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95 % IZ) (proti Enko 300) p-vrednost (stratificirani log-rank test) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Potrjeni skupni odzivi			
Stopnja skupnega odziva, n (%) (95 % IZ)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95 % IZ)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Trajanje odziva			
Mediana, meseci (95 % IZ)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)

IZ = interval zaupanja; CR = skupni odziv; DCR = stopnja nadzora bolezni (CR + PR + SD + brez CR/brez PD; brez CR/brez PD velja samo za bolnike brez ciljne lezije, ki niso dosegli CR ali ki nimajo progresivne bolezni (PD)); HR = razmerje tveganja; NE = neovrednoteno; PFS = preživetje brez napredovanja; PR = delni odziv; SD = stabilna bolezen; Vem = vemurafenib.

^a Razmerje tveganja glede na stratificiran Coxov model sorazmernega tveganja

^b p-vrednost log-rank testa (2-stranski)

Kakovost življenja (QoL) (končni datum: 19. maj 2016)

Za raziskovanje meritev rezultatov, o katerih so bolniki poročali, glede kakovosti življenja in delovanja, glede simptomov melanoma ter neželenih učinkov v povezavi z zdravljenjem, so se uporabili funkcionalna ocena zdravljenja raka – melanom (FACT-M), glavni vprašalnik o kakovosti življenja Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC QLQ-C30) in 5-dimenzijski 5-stopenjski vprašalnik EuroQoL (EQ-5D-5L). Dokončno 10-odstotno poslabšanje po oceni FACT-M in vprašalniku EORTC QLQ-C30 je bilo glede na druga zdravljenja bistveno zakasnjeno pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo 450. Mediana časa do 10-odstotnega dokončnega poslabšanja po oceni FACT-M ni bila dosežena pri zdravljenju s kombinacijo 450, pri zdravljenju z vemurafenibom pa je bila 22,1 meseca (95 % IZ: 15,2, NE) z vrednostjo HR razlike 0,46 (95 % IZ: 0,29, 0,72). Analiza časa do dokončnega 10-odstotnega poslabšanja po oceni z vprašalnikom EORTC QLQ-C30 je pokazala podobne rezultate.

Bolniki v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 niso poročali o spremembi oz. so poročali o rahlem izboljšanju glede na povprečno spremembo od izhodiščne vrednosti indeksa vprašalnika EQ-5D-5L pri vseh obiskih, medtem ko so bolniki, ki so prejeli vemurafenib ali enkorafenib, poročali o zmanjšanju pri vseh obiskih (s statistično pomembnimi razlikami). Ocena spremembe rezultata skozi čas je pokazala enak trend pri vprašalniku EORTC QLQ-C30 in pri vseh obiskih za FACT-M.

Študija CMEK162B2301, 2. del

2. del študije CMEK162B2301 je bil zasnovan za ocenjevanje doprinosa, ki ga ima binimetinib v kombinaciji enkorafeniba in binimetiniba.

Vrednost PFS pri dnevnem peroralnem vnosu 300 mg enkorafeniba v kombinaciji z vnosom 45 mg binimetiniba peroralno dvakrat dnevno (kombinacija 300, n = 258) se je primerjala z vrednostjo PFS pri Enko 300 (n = 280, vključno s 194 bolniki iz 1. dela in 86 bolniki iz 2. dela). Sodelovanje v 2. delu se je začelo, ko so bili vsi bolniki iz 1. dela randomizirani.

Končna analiza učinkovitosti študije CMEK162B2301, 1. in 2. del (končni datum: 31. marec 2023)

Končna analiza učinkovitosti je bila skladna z rezultati vmesne analize in je pokazala korist pri OS za kombinacijo 450 v primerjavi z vemurafenibom (HR 0,67 [95% IZ: 0,53; 0,84] z mediano OS 33,6 meseca v primerjavi s 16,9 meseca). Rezultati PFS in ORR (po BIRC) so prav tako potrdili številčno korist v dobro kombinacije 450, pri čemer je bila mediana PFS daljša za 7,6 meseca v skupini, ki je jemala kombinacijo 450, v primerjavi s skupino, ki je jemala vemurafenib. Za celotne podrobne končne rezultate učinkovitosti glejte preglednico 5 ter slike 1 in 2 spodaj.

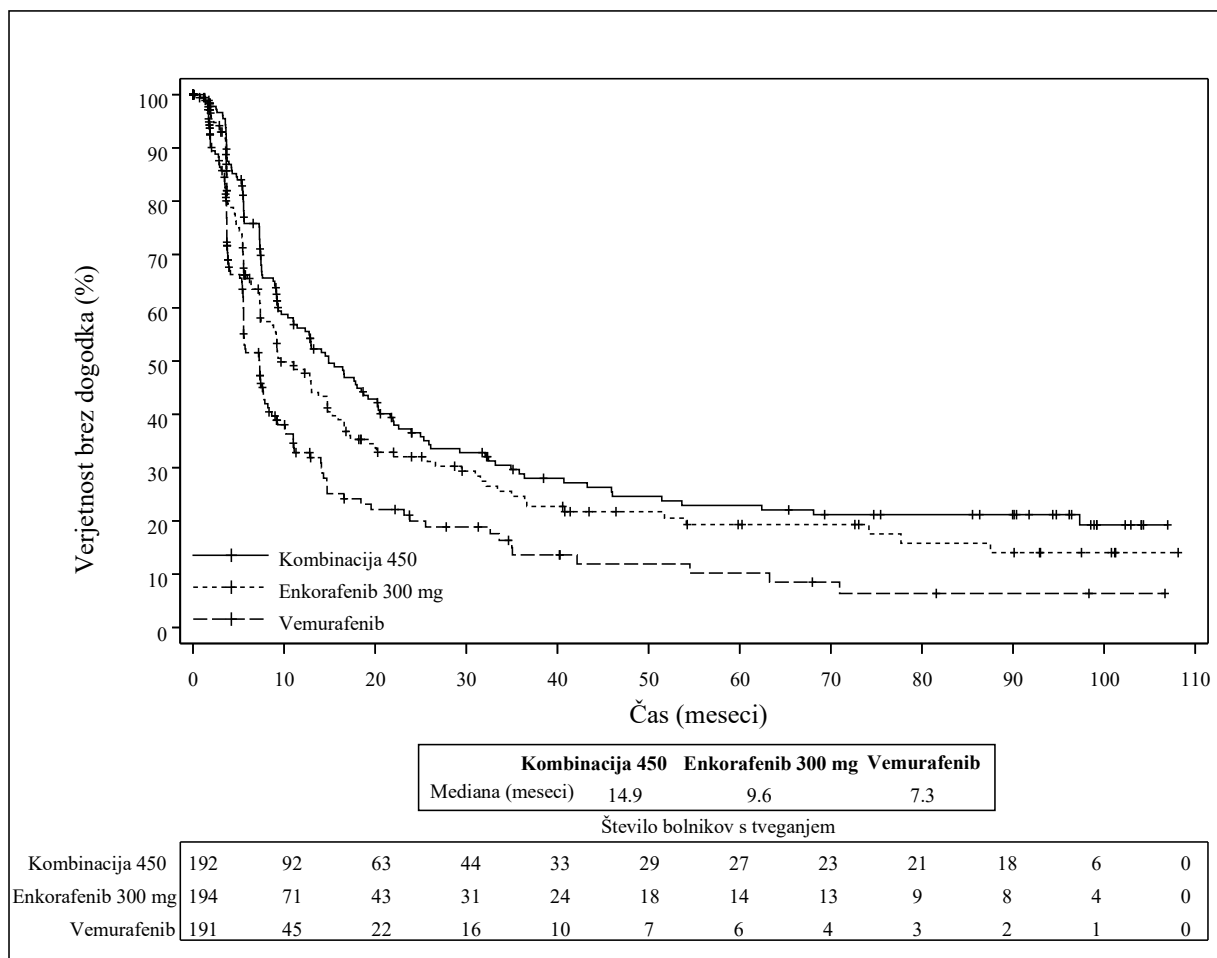
Poleg tega je končna analiza 2. dela pokazala številčno razliko pri OS za kombinacijo 300 (2. del) v primerjavi z monoterapijo z Enko 300 (1. in 2. del) (HR 0,89 [95 % IZ: 0,72; 1,09] z mediano OS 27,1 meseca [95 % IZ: 21,6; 33,3] v primerjavi z 22,7 meseca [95 % IZ: 19,3; 29,3]). Mediana PFS je ostala daljša v skupini, ki je prejela kombinacijo 300 (2. del), kot v skupini, ki je prejela Enko 300 (1. in 2. del), pri čemer je bila mediana PFS ocenjena na 12,9 meseca (95 % IZ: 10,9; 14,9) oziroma 9,2 meseca (95 % IZ: 7,4; 11,1). Potrjena ORR (po BIRC) je bila 67,8 % (95 % IZ: 61,8; 73,5) v skupini, ki je prejela kombinacijo 300 (2. del), in 51,4 % (95 % IZ 45,4; 57,4) v skupini, ki je prejela Enko 300 (1. in 2. del). Podobni rezultati so bili opaženi v oceni raziskovalca.

Preglednica 5: Študija CMEK162B2301: Končni rezultati preživetja brez napredovanja, celokupnega preživetja in potrjene objektivne stopnje odziva (končni datum: 31. marec 2023)

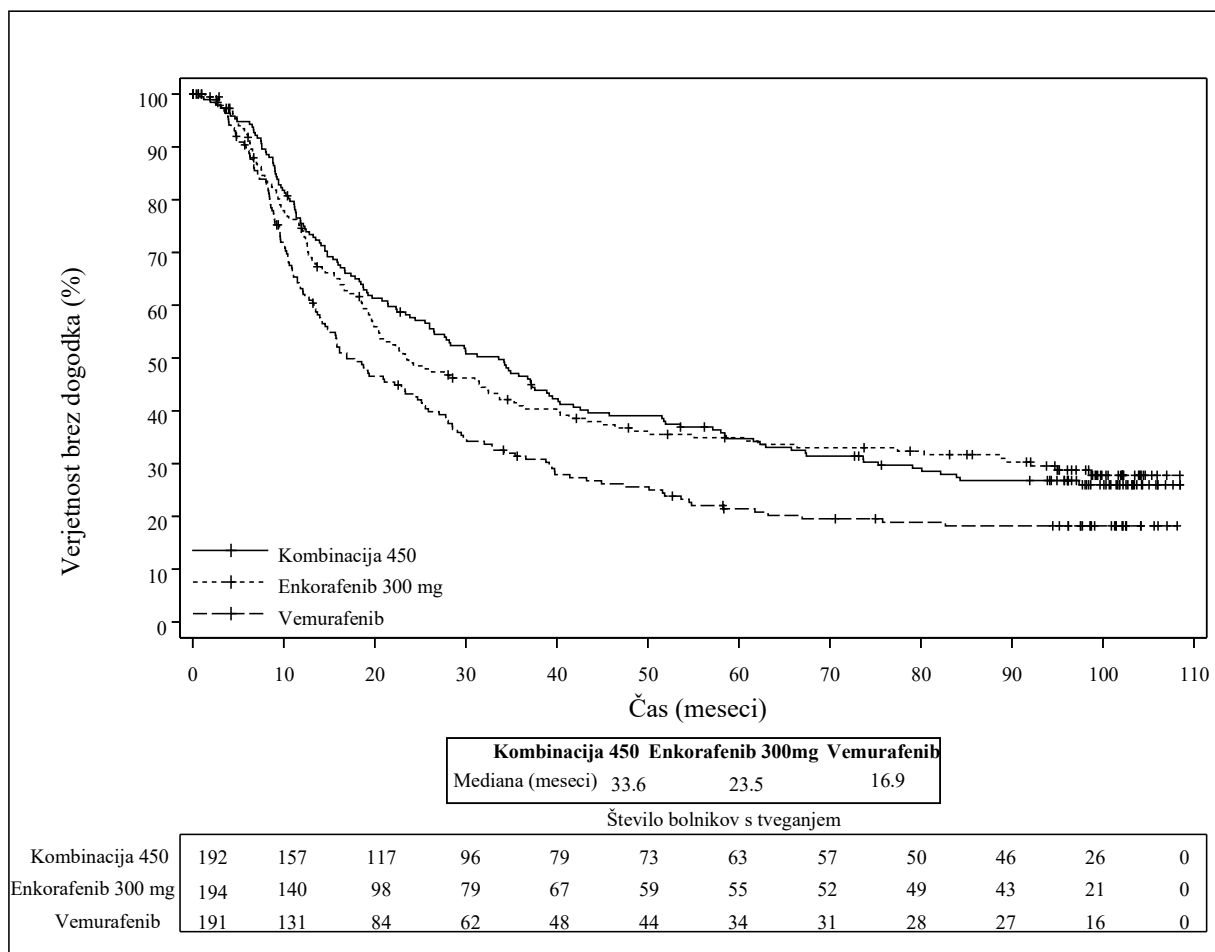
	Enkorafenib + binimetinib N = 192 (kombinacija 450)	Enkorafenib N = 194 (Enko 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Končna analiza, končni datum: 31. marec 2023			
PFS (po BIRC)			
Število dogodkov (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)

Mediana ^a , meseci (95 % IZ)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR (95 % IZ) (proti Vem) p-vrednost log-rank testa (1- stranski)*	0,51 (0,39; 0,66) < 0,0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	
HR (95 % IZ) (proti Enko 300) p-vrednost log-rank testa (1- stranski)*	0,77 (0,60; 0,99) 0,0214		
OS			
Število dogodkov (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Mediana ^a , meseci (95 % IZ)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Verjetnost preživetja ^b po enem letu % (95 % IZ)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
po dveh letih % (95 % IZ)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)
po treh letih % (95 % IZ)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
po petih letih % (95 % IZ)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
po devetih letih % (95 % IZ)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
HR ^c (95 % IZ) (proti Vem) p-vrednost log-rank testa (1- stranski)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0,0063	
HR ^c (95 % IZ) (proti Enko 300) p-vrednost log-rank testa (1- stranski)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		
Potrjen najboljši skupni odziv (po BIRC)			
Potrjen ORR ^d , n (%) (95 % IZ)	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 % IZ)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	155 (81,2) (74,8; 86,4)
Trajanje odziva (po BIRC)			
Mediana, meseci (95 % IZ)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)
IZ = interval zaupanja; CR = skupni odziv; PR = delni odziv; SD = stabilna bolezen; DCR = stopnja nadzora bolezni (CR + PR + SD + brez CR/brez PD); HR = razmerje tveganja; ORR = objektivna stopnja odziva (CR + PR); PR in CR se potrdita s ponovnimi ocenami, opravljenimi najmanj 4 tedne po prvi izpolnitvi meril za odziv.			
^a Mediana (čas do dogodka) in njeni 95-odstotni IZ sta pridobljena z oceno KM z metodo Brookmeyer & Crowley.			
^b Verjetnost preživetja (pridobljene iz ocen preživetja KM, Greenwoodova formula, uporabljena za IZ)			
^c Log-rank test in Coxov model sorazmernega tveganja sta stratificirana glede na stadij po IVRS AJCC in stanje zmogljivosti ECOG.			
^d Ocenjeni 95-odstotni IZ so pridobljeni z uporabo natančne Clopper-Pearsonove metode			
*nominalna p-vrednost			

Slika 1: Študija CMEK162B2301: Grafikon po Kaplan-Meierjevem modelu preživetja brez napredovanja po BIRC (končni datum: 31. marec 2023)



Slika 2: Študija CMEK162B2301: Grafikon po Kaplan-Meierjevem modelu celokupnega preživetja (končni datum: 31. marec 2023)



Napredovani NSCLC z mutacijo V600E gena BRAF – študija ARRAY-818-202

Varnost in učinkovitost binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom sta bili preučeni v odprti, multicentrični, neprimerjalni študiji II. faze (študija ARRAY-818-202, PHAROS). Bolniki so morali imeti histološko potrjen metastatski NSCLC z mutacijo V600E gena BRAF, stanje zmogljivosti ECOG 0 ali 1 in merljivo bolezen. Bolniki so v primeru metastaz prejeli eno predhodno sistemsko terapijo oziroma niso prejeli nobene predhodne sistemske terapije. Predhodna uporaba zaviralcev BRAF ali zaviralcev MEK ni bila dovoljena.

Bolniki so bili vključeni glede na določitev mutacije V600E gena BRAF v tumorskem tkivu ali krvi (npr. genetsko testiranje ctDNA) z lokalno laboratorijsko analizo. Osrednja potrditev stanja mutacije V600E gena BRAF (tj. kakršna koli kratka različica z učinkom proteina V600E) je bila opravljena na arhivskem ali svežem tumorskem tkivu, zbranim ob vključitvi, zanjo pa se je uporabila analiza (tkiva) FoundationOne CDx – F1CDx.

Občutljivost analize se je ocenila s preiskavo meje zaznavnosti (LoD – limit of detection) za analizo F1CDx z uporabo metode pogostosti zadetka (opredeljeno kot najnižja raven z zaznavanjem $\geq 95\%$), in sicer z ocenjevanjem pogostosti alela različice (VAF – variant allele frequency) za kratke različice. Pri analizi F1CDx se je ugotovilo, da je mediana vrednosti LoD za substitucijo 3,2 % vrednosti VAF.

Vključenih je bilo skupno 98 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 45 mg binimetiniba peroralno dvakrat dnevno in 450 mg enkorafeniba peroralno enkrat dnevno. Zdravljenje je potekalo do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljive toksičnosti.

Primarna meritev za oceno učinkovitosti je bila objektivna stopnja odziva (ORR) v skladu z merili

RECIST v1.1, kot je bila ocenjena z neodvisnim radiološkim pregledom (IRR – Independent Radiology Review). Sekundarne končne meritve so vključevale trajanje odziva (DoR), stopnjo nadzora bolezni (DCR), PFS in OS. Rezultati primarne analize za 18,2 meseca za predhodno nezdravljene bolnike in 12,8 meseca za že zdravljene bolnike so navedeni spodaj.

Od 98 bolnikov, vključenih v to študijo, se jih 59 (60,2 %) ni predhodno zdravilo. Mediana starosti bolnikov je bila 70 let (od 47 do 86), 53 % bolnikov je bilo žensk, 88 % belcev in 30 % jih nikoli ni kadilo. 74 % jih je imelo izhodiščno stanje zmogljivosti ECOG 1 (izhodiščno stanje zmogljivosti 1 v predhodno nezdravljeni populaciji je imelo 67,8 % udeležencev, v že zdravljeni populaciji pa 82,1 %). Vsi bolniki so imeli metastatsko bolezen, od česar jih je 8 % v izhodišču imelo možganske metastaze, 97 % pa adenokarcinom.

V času primarne analize je bila mediana trajanja izpostavljenosti 15,1 meseca pri predhodno nezdravljenih bolnikih in 5,4 meseca pri že zdravljenih bolnikih. V skupni populaciji je mediana relativne jakosti odmerka (RDI) znašala 95,4 % za binimetinib in 99,2 % za enkorafenib.

V času primarne analize je primarna končna meritev stopnje ORR, ocenjene z IRR, v predhodno nezdravljeni populaciji znašala 74,6 % (95-odstotni IZ: 61,6; 85,0), vključno z 9 primeri (15,3 %) CR in 35 primeri (59,3 %) PR.

Stopnja ORR na podlagi IRR je v že zdravljeni populaciji znašala 46,2 % (95-odstotni IZ: 30,1; 62,8), vključno s 4 primeri (10,3 %) CR in 14 primeri (35,9 %) PR.

Rezultati, posodobljeni na podlagi dodatnega 10-mesečnega spremljanja (mediana trajanja izpostavljenosti 16,3 meseca pri predhodno nezdravljenih bolnikih in 5,5 meseca pri že zdravljenih bolnikih), so na voljo v preglednici 6.

Preglednica 6: Študija ARRAY-818-202: Rezultati učinkovitosti

	Binimetinib z enkorafenibom	
	Predhodno nezdravljeni (N = 59)	Že zdravljeni (N = 39)
ORR na podlagi IRR		
ORR, % (95-odstotni IZ)	75 % (62, 85)	46 % (30, 63)
CR, %	15 %	10 %
PR, %	59 %	36 %
DoR na podlagi IRR	N = 44	N = 18
Mediana DoR, meseci (95-odstotni IZ)	40,0 (23,1; neovrednoteno)*	16,7 (7,4; neovrednoteno)*
% z DoR $\geq$ 12 mesecev	64 %	44 %

* Rezultati analize občutljivosti, pri kateri se poleg napredovanja in smrti kot dogodek šteje tudi novo zdravljenje proti raku, znašajo 23,1 meseca pri predhodno nezdravljenih bolnikih (14,8; neovrednoteno) in 12,0 meseca (6,3; neovrednoteno) pri že zdravljenih bolnikih.

N = število bolnikov; ORR = objektivna stopnja odziva; IZ = interval zaupanja; CR = skupni odziv; PR = delni odziv; DoR = trajanje odziva; IRR = neodvisni radiološki odbor; NE = neovrednoteno

Kardiološka elektrofiziologija

Pri varnostni analizi združenih študij je bila incidenca podaljšanja intervala QTcF za > 500 ms 1,1 % (4/363) pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 (n = 372) in 2,5 % (5/203) v skupini z enkorafenibom kot samostojnim zdravilom pri bolnikih z melanomom. Podaljšanje intervala QTcF za > 60 ms v primerjavi z vrednostmi pred zdravljenjem je bilo opaženo pri 6,0 % (22/364) bolnikov pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 in pri 3,4 % (7/204) bolnikov v skupini z enkorafenibom kot samostojnim zdravilom (glejte poglavje 5.1 v Povzetku glavnih značilnosti enkorafeniba).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z enkorafenibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije z melanomom (za podatke o uporabi

pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z binimetinibom za vse podskupine pediatrične populacije s pljučnim rakom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti binimetiniba so preučevali pri zdravih udeležencih in bolnikih s čvrstimi tumorji. Po večkratnem odmerjanju dvakrat na dan hkrati z enkorafenibom se je stacionarno stanje za binimetinib doseglo v 15 dneh, brez večjega kopičenja. Povprečni (CV %) $C_{max ss}$ je znašal 654 ng/ml (34,7 %), povprečni AUC_{ss} pa 2,35 ug.h/ml (28,0 %) v kombinaciji z enkorafenibom, ocenjeno s populacijskim farmakokinetičnim modelom pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo V600 gena BRAF. Farmakokinetične lastnosti binimetiniba so približno linearne glede na odmere.

Absorpcija

Po peroralni uporabi se binimetinib zelo hitro absorbira s srednjo vrednostjo T_{max} 1,5 ure. Po enkratnem peroralnem odmerku 45 mg [^{14}C] binimetiniba pri zdravih udeležencih se je absorbiralo vsaj 50 % odmerka binimetiniba. Uporaba enkratnega odmerka 45 mg binimetiniba ob obroku, bogatem z maščobami in kalorijami, je zmanjšala najvišjo koncentracijo binimetiniba (C_{max}) za 17 %, pri čemer je površina pod krivuljo koncentracija-čas (AUC) ostala nespremenjena. Študija medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri zdravih udeležencih je nakazala, da na obseg izpostavljenosti binimetinibu prisotnost učinkovine, ki spreminja pH v želodcu (rabeprazol), ne vpliva.

Porazdelitev

Binimetinib je *in vitro* 97,2-odstotno vezan na proteine človeške plazme. Binimetinib je bolj porazdeljen v plazmi kot v krvi. Pri ljudeh je razmerje med krvjo in plazmo 0,718. Po enkratnem peroralnem odmerku 45 mg [^{14}C] binimetiniba pri zdravih udeležencih je navidezni volumen porazdelitve (V_z/F) binimetiniba 374 l.

Biotransformacija

Po enkratnem peroralnem odmerku 45 mg [^{14}C] binimetiniba so pri zdravih udeležencih opazovali primarne poti biotransformacije, ki pri ljudeh vključujejo glukuronidacijo, N-dealkilacijo, hidrolizo amidov in odcep etandiola iz stranske verige. Neposredna glukuronidacija po ocenah k očistku binimetiniba prispeva največ 61,2-odstotno. Po enkratnem peroralnem odmerku 45 mg [^{14}C] binimetiniba so pri zdravih udeležencih približno 60 % plazemske radioaktivnosti AUC v obtoku pripisali binimetinibu. *In vitro* CYP1A2 in CYP2C19 katalizirata pretvorbo v aktivni presnovek, ki predstavlja manj kot 20 % klinične izpostavljenosti binimetinibu.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku 45 mg [^{14}C] binimetiniba se je pri zdravih udeležencih v povprečju 62,3 % radioaktivnosti izločilo v blatu, 31,4 % pa v urinu. V urinu je bilo 6,5 % radioaktivnosti izločene kot binimetinib. Povprečni (CV %) navidezni očistek (CL/F) binimetiniba je bil 28,2 l/h (17,5 %). Srednja vrednost (razpon) končne razpolovne dobe binimetiniba ($T_{1/2}$) je bila 8,66 h (od 8,10 do 13,6 h).

Interakcije zdravila

Učinek induktorjev ali zaviralcev UGT1A1 na binimetinib

Binimetinib se primarno presnavlja z glukuronidacijo preko UGT1A1. Pri podanalizi klinične študije ni bil opazen nikakršen očiten odnos med izpostavljenostjo binimetinibu in stanjem mutacije UGT1A1. Poleg tega so s pomočjo simulacij za raziskavo učinka 400 mg atazanavira (zaviralec

UGT1A1) na izpostavljenost 45 mg binimetiniba napovedali podobno najvišjo koncentracijo $C_{\max}$ binimetiniba, ne glede na prisotnost oziroma odsotnost atazanivira. Zato je obseg interakcij z zdravili, ki vplivajo na UGT1A1, minimalen in verjetno ni klinično pomemben. Ta obseg ni bil ocenjen z uradno klinično študijo, zato je pri sočasni uporabi induktorjev ali zaviralcev UGT1A1 potrebna previdnost.

Učinek encimov CYP na binimetinib

In vitro CYP1A2 in CYP2C19 katalizirata pretvorbo v aktivni presnovek AR00426032 (M3) z oksidativno N-demetilacijo.

Učinek binimetiniba na substrate CYP

Binimetinib je šibek reverzibilen zaviralec CYP1A2 in CYP2C9.

Učinek prenašalcev na binimetinib

In vitro preskusi nakazujejo, da je binimetinib substrat P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (angl. Breast Cancer Resistance Protein – BCRP). Ni verjetno, da bi zaviranje proteinov P-gp ali BCRP povzročilo klinično pomembno povečanje koncentracij binimetiniba, saj binimetinib izkazuje zmerno do visoko pasivno prepustnost.

Učinek binimetiniba na prenašalce

Binimetinib je šibek zaviralec prenašalca OAT3. Klinično pomembne interakcije med zdravili, do katere bi prišlo zaradi delovanja binimetiniba na druge prenašalce, ni pričakovati.

Binimetinib se presnavlja z encimi UGT in CYP1A2 in je substrat za Pgp. Specifični induktorji teh encimov niso bili preučevani, lahko pa povzročijo izgubo učinkovitosti.

Posebne populacije

Starost, telesna masa

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo starost ali telesna masa nimata klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost binimetinibu.

Spol

Glede na populacijsko farmakokinetično (FK) analizo je FK binimetiniba podobna pri moških in ženskah.

Rasa

Na voljo ni dovolj podatkov, da bi se ocenilo morebitne razlike v izpostavljenosti binimetinibu glede na rasno ali etnično pripadnost.

Jetrna okvara

Ker se binimetinib primarno presnavlja in izloča preko jeter, lahko pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter pride do povečane izpostavljenosti. Rezultati namenske klinične študije z binimetinibom kot samostojnim zdravilom nakazujejo podobno izpostavljenost pri bolnikih z blago okvaro (Child-Pugh razreda A) in udeležencih z normalno jetrno funkcijo. Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) in hudo (Child-Pugh razreda C) okvaro jeter je bilo opaženo dvakratno povečanje skupne izpostavljenosti binimetinibu (AUC) (glejte poglavje 4.2). Ob upoštevanju izpostavljenosti nevezanemu binimetinibu je to povečanje pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter, povečano za trikrat (glejte poglavje 4.2).

Gilbertov sindrom

Binimetinib se ni ocenil pri bolnikih z Gilbertovim sindromom. Glavna pot transformacije binimetiniba v jetrih je glukuronidacija, zato se mora za zdravljenje odločiti lečeči zdravnik, pri čemer mora upoštevati razmerje med koristmi in tveganji za posameznika.

Ledvična okvara

Binimetinib se minimalno izloča preko ledvic. Rezultati namenske klinične študije so pokazali, da je v

primerjavi z zdravimi udeleženci pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ($\text{oGF} \leq 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) prišlo do 29-odstotnega povečanja izpostavljenosti (AUC_{inf}), 21-odstotnega povečanja C_{max} in 22-odstotnega zmanjšanja CL/F . Te razlike so v obsegu variabilnosti, ki so jo opazili za te parametre pri obeh kohortah te študije (od 25 % do 49 %), in variabilnosti, ki so jo predhodno opazili pri bolnikih v kliničnih študijah, zato ni verjetno, da so te razlike klinično pomembne.

Učinki okvare ledvic na farmakokinetiko binimetiniba v kombinaciji z enkorafenibom niso bili klinično ocenjeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Z binimetinibom, ki se je do 6 mesecev ponavljajoče peroralno dajal podganam, so bile povezane mineralizacija v mehkem tkivu, lezije na želodčni sluznici in reverzibilne minimalne do blage klinične patološke spremembe, pri čemer je bila izpostavljenost binimetinibu 7- do 12,5-krat večja kot izpostavljenost terapevtskemu odmerku pri človeku. Pri študijah draženja želodca pri podganah se je opazila povečana incidenca površinskih lezij na sluznici in krvavečih ulkusov. Pri javanskih makakih je bilo peroralno dajanje binimetiniba povezano z gastrointestinalno intoleranco, zmernimi kliničnimi patološkimi spremembami, hipercelularnostjo kostnega mozga in mikroskopskimi odkritji gastrointestinalnega vnetja, ki so bili reverzibilni pri najmanjših odmerkih, manjših od človeškega terapevtskega odmerka.

Kancerogeni potencial binimetiniba ni bil ocenjen. Rezultati standardnih študij genotoksičnosti z binimetinibom so bili negativni.

Morebitni učinki binimetiniba na embrio in fetus so bili ocenjeni pri podganah in zajcih. Pri podganah so bili zabeleženi nižje pridobivanje telesne mase med nosečnostjo in nižja telesna masa ploda ter zmanjšano število okostenelih prsnih kosti fetusa. Pri izpostavljenosti, ki je bila 14-krat večja od terapevtskega odmerka pri človeku, se učinki niso zabeležili.

Pri kuncih so bili zabeleženi umrljivost, fizični znaki toksičnosti pri materi, nižja telesna masa med nosečnostjo in splav. Število fetusov, sposobnih za razvoj, in telesna masa fetusa sta se zmanjšala, povečala pa sta se izguba po implantaciji in resorpcija. Pri najvišjih odmerkih so pri leglu zabeležili povečano število defektov v prekatnem pretinu srca fetusa in spremembe pljučne arterije. Pri izpostavljenosti, ki je bila tri krat večja od terapevtskega odmerka pri človeku, učinki niso bili opaženi.

Z binimetinibom ni bilo izvedenih študij o plodnosti. Pri študijah toksičnosti večkratnih odmerkov po patoloških preiskavah reproduktivnih organov podgan in opic ni bilo vzbujenih pomislekov glede plodnosti.

Binimetinib ima *in vitro* fototoksični potencial.

Pri preskušanjih *in vivo* se je pokazalo minimalno tveganje za fotosenzibilnost pri peroralnem dajanju zdravila s 3,8-krat večjo izpostavljenostjo, kot je dosežena pri priporočenem odmerku za ljudi. Ti podatki kažejo, da pri terapevtskih odmerkih binimetiniba za bolnika obstaja minimalno tveganje za fototoksičnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat

mikrokristalna celuloza (E460i)

brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

premrežen natrijev karmelozat (E468)

magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

Mektovi 15 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol (E1203)

makrogol 3350 (E1521)

titanov dioksid (E171)

smukec (E533b)

rumen železov oksid (E172)

črn železov oksid (E172)

Mektovi 45 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol (E1203)

makrogol 4000 (E1521)

kalcijev karbonat (E170)

smukec (E533b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Mektovi 15 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija z 12 tabletami. Eno pakiranje vsebuje 84 ali 168 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Mektovi 45 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omot iz PVC/PVDC/aluminija s 14 tabletami. Eno pakiranje vsebuje 28 ali 56 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1315/001 84 filmsko obloženih tablet

EU/1/18/1315/002 168 filmsko obloženih tablet

EU/1/18/1315/003 28 filmsko obloženih tablet

EU/1/18/1315/004 56 filmsko obloženih tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. september 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 23.junij 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Mektovi 15 mg filmsko obložene tablete
binimetinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg binimetiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Tablete vsebujejo tudi laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

84 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1315/001 84 filmsko obloženih tablet
EU/1/18/1315/002 168 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

mektovi 15 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Mektovi 15 mg tablete
binimetinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pierre Fabre Médicament

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Mektovi 45 mg filmsko obložene tablete
binimetinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg binimetiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Tablete vsebujejo tudi laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1315/003 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/18/1315/004 56 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

mektovi 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Mektovi 45 mg tablete
binimetinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pierre Fabre Médicament

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Mektovi 15 mg filmsko obložene tablete

Mektovi 45 mg filmsko obložene tablete

binimetinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Mektovi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mektovi
3. Kako jemati zdravilo Mektovi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Mektovi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Mektovi in za kaj ga uporabljamo

Mektovi je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino binimetinib. V kombinaciji z drugim zdravilom, ki vsebuje enkorafenib, se pri odraslih uporablja za zdravljenje vrste kožnega raka, ki se imenuje melanom, ali vrste pljučnega raka, ki se imenuje nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC – non-small cell lung cancer), v primeru:

- da je prišlo do posebne spremembe (mutacije) gena, ki proizvaja protein z imenom BRAF ter
- se je rak razširil na druge dele telesa ali ga ni mogoče kirurško odstraniti.

Mutacije gena BRAF lahko proizvedejo proteine, zaradi katerih rak raste. Zdravilo Mektovi deluje na drug protein z imenom »MEK«, ki spodbuja rast rakavih celic. Ko se zdravilo Mektovi uporabi v kombinaciji z enkorafenibom (ki deluje na spremenjeni protein »BRAF«), ta kombinacija upočasni ali zaustavi rast rakavih celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Mektovi

Pred začetkom zdravljenja bo vaš zdravnik preveril, ali se je pri vas razvila mutacija gena BRAF.

Zdravilo Mektovi se mora uporabljati v kombinaciji z enkorafenibom, zato pazno preberite to navodilo in navodilo za enkorafenib.

Ne jemljite zdravila Mektovi

- če ste alergični na binimetinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Mektovi se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro o svojem zdravstvenem stanju, zlasti če imate katero koli od naslednjih stanj:

- težave s srcem,
- težave s krvavitvami ali če jemljete zdravila, ki lahko povzročijo krvavitve,

- težave z očmi, vključno z glavkomom ali povišanim tlakom v očeh,
- težave z mišicami,
- visok krvni tlak,
- krvne strdke,
- težave s pljuči ali dihanjem,
- težave z jetri.

Če ste kadar koli imeli zaporo v veni, ki odvaja kri iz očesa (zapora mrežnične vene), obvestite zdravnika, saj se zdravilo Mektovi v takih primerih ne priporoča.

Če ste že imeli vrsto raka, ki ni melanom ali NSCLC, obvestite zdravnika, saj jemanje binimetiniba z enkorafenibom lahko poslabša stanje nekaterih drugih vrst raka.

Če se med jemanjem tega zdravila razvijejo naslednja stanja, nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro:

- Težave s srcem: Zdravilo Mektovi lahko poslabša delovanje srca ali poslabša obstoječe težave s srcem. Zdravnik bo pred zdravljenjem s tem zdravilom in med njim preveril, ali vaše srce deluje pravilno. Če imate kakršne koli simptome težav s srcem, kot so občutek vrtočlavičice, utrujenosti ali omotice, imate kratko sapo, imate občutek razbijanja srca ali pospešenega oz. nepravilnega utripanja srca ali vam otekajo noge, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Težave s krvavitvami: Zdravilo Mektovi lahko povzroči resne krvavitve. Če imate kakršne koli simptome krvavitve, kot so kašljanje krvi ali krvnih strdkov, kri v bruhanju ali bruhanje, ki je videti kot »kavna usedlina«, rdeče ali črno blato, ki je videti kot katran, kri v urinu, bolečine v trebuhu (abdominalne bolečine), nenavadno vaginalno krvavenje, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. V primeru glavobola, vrtočlavičice ali oslabelosti se prav tako posvetujte z zdravnikom.
- Težave z očmi: Zdravilo Mektovi lahko povzroči resne težave z očmi. V primeru zamegljenega vida, izgube vida ali drugih sprememb vida (npr. vidite barvaste pikice), kolobarja (vidite zamegljeni obrisi okrog predmetov) se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Ob kakršnih koli težavah z vidom med jemanjem zdravila Mektovi vam bo zdravnik pregledal oči.
- Težave z mišicami: Zdravilo Mektovi lahko povzroči razkroj mišic (rabdomioliza). Zdravnik bo pred zdravljenjem in med njim opravil preiskave krvi in tako preveril, ali imate težave z mišicami. Kot previdnostni ukrep med zdravljenjem pijte veliko tekočin. V primeru bolečin v mišicah, krčev, togosti, spazmov in temnega urina se posvetujte z zdravnikom.
- Visok krvni tlak: Zdravilo Mektovi vam lahko zviša krvni tlak. Pred zdravljenjem z zdravilom Mektovi in med njim vam bosta zdravnik ali medicinska sestra preverila krvni tlak. Če imate hud glavobol, občutek vrtočlavičice ali omotice oz. če ste si doma izmerili veliko višji krvni tlak kot običajno, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Krvni strdki: Zdravilo Mektovi lahko v rokah in nogah povzroči nastanek krvnih strdkov. Če strdek pride do pljuč, lahko povzroči smrt. V primeru bolečin v prsih, nenadne kratke sape, težav z dihanjem, bolečin v nogah z otekanjem ali brez, otekanja rok in nog oz. hladnih, bledih rok ali nog se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Po potrebi zdravnik lahko prekine zdravljenje ali ga v celoti preneha izvajati.

- Težave s pljuči ali dihanjem: To zdravilo lahko povzroči težave s pljuči ali dihanjem, vključno z vnetjem pljuč (pljučnica ali intersticijska pljučna bolezen); znaki in simptomi lahko vključujejo: kašelj, kratko sapo ali utrujenost. Po potrebi zdravnik lahko prekine zdravljenje ali ga v celoti preneha izvajati.
- Spremembe na koži: Sočasno jemanje zdravila Mektovi z enkorafenibom lahko povzroči druge vrste kožnega raka, kot je ploščatocelični karcinom kože. Zdravnik vam bo kožo pregledal pred začetkom zdravljenja in na vsaka 2 meseca med zdravljenjem, preglede pa bo izvajal tudi do 6 mesecev po tem, ko prenehate jemati ta zdravila, da bi preveril nastanek morebitnega novega kožnega raka. Zdravnika nemudoma obvestite, če med zdravljenjem ali po njem opazite kakršne koli spremembe na koži, vključno z novim izrastkom, rano na koži ali rdečkasto buško, iz katere krvavite ali ki se ne zaceli, ali spremembo velikosti ali barve materinega znamenja.
Poleg tega vam bo zdravnik redno pregledoval glavo, vrat, usta in bezgavke, redno pa boste tudi slikani z računalniško tomografijo, s čimer se preveri obstoj ploščatoceličnega karcinoma. Gre za previdnostni ukrep v primeru, da bi se vam v telesu razvijal ploščatocelični karcinom. Pregledi spolovil (za ženske) in analni pregledi se prav tako priporočajo pred začetkom zdravljenja in na koncu zdravljenja.
- Težave z jetri: Zdravilo Mektovi lahko povzroči nenormalne rezultate preiskav krvi, povezanih z delovanjem jeter (povečane ravni jetrnih encimov). Zdravnik bo pred zdravljenjem in med njim opravil preiskave krvi in tako preveril delovanje vaših jeter.

Če opazite naslednje simptome, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, saj je to lahko življenjsko nevarno stanje: slabost, kratka sapa, nereden srčni utrip, mišični krči, epileptični napadi, moten urin, zmanjšano izločanje urina in utrujenost. Te lahko povzroči skupina presnovnih zapletov, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem raka in so posledica razgradnih produktov umirajočih rakavih celic (sindrom tumorske lize (TLS)) in lahko povzročijo spremembe v delovanju ledvic (glejte tudi poglavje 4. Možni neželeni učinki).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Mektovi se ne priporoča za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let. To zdravilo ni bilo preskušeno za to starostno skupino.

Druga zdravila in zdravilo Mektovi

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Mektovi ali pa je zaradi njih bolj verjetno, da pride do neželenih učinkov. Zdravnika zlasti obvestite, če jemljete katera koli zdravila na tem seznamu ali kakršna koli druga zdravila:

- nekatera zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb, kot sta rifampicin in ciprofloksacin,
- nekatera zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje epilepsije, kot so fenobarbital, fenitoin in karbamazepin,
- nekatera zdravila za zdravljenje virusa HIV, kot sta indinavir, atazanavir,
- zdravilo za zdravljenje raka sorafenib,
- rastlinsko zdravilo za zdravljenje depresije (šentjanževka),
- zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje depresije, kot je duloksetin,
- zdravilo, ki se običajno uporablja za zdravljenje povišanega holesterola, kot je pravastatin,
- zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje težav z dihanjem, teofilin.

Nosečnost

Zdravilo Mektovi se ne priporoča med nosečnostjo. Nerojenemu otroku lahko povzroči trajne poškodbe ali razvoj prirojenih motenj.

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med jemanjem zdravila Mektovi in še vsaj 1 mesec po tem, ko vzamete zadnji odmerek, uporabljati zanesljivo kontracepcijo. Če med jemanjem zdravila Mektovi zanosite, se nemudoma obrnite na zdravnika.

Dojenje

Zdravilo Mektovi se ne priporoča med dojenjem. Ni znano, ali zdravilo Mektovi prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Mektovi lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če imate med jemanjem zdravila Mektovi težave z vidom ali kakšne koli druge neželene učinke, ki lahko vplivajo na vaše sposobnosti upravljanja vozil in strojev (glejte poglavje 4), ne upravljajte vozil in strojev. Če niste prepričani, ali lahko upravljate vozila, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Mektovi vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Mektovi

Koliko zdravila Mektovi vzeti

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Mektovi je 45 mg (tri 15 mg tablete ali ena 45 mg tableta) dvakrat dnevno v razmiku približno 12 ur, kar ustreza skupnemu dnevni odmerku 90 mg. Zdravili se boste še z enim zdravilom, enkorafenibom.

Če pride do resnih neželenih učinkov (kot so težave s srcem, očmi ali kožo), zdravnik lahko zmanjša odmerek oz. začasno ali dokončno prekine zdravljenje.

Kako jemati zdravilo Mektovi

Cele tablete pogoltnite z vodo. Zdravilo Mektovi se lahko jemlje skupaj s hrano ali med obroki.

Če ste bolni

Če kadar koli po tem, ko ste vzeli zdravilo Mektovi, bruhate, ne vzemite dodatnega odmerka. Naslednji odmerek vzemite po običajnem urniku.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Mektovi, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi smeli, se nemudoma obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. Če je mogoče, jim pokažite to navodilo in ovojnino zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Mektovi

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Mektovi, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če pa s pozabljenim odmerkom zamujate več kot 6 ur, ta odmerek preskočite in vzemite naslednjega ob običajnem času. Nato tablete jemljite redno kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Mektovi

Pomembno je, da zdravilo Mektovi jemljete tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik. Zdravila ne prenehajte jemati, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Zdravilo Mektovi lahko povzroči resne neželene učinke. Nemudoma obvestite zdravnika, če imate katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov – če do njih pride prvič ali če se stanje poslabša (glejte tudi poglavje 2).

Težave s srcem: Zdravilo Mektovi lahko vpliva na delovanje srca (zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata); znaki in simptomi lahko vključujejo:

- občutek vrtoglavice, utrujenosti ali omotice,
- kratko sapo,
- občutek razbijanja srca ali pospešenega oz. nepravilnega utripanja srca,
- otekanje nog.

Visok krvni tlak: Zdravilo Mektovi lahko poviša krvni tlak. V primeru hudih glavobolov, občutka vrtoglavice ali omotice oz. če ste si doma izmerili veliko višji krvni tlak kot običajno, nemudoma obvestite zdravnika.

Krvni strdki: Zdravilo Mektovi lahko povzroči nastanek krvnih strdkov (venski tromboembolizem, vključno s pljučno embolijo); znaki in simptomi lahko vključujejo:

- bolečine v prsih,
- nenadno kratko sapo ali težave z dihanjem,
- bolečine v nogah z otekanjem ali brez,
- otekanje rok in nog,
- hladno, blede roko ali nogo.

Težave z očmi: Zaradi zdravila Mektovi lahko pride do iztekanja tekočine pod mrežnico v očesu, kar povzroči odstop različnih plasti v očesu (odstop retinalnega pigmentnega epitelijskega) in lahko privede do:

- zamegljenega vida, izgube vida ali drugih sprememb vida (vidite na primer barvaste pikice),
- kolobarja (vidite zamegljen obris okrog predmetov),
- bolečin v očeh, zatekanja ali rdečih oči.

Težave z mišicami: Zdravilo Mektovi lahko povzroči razkroj mišic (rabdomioliza), zaradi česar lahko pride do okvare ledvic in smrti; znaki in simptomi lahko vključujejo:

- bolečine v mišicah, krče, togost ali spazme,
- temen urin.

Težave s krvavitvami: Zdravilo Mektovi lahko povzroči resne krvavitve. V primeru kakršne koli nenavadne krvavitve ali znakov krvavenja nemudoma obvestite zdravnika, npr.:

- glavoboli, vrtoglavica ali oslabeledost,
- izkašljevanje krvi ali krvnih strdkov,
- kri v bruhanju ali bruhanje, ki je videti kot »kavna usedlina«,
- rdeče ali črno blato, ki je videti kot katran,
- kri v urinu,
- bolečine v trebuhu (abdominalne bolečine),
- nenavadno vaginalno krvavenje.

Druge vrste kožnega raka: Ko se zdravilo Mektovi jemlje z enkorafenibom, se pri bolniku lahko razvijejo različne vrste kožnega raka, kot je ploščatocelični karcinom kože. Običajno so te vrste kožnega raka (glejte tudi poglavje 2) omejene na majhna področja in jih je mogoče kirurško odstraniti, zdravljenje z zdravilom Mektovi (in enkorafenibom) pa se lahko neprekinjeno nadaljuje.

Sindrom tumorske lize: zdravilo Mektovi lahko povzroči hitro razgradnjo rakavih celic, kar je pri nekaterih ljudeh lahko usodno. Simptomi lahko vključujejo siljenje na bruhanje, kratko sapa, nereden srčni utrip, mišične krče, epileptične napade, moten urin, zmanjšano količino izločenega urina in utrujenost.

Drugi neželeni učinki, ko se zdravilo Mektovi in enkorafenib jemljeta skupaj

Poleg zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov se lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Mektovi skupaj z enkorafenibom, pojavijo še naslednji neželeni učinki.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšano število rdečih krvničk (anemija),
- težave z živci, ki povzročijo bolečino, izgubo občutljivosti ali mravljinčenje v dlaneh in stopalih,
- glavobol,
- vrtoglavica,
- krvavitve iz različnih predelov v telesu,
- težave z vidom (okvara vida),
- bolečine v trebuhu,
- driska,
- slabost (bruhanje)
- občutek slabosti (navzea),
- zaprtje,
- srbenje,
- suha koža,
- izguba las ali redčenje las (pleša),
- različne vrste kožnih izpuščajev,
- zadebelitev zunanjih slojev kože,
- boleči sklepi (artralgija),
- mišične motnje,
- bolečine v hrbtu,
- bolečine v rokah in nogah,
- povišana telesna temperatura,
- otekanje rok ali stopal (periferni edem), lokalno otekanje,
- utrujenost,
- nenormalni rezultati preiskav krvi glede delovanja jeter,
- nenormalen rezultat preiskave krvi, povezane s kreatin kinazo v krvi, kar nakazuje na poškodbe srca in mišic.

Pogosti (lahko se pojavijo pri 1 od 10 bolnikov):

- nekatere vrste kožnih tumorjev, kot je kožni papilom,
- alergijska reakcija, ki lahko vključuje otekanje obraza in težave z dihanjem,
- spremembe okusa,
- vnetje očesa (uveitis),
- vnetje debelega črevesa (kolitis),
- rdeča, hrapava ali razpokana koža,
- vnetje maščobnega sloja pod kožo, simptomi vključujejo občutljive vozličke na koži,
- kožni izpuščaj, z ravno in razbarvano površino ali z izbočenimi deli kot pri aknah (akneiformni dermatitis),
- rdeča koža, lupljenje kože ali žulji na rokah in stopalih (sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije ali sindrom roka noga),
- odpoved ledvic,
- nenormalni rezultati preiskav delovanja ledvic (dvig kreatinina),

- nenormalni rezultati preiskav krvi glede delovanja jeter (alkalna fosfataza v krvi),
- nenormalni rezultati preiskav krvi glede delovanja trebušne slinavke (amilaza, lipaza),
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo.

Občasni (lahko se pojavijo pri 1 od 100 bolnikov):

- nekatere vrste kožnih tumorjev, kot je bazalnocelični karcinom,
- slabotne obrazne mišice in paraliza obraznih mišic,
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), ki povzroči hude bolečine v trebuhu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Mektovi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Mektovi

- Učinkovina je binimetinib.
Mektovi 15 mg filmsko obložena tableta: ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg binimetiniba.
Mektovi 45 mg filmsko obložena tableta: ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg binimetiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza (E460i), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), premrežen natrijev karmelozat (E468) in magnezijev stearat (E470b). Glejte poglavje 2 »Zdravilo Mektovi vsebuje laktozo«.
 - Filmska obloga tablete:
Mektovi 15 mg filmsko obložena tableta: polivinilalkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521), titanov dioksid (E171), smukec (E533b), rumen železov oksid (E172) in črn železov oksid (E172).
Mektovi 45 mg filmsko obložena tableta: polivinilalkohol (E1203), makrogol 4000 (E1521), kalcijev karbonat (E170), smukec (E533b)

Izgled zdravila Mektovi in vsebina pakiranja

Mektovi 15 mg filmsko obložene tablete

Filmsko obložene tablete so rumene/temno rumene, bikonveksne in ovalne tablete brez zareze, z vtisnjeno črko »A« na eni strani tablete in številko »15« na drugi strani.

Zdravilo Mektovi 15 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pakiranjih po 84 tablet (7 pretisnih omotov, vsak vsebuje 12 tablet) ali 168 tablet (14 pretisnih omotov, vsak vsebuje 12 tablet). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Mektovi 45 mg filmsko obložene tablete

Filmsko obložene tablete so bele do umazano bele, bikonveksne in ovalne tablete brez zareze, z vtisnjeno številko »45« na eni strani.

Zdravilo Mektovi 45 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pakiranjih po 28 tablet (2 pretisna omota, vsak vsebuje 14 tablet) ali 56 tablet (4 pretisni omoti, vsak vsebuje 14 tablet). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francija

Proizvajalec

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.