

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mektovi 15 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

15 mg binimetinib filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

133,5 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Sárga-sötétsárga, bemetszés nélküli, mindkét oldalán domború, ovális, kb. 12 mm hosszú és 5 mm széles filmtabletta, egyik oldalán „A”, másik oldalán „15” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az enkorafenibbel kombinált binimetinib irresecabilis vagy metastatikus, BRAF V600 mutációt hordozó melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az enkorafenibbel kombinált binimetinib kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvos felelősségének tudatában kell megkezdeni és felügyelni.

Adagolás

A binimetinib ajánlott adagja 45 mg (3 db 15 mg-os tablettát) naponta kétszer, kb. 12 óra különbséggel, ami megfelel napi 90 mg-os összdózisnak.

Dózismódosítás

A mellékhatások menedzselése érdekében szükségessé válhat a dózis csökkentése, illetve a kezelés ideiglenes felfüggesztése vagy abbahagyása (lásd alább, 1. táblázat és 2. táblázat).

A naponta kétszer 45 mg binimetinib-kezelésben részesülő betegek számára a binimetinib javasolt csökkentett dózisa naponta kétszer 30 mg. A dózist nem javasolt naponta kétszer 30 mg alá csökkenteni. A kezelést abba kell hagyni, ha a beteg nem tolerálja a naponta kétszer 30 mg adagot.

Ha a dóziscsökkentéshez vezető mellékhatást sikerül hatékonyan kezelni, megfontolható a dózis naponta kétszer 45 mg-ra történő emelése. Nem javasolt a dózist naponta kétszer 45 mg-ra

visszaemelni, ha az adagolást a bal kamra működési zavara (LVD) vagy bármely 4. fokozatú toxicitás miatt csökkentették.

A mellékhatások esetén javasolt dózismódosítások alább, valamint az 1. és a 2. táblázatban is megtalálhatók.

Amennyiben kezeléssel kapcsolatos toxicitások fordulnak elő binimetinib enkorafenibbel történő kombinációjának alkalmazása esetén, mindkét hatóanyag dóziséjét egyidejűleg kell csökkenteni, átmenetileg felfüggeszteni vagy abbahagyni. Kivételek, ahol csak az enkorafenib dóziséjét kell módosítani (elsősorban az enkorafenibvel kapcsolatos mellékhatások miatt): palmoplantaris erythrodysesthesia syndroma (PPES), uveitis, ideértve az iritist és iridocyclitist, valamint a QTc megnyúlása.

Ha a fenti toxicitások valamelyike bekövetkezik, az enkorafenib dózismódosításával kapcsolatos utasításokért lásd az enkorafenib alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

Ha ideiglenesen megszakítják a binimetinib alkalmazását, akkor a binimetinib szüneteltetésének időtartamára az enkorafenib dóziséjét napi 300 mg-ra kell csökkenteni (lásd az 1. és 2. táblázatot), mivel az enkorafenib monoterápiában 450 mg-os dózisban rosszul tolerálható. Ha a binimetinib adását végleg abbahagyják, az enkorafenib alkalmazását is abba kell hagyni.

Ha az enkorafenib alkalmazását ideiglenesen felfüggesztik (lásd az enkorafenib alkalmazási előírásának 4.2 pontját), fel kell függeszteni a binimetinib alkalmazását is. Ha az enkorafenib alkalmazását véglegesen abbahagyják, abba kell hagyni a binimetinib alkalmazását is.

Az enkorafenib adagolásával és javasolt dózismódosításával kapcsolatos további információkért olvassa el az enkorafenib alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

1. táblázat: A binimetinib javasolt dózismódosítása (amikor enkorafenibbel együtt alkalmazzák) kiválasztott mellékhatások esetén

Mellékhatás súlyossága ^a	Binimetinib
<i>Bőrreakció</i>	
• 2. fokozat	A binimetinib-kezelést folytatni kell. Ha a kiütés súlyosbodik vagy nem javul 2 hétnyi kezelés alatt, a binimetinibet a 0. vagy 1. fokozatúra történő javulásig szüneteltetni kell, majd a korábbi dózis alkalmazását kell folytatni, ha ez volt a reakció első jelentkezése, vagy pedig csökkentett dózissal kell folytatni a kezelést, ha ez a 2. fokozatú mellékhatás már nem először jelentkezik.
• 3. fokozat	Szüneteltetni kell a binimetinibet a 0. vagy 1. fokozatúra történő javulásig, majd a korábbi dózis alkalmazását kell folytatni, ha ez volt a reakció első jelentkezése, vagy pedig csökkentett dózissal kell folytatni a kezelést, ha ez a 3. fokozatú mellékhatás már nem először jelentkezik.
• 4. fokozat	Végleg abba kell hagyni a binimetinib alkalmazását.

Mellékhatás súlyossága^a	Binimetinib
<i>Ocularis események</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Retinalis pigmenthám tünetekkel járó leválása (RPED) (2. vagy 3. fokozat) 	<p>Akár 2 hétig is szüneteltetni kell a binimetinibet, és meg kell ismételni a szemészeti ellenőrzést, ideértve a látásélesség vizsgálatát is.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ha 0. vagy 1. fokozatúra javult, folytatni kell a binimetinib eddigi dózisának alkalmazását. Ha 2. fokozatúra javult, a továbbiakban a binimetinib alacsonyabb dózisát kell alkalmazni. Ha nem javult 2. fokozatúra, végleg abba kell hagyni a binimetinib alkalmazását.
<ul style="list-style-type: none"> Csökkent látásélességet (4. fokozat) okozó szimptomatikus RPED (4. fokozat) 	A binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.
<ul style="list-style-type: none"> Retinalis vena elzáródása (RVO) 	A binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.
<i>Cardialis események</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) 2. fokozatú csökkenése, vagy pedig az LVEF értékének tünetmentes, több mint 10%-os abszolút csökkenése a kiindulási értékhez képest, a normál tartomány alsó határértéke (LLN) alá 	<p>2 hetente meg kell mérni az LVEF-et.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ha tünetmentes: Akár 4 héten át szüneteltetni kell a binimetinib alkalmazását. A binimetinib-kezelés folytatható, de alacsonyabb dózissal, amennyiben a 4 héten belül a következők mindegyike fennáll: <ul style="list-style-type: none"> az LVEF értéke eléri vagy meghaladja az LLN-t; a kiindulási értékhez képesti abszolút csökkenés legfeljebb 10%-os. Ha az LVEF nem rendeződik 4 héten belül, a binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.
<ul style="list-style-type: none"> Az LVEF 3. vagy 4. fokozatú csökkenése vagy a bal kamra szimptomatikus működési zavara (LVD) 	A binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni. Az LVEF-et 2 hetente ellenőrizni kell a rendeződéséig.
<i>Rhabdomyolysis és kreatin-foszfokináz (CK) emelkedett szintje</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 3. fokozat (CK > 5–10x normál érték felső határa (ULN)) aszimptomatikus 	A binimetinib-kezelést folytatni kell az eddigi dózissal, és gondoskodni kell a beteg megfelelő hidratáltságáról.
<ul style="list-style-type: none"> 4. fokozat (CK > 10x ULN) aszimptomatikus 	A binimetinib alkalmazását a 0. vagy 1. fokozatúra történő javulásig szüneteltetni kell. Gondoskodni kell a beteg megfelelő hidratáltságáról.
<ul style="list-style-type: none"> 3. vagy 4. fokozat (CK > 5x ULN) izmokat érintő tünetekkel vagy vesekárosodással 	<p>A binimetinib alkalmazását a 0. vagy 1. fokozatúra történő javulásig szüneteltetni kell.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ha 4 héten belül rendeződik, a binimetinib-kezelést csökkentett dózissal kell folytatni; vagy végleg abba kell hagyni a binimetinib alkalmazását.

Mellékhatás súlyossága^a	Binimetinib
<i>Vénás thromboembolisatio (VTE)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Szövődmények nélküli mélyvénás thrombosis (DVT) vagy pulmonalis embolisatio (PE) ≤3. fokozat 	<p>A binimetinib alkalmazását szüneteltetni kell.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ha 0. vagy 1. fokozatúra javult, a binimetinib-kezelést csökkentett dózissal kell folytatni. • Ha nincs javulás, a binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.
<ul style="list-style-type: none"> • 4. fokozatú PE 	<p>A binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.</p>
<i>Kóros májfunkciós laboratóriumi értékek</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 2. fokozat: aszpartát-aminotranszferáz (ASAT) vagy alanin-aminotranszferáz (ALAT) > 3x – ≤ 5x a normál érték felső határa (ULN) 	<p>A binimetinib-kezelést folytatni kell az eddigi dózissal. Ha 2 héten belül nem javul, a binimetinibet a 0. vagy 1. fokozatúra történő javulásig vagy a kiindulási szintre történő visszaállásáig szüneteltetni kell, majd folytatni kell az eddigi dózis alkalmazását.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 3. fokozat első jelentkezése (ASAT vagy ALAT > 5x ULN és a vér bilirubinszintje > 2x ULN) 	<p>Akár 4 héten át szüneteltetni kell a binimetinib alkalmazását.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 0. vagy 1. fokozatúra történő javulás vagy a kiindulási szintre történő visszaállítás esetén csökkentett dózissal kell folytatni a binimetinib-kezelést. • Ha nincs javulás, a binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.
<ul style="list-style-type: none"> • 4. fokozat első jelentkezése (ASAT vagy ALAT > 20x ULN) 	<p>Akár 4 héten át szüneteltetni kell a binimetinib alkalmazását.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 0. vagy 1. fokozatúra történő javulás vagy a kiindulási szintre történő visszaállítás esetén csökkentett dózissal kell folytatni a binimetinib-kezelést. • Ha nincs javulás, a binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni. <p>Vagy a binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Visszatérő 3. fokozat (ASAT vagy ALAT > 5x ULN és a vér bilirubinszintje > 2x ULN) 	<p>Megfontolandó a binimetinib végleges abbahagyása.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Visszatérő 4. fokozat (ASAT vagy ALAT > 20x ULN) 	<p>A binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.</p>
<i>Interstitialis tüdőbetegség (ILD), pneumonitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 2. fokozat 	<p>Akár 4 héten át szüneteltetni kell a binimetinib alkalmazását.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ha 0. vagy 1. fokozatúra javult, csökkentett dózissal kell folytatni a binimetinib-kezelést. • Ha nem áll vissza 4 héten belül, a binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.
<ul style="list-style-type: none"> • 3. vagy 4. fokozat 	<p>A binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.</p>

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), 4.03-as változat

2. táblázat: A binimetinib javasolt dózismódosítása (amikor enkorafenibbel együtt alkalmazzák) más mellékhatások esetén

Mellékhatás súlyossága	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> • Visszatérő vagy nem tolerálható 2. fokozatú mellékhatások • 3. fokozatú mellékhatások első jelentkezése 	<p>Akár 4 héten át szüneteltetni kell a binimetinib alkalmazását.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 0. vagy 1. fokozatra történő javulás vagy a kiindulási szintre történő visszaállítás esetén csökkentett dózissal kell folytatni a binimetinib-kezelést. • Ha nincs javulás, a binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.
<ul style="list-style-type: none"> • 4. fokozatú mellékhatások első jelentkezése 	<p>Akár 4 héten át szüneteltetni kell a binimetinib alkalmazását.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 0. vagy 1. fokozatra történő javulás vagy a kiindulási szintre történő visszaállítás esetén csökkentett dózissal kell folytatni a binimetinib-kezelést, vagy • Ha nincs javulás, a binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni. <p>Vagy a binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Visszatérő 3. fokozatú mellékhatások 	Megfontolandó a binimetinib végleges abbahagyása.
<ul style="list-style-type: none"> • Visszatérő 4. fokozatú mellékhatások 	A binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.

A kezelés időtartama

A kezelésnek addig kell folynia, amíg a beteg számára a kezelés már nem jár előnnyel, vagy elfogadhatatlan toxicitás alakul ki.

Kimaradt dózisok

Ha kimarad a binimetinib egyik dózisa, a betegnek nem szabad bevennie azt, ha a következő ütemezett dóziséig kevesebb, mint 6 óra van hátra.

Hányás

Ha a binimetinib bevétele után a beteg hány, nem szabad új dózist bevennie, hanem meg kell várnia a következő ütemezett dózist.

Különleges populációk

Idős betegek

A legalább 65 éves betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium) szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Mivel az enkorafenib nem javasolt a közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium), ezeknél a betegeknél a binimetinib alkalmazása sem javasolt. (Lásd az enkorafenib alkalmazási előírásának 4.2 pontját.)

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A binimetinib biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Mektovi szájon át alkalmazandó.

A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni. A tablettát étellel vagy anélkül is be lehet venni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A binimetinibet enkorafenibbel kombinációban kell alkalmazni. Az enkorafenib-kezeléssel kapcsolatos figyelmeztetésekre és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedésekre vonatkozó további információkat az enkorafenib alkalmazási előírásának 4.4 pontjában találja.

BRAF-mutáció vizsgálata

Mielőtt alkalmaznák az enkorafenibbel kombinált binimetinib-kezelést, a betegnél validált vizsgálattal meg kell erősíteni a BRAF V600 mutáció meglétét. Az enkorafenibbel kombinált binimetinib hatásosságát és biztonságosságát kizárólag a BRAF V600E és V600K mutációt expresszáló tumorokban szenvedő betegek esetében határozták meg. Az enkorafenibbel kombinált binimetinib nem alkalmazható vad BRAF-genotípusú rosszindulatú melanómában szenvedő betegeknél.

Enkorafenibbel kombinált Binimetinib-kezelés BRAF-gátló kezelés során progrediáló betegeknél

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a binimetinibet enkorafenibbel kombinációban szedő olyan betegekről, akiknek a betegsége a BRAF V600 mutációt expresszáló, irresecabilis vagy metastatikus melanoma kezelésére adott korábbi BRAF-gátló kezelés során progrediált. Az adatok azt mutatják, hogy ezeknél a betegeknél a kombináció hatásossága alacsonyabb lehet.

Enkorafenibbel kombinált Binimetinib-kezelés agyi metastasisokban szenvedő betegeknél

Korlátozott mennyiségű hatásossági adat áll rendelkezésre a binimetinibet enkorafenibbel kombinációban szedő, BRAF V600 mutációt hordozó melanómában szenvedő olyan betegekről, akiknél a betegség agyi metastasist adott (lásd 5.1 pont).

Bal kamra működési zavara (LVD)

A bal kamra működési zavarát (az ejekciós frakció szimptomatikus vagy aszimptomatikus csökkenését) jelentették a binimetinib-kezelésben részesülő betegeknél.

Javasolt echokardiogrammal vagy többszörösen kapuzott radionuklid (MUGA) felvétellel ellenőrizni a bal kamrai ejekciós frakciót (LVEF) a binimetinib-kezelés elkezdése előtt, utána 1 hónappal, majd a kezelés során kb. 3 havonta vagy gyakrabban, ha ez klinikailag indokolt. Az LVEF csökkenését dóziscsökkentéssel, illetve a kezelés ideiglenes felfüggesztésével vagy végleges abbahagyásával lehet kezelni (lásd 4.2 pont).

Az enkorafenibbel kombinált binimetinib-kezelés biztonságosságát nem igazolták olyan betegeknél, akinél a kiindulási LVEF kisebb mint 50% vagy mint az intézményben meghatározott normál tartomány alsó határértéke (LLN). Ezért ilyen betegek esetében a binimetinibet elővigyázatosan kell alkalmazni, és a bal kamra tüneteket okozó működési zavara, 3. vagy 4. fokozatú LVEF-csökkenés vagy az LVEF kiindulási értékhez képest $\geq 10\%$ -os abszolút csökkenése esetében abba kell hagyni a binimetinib alkalmazását, és a rendeződésig 2 hetente ellenőrizni kell az LVEF-et.

Haemorrhagia

A binimetinib alkalmazásakor haemorrhagia következhet be, beleértve a major vérzési eseményeket is (lásd 4.8 pont). A vérzési kockázat fokozódhat antikoaguláns és thrombocytaaggregáció-gátló kezelések egyidejű alkalmazásakor. A 3. vagy annál magasabb fokozatú vérzési eseményeket a dózis csökkentésével, illetve a kezelés felfüggesztésével vagy végleges abbahagyásával kell kezelni (lásd 2. táblázat, 4.2 pont), a klinikai javallatoknak megfelelően.

Ocularis toxicitás

A binimetinib alkalmazásakor ocularis toxicitás következhet be, ideértve az RPED-et és az RVO-t. Enkorafenibbel kombinált binimetinib-kezelést kapó betegeknél iritist és iridocyclitist magába foglaló uveitist észleltek (lásd 4.8 pont).

A binimetinib nem javasolt olyan betegeknél, akik kórelőzményében RVO szerepel. A binimetinib-kezelés biztonságosságát nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél az RVO kialakulására hajlamosító tényező áll fenn, például nem kontrollált glaucoma, ocularis hypertensio, nem kontrollált diabetes mellitus, illetve hyperviscositas vagy hypercoagulabilitas a kórelőzményben. Ezért a binimetinib elővigyázattal alkalmazható ezeknél a betegeknél.

A betegeknél minden viziten ellenőrizni kell egy esetleges újonnan jelentkező vagy rosszabbodó látászavar tüneteit. Ha újonnan jelentkező vagy rosszabbodó látászavarra utaló tüneteket észlelnek, beleértve a központi látásélesség csökkenését, homályos látást vagy a látás elvesztését, azonnali szemészeti kivizsgálás javasolt.

A szimptomatikus RPED-t dóziscsökkentéssel, illetve a kezelés ideiglenes felfüggesztésével vagy végleges abbahagyásával lehet kezelni (lásd 1. táblázat, 4.2 pont).

RVO jelentkezésekor véglegesen abba kell hagyni a binimetinib-kezelést (lásd 1. táblázat, 4.2 pont).

Ha a kezelés során uveitis alakul ki, iránymutatásként lásd az enkorafenib alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

CK emelkedett szintje és rhabdomyolysis

Binimetinib-kezelésben részesülő betegeknél a CK aszimptomatikus emelkedett szintjét (lásd 4.8 pont) és nem gyakori mellékhatásként rhabdomyolysist észleltek. Különösen elővigyázatosnak kell lenni olyan betegeknél, akik a CK emelkedett szintjéhez vagy rhabdomyolysishoz kapcsolódó neuromuscularis tünetekkel rendelkeznek.

A kezelés első 6 hónapja alatt és a klinikai javallatoknak megfelelően monitorozni kell a CK és a kreatinin szintjét. A betegeket utasítani kell, hogy igyanak elég folyadékot a kezelés alatt. A tünetek súlyosságától és a CK- vagy kreatininszint emelkedésétől függően a binimetinib dóziscsökkentére, illetve a kezelés ideiglenes felfüggesztésére vagy végleges abbahagyására lehet szükség (lásd 1. táblázat, 4.2 pont).

Hypertonia

A binimetinib alkalmazásakor hypertonia alakulhat ki, vagy a meglévő hypertonia súlyosbodása következhet be.-A vérnyomást a kezelés kiindulási időpontjában meg kell mérni, és a kezelés során folyamatosan ellenőrizni kell, szükség esetén kontrollálva a hypertoniát a sztenderd kezeléssel. Súlyos hypertensio esetén a binimetinib-kezelés ideiglenes megszakítása javasolt a hypertonia kontrollálásáig (lásd 2. táblázat, 4.2 pont).

Vénás thromboembolisatio (VTE)

A binimetinib alkalmazásakor VTE következhet be (lásd 4.8 pont). A binimetinib elővigyázattal alkalmazható azoknál a betegeknél, akiknél fennáll a VTE kialakulásának kockázata, vagy korábban már kialakult náluk a VTE.

Ha a kezelés során a betegnél VTE vagy pulmonalis embolisatio alakul ki, a dózis csökkentésére, illetve a kezelés felfüggesztésére vagy abbahagyására lehet szükség (lásd 1. táblázat, 4.2 pont).

Pneumonitis, interstitialis tüdőbetegség

A binimetinib alkalmazásakor pneumonitis vagy interstitialis tüdőbetegség (ILD) alakulhat ki. Fel kell függeszteni a binimetinib adását gyanított ILD vagy pneumonitis esetén, beleértve azokat a betegeket is, akik új vagy progrediáló tüdőtünetekkel és leletekkel jelentkeznek, például köhögés, dyspnoe, hypoxia, reticularis opacitás vagy pulmonalis beszűrődések (lásd az 1. táblázatot a 4.2 pontban).

Véglegesen abba kell hagyni a binimetinib alkalmazását olyan betegeknél, akiket kezeléssel összefüggő ILD-vel vagy pneumonitisszel diagnosztizáltak.

Új elsődleges rosszindulatú daganatok

Új, bőrön és nem bőrön megjelenő elsődleges rosszindulatú daganatokat észleltek BRAF-gátlókkal kezelt betegek esetében, és ezek előfordulhatnak a binimetinib és az enkorafenib egyidejű alkalmazásánál (lásd 4.8 pont).

Bőrön megjelenő rosszindulatú daganatok

Bőrön megjelenő rosszindulatú daganatokat, például laphámsejtes carcinomát (cuSCC) és keratoacanthomát észleltek enkorafenibbel kombinált binimetinib-kezelésben részesülő betegek esetében.

Az enkorafenibbel kombinált binimetinib-kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés alatt és után legfeljebb 6 hónapig 2 havonta dermatológiai vizsgálatot kell végezni. Gyanús bőrlaesiók esetén dermatológiai kimetszést és dermatopatológiai vizsgálatot kell végezni. A betegeket utasítani kell arra, hogy ha új bőrlaesiókat észlelnek, azonnal szóljanak a kezelőorvosuknak. Az enkorafenibbel kombinált binimetinib-kezelést a dózis módosítása nélkül kell folytatni.

Nem bőrön megjelenő rosszindulatú daganatok

A hatásmechanizmus alapján az enkorafenib növelheti a RAS mutáció vagy más mechanizmus révén bekövetkező aktiválódása által kiváltott rosszindulatú daganatok megjelenésének veszélyét. A vizsgálat kezdete előtt, annak során és végén a klinikai szükségleteknek megfelelően az enkorafenibbel kombinált binimetinib-kezelést kapó betegeken el kell végezni a fej és a nyak vizsgálatát, a mellkas és a has komputertomográfias (CT) vizsgálatát, anális és medencei (nők esetében) vizsgálatokat és a teljes vérképet.

Azoknál a betegeknél, akiknél nem bőrön megjelenő, RAS-mutáció-pozitív rosszindulatú daganat alakul ki, megfontolandó az enkorafenibbel kombinált binimetinib-kezelés végleges abbahagyása. Alaposan mérlegelendőek az enkorafenibbel kombinált binimetinib-kezelés előnyei és kockázatai olyan betegeknél, akiknél korábban vagy jelenleg RAS-mutációval kapcsolatos daganat alakult ki.

Kóros májfunkciós laboratóriumi értékek

Binimetinib-kezelés alkalmazásakor kóros májfunkciós laboratóriumi értékeket észleltek, ideértve az ASAT és ALAT szintek emelkedését (lásd 4.8 pont). Az enkorafenibbel kombinált binimetinib-kezelés elkezdése előtt májfunkciós laboratóriumi vizsgálatot kell végezni, és ezeket az értékeket figyelni kell a kezelés első 6 hónapja alatt legalább havonta, majd utána klinikai javallatoknak megfelelően. A májműködés rendellenességeit dóziscsökkentéssel, illetve a kezelés ideiglenes felfüggesztésével vagy végleges abbahagyásával kell kezelni (lásd 1. táblázat, 4.2 pont).

Májkárosodás

A binimetinib elsődleges eliminációs útvonala a májban történő metabolizáció a glükuronidáció révén (lásd 5.2 pont). Mivel az enkorafenib alkalmazása nem javasolt közepes (Child-Pugh B stádium) vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium), ezért ezeknél a betegeknél a binimetinib alkalmazása nem javasolt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Laktóz-intolerancia

A Mektovi laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz-malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a binimetinibre

A binimetinib metabolizációja elsődlegesen az UGT1A1 által mediált glükuronidáció útján megy végbe. Az UGT1A1 által mediált gyógyszerkölsönhatások mértéke valószínűleg nem releváns klinikailag (lásd 5.2 pont); azonban ezt nem mérték fel formális klinikai vizsgálatban, ezért az UGT1A1-induktorok (pl. rifampicin és fenobarbitál) és -gátlók (pl. indinavir, atazanavir, szorafenib) binimetinibbel együttes használatkor óvatosnak kell lenni.

Bár az enkorafenib viszonylag erős reverzibilis UGT1A1-gátló, a binimetinib és az enkorafenib együttes alkalmazásakor nem észleltek eltérést a binimetinib-expozícióban (lásd 5.2 pont).

A CYP1A2-enzimet induktorok (mint a karbamazepin és a rifampicin), valamint a Pgp-transzporterek induktorai (mint a közöséges orbáncfű vagy a fenitoin) csökkenthetik a binimetinib hatását, ami hatékonyságcsökkenéshez vezethet.

A binimetinib hatása más gyógyszerekre

A binimetinib a CYP1A2 potenciális induktora, és nagy körültekintéssel kell eljárni, amikor erre érzékeny szubsztrátokkal (pl. duloxetinnel vagy teofillinnel) együtt alkalmazzák.

A binimetinib az OAT3 gyenge gátlója, ezért nagy körültekintéssel kell eljárni, amikor erre érzékeny szubsztrátokkal (pl. pravasztatinnal vagy ciprofloxacinnal) együtt alkalmazzák.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás nőknél

A fogamzóképes nőknek a binimetinib-kezelés alatt és az utolsó dózis bevétele után még legalább 1 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Terhesség

A binimetinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A binimetinib alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Ha a beteg a terhesség alatt binimetinibet szed, vagy teherbe esik a binimetinib szedése során, tájékoztatni kell őt a magzatot érintő esetleges kockázatot illetően.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a binimetinib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Mektovi alkalmazása előtt el kell dönteni,

hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Nincsenek adatok a binimetinib humán termékenységre kifejtett hatásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A binimetinib kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Néhány binimetinibvel kezelt beteg látási zavarokról számolt be a klinikai vizsgálatok során. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy ne vezessenek és ne kezeljenek gépet, ha látászavart vagy más olyan mellékhatást észlelnek, amely befolyásolhatja ezen képességeiket (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A binimetinib (naponta kétszer 45 mg szájon át) + enkorafenib (naponta egyszer 450 mg szájon át) (a továbbiakban Combo 450) kombináció biztonságosságát 274, irresecabilis vagy metastatikus, BRAF V600 mutációt hordozó melanómában szenvedő betegnél értékelték ki, két II. fázisú vizsgálat (CMEK162X2110 és CLG818X2109) és egy III. fázisú vizsgálat (CMEK162B2301, 1. rész) alapján (a továbbiakban: egyesített Combo 450-es populáció). A javasolt dózissal (n = 274) való kezelés leggyakoribb ($\geq 25\%$) mellékhatásai az irresecabilis vagy metastatikus melanómában szenvedő, binimetinibvel és egyidejű enkorafenibvel kezelt betegekben a következők voltak: kimerültség, hányinger, hasmenés, hányás, retinaleválás, hasi fájdalom, arthralgia, megnövekedett CK-szint a vérben és myalgia.

Az enkorafenib (naponta egyszer 300 mg szájon át) és a binimetinib (naponta kétszer 45 mg szájon át) kombinációjának biztonságosságát 257 irresecabilis vagy metastatikus, BRAF V600 mutációt hordozó melanómában szenvedő betegnél (a továbbiakban: Combo 300 populáció) értékelték, a III. fázisú vizsgálat alapján (CMEK162B2301, 2. rész). A binimetinibvel kombinálva adott 300 mg enkorafenibvel való kezelés leggyakoribb ($\geq 25\%$) mellékhatásai a betegekben a következők voltak: kimerültség, hányinger és hasmenés.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alább felsorolt mellékhatások a MedDRA szervrendszer-kategóriák szerint kerültek csoportosításra, és a gyakoriság osztályozására az alábbi kategóriák használatosak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$, nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat: Mellékhatások, amelyek az enkorafenibvel kombinált binimetinib javasolt dózisát kapó betegeknél jelentkeztek (n = 274)

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság (összes fokozat)
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Cutan laphámsejtes carcinoma ^a	Gyakori
	Basalsejtes carcinoma [*]	Gyakori
	Bőrpapilloma [*]	Gyakori

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság (összes fokozat)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia	Nagyon gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Hiperszenzitivitás ^b	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Perifériás neuropathia [*]	Nagyon gyakori
	Szédülés [*]	Nagyon gyakori
	Fejfájás [*]	Nagyon gyakori
	Ízérzés zavara	Gyakori
	Facialis paresis ^c	Nem gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Látáskárosodás [*]	Nagyon gyakori
	RPED [*]	Nagyon gyakori
	Uveitis [*]	Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Bal kamra működési zavara ^d	Gyakori
Érbetegségek és tünetek	Haemorrhagia ^e	Nagyon gyakori
	Hypertensio [*]	Nagyon gyakori
	Vénás thromboembolisatio ^f	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Abdominalis fájdalom [*]	Nagyon gyakori
	Hasmenés [*]	Nagyon gyakori
	Hányás [*]	Nagyon gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori
	Székrekedés	Nagyon gyakori
	Colitis ^g	Gyakori
	Pancreatitis [*]	Nem gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Hyperkeratosis [*]	Nagyon gyakori
	Bőrkiütés [*]	Nagyon gyakori
	Bőrszárazság [*]	Nagyon gyakori
	Pruritus [*]	Nagyon gyakori
	Alopecia [*]	Nagyon gyakori
	Fotoszenzitivitás [*]	Gyakori
	Acneiform dermatitis [*]	Gyakori
	Palmoplantaris erythrodysaesthesia syndroma (PPES)	Gyakori
	Erythema [*]	Gyakori
	Panniculitis [*]	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Arthralgia [*]	Nagyon gyakori
	Izombetegségek/myalgia ^h	Nagyon gyakori
	Hátfájás	Nagyon gyakori
	Végtagfájdalom	Nagyon gyakori
	Rhabdomyolysis	Nem gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Veseelégtelenség [*]	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia [*]	Nagyon gyakori
	Peripheriás oedema ⁱ	Nagyon gyakori
	Kimerültség [*]	Nagyon gyakori

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság (összes fokozat)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Kreatin-foszfokináz emelkedett szintje	Nagyon gyakori
	Transzamináz emelkedett szintje*	Nagyon gyakori
	Gamma-glutamil-transzferáz emelkedett szintje*	Nagyon gyakori
	Vér kreatininszintje emelkedett*	Gyakori
	Vér alkalikus foszfatázszintje emelkedett	Gyakori
	Amiláz emelkedett szintje	Gyakori
	Lipáz emelkedett szintje	Gyakori

* Gyűjtőfogalmak, amelyek több preferált megnevezést takarnak.

^aBeleértve a következőket: keratoacanthoma, laphámsejtes carcinoma, ajak laphámsejtes carcinomája és bőr laphámsejtes carcinomája.

^bBeleértve a következőket: angiooedema, gyógyszerrel szembeni túlérzékenység, túlérzékenység által okozott vasculitis és urticaria

^cBeleértve a következőket: arcideg betegsége, facialis paralysis, facialis paresis.

^dBeleértve a következőket: bal kamra működési zavara, csökkent ejekciós frakció, szívelégtelenség és kóros ejekciós frakció.

^eBeleértve a különböző lokalizációjú vérzéseket, köztük a cerebralis haemorrhagiát is.

^fBeleértve a következőket: pulmonalis embolisatio, mélyvénás thrombosis, embolisatio, thrombophlebitis, felületes thrombophlebitis és thrombosis.

^gBeleértve a következőket: colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis és proctitis.

^hBeleértve a következőket: myalgia, izomgyengeség, izomgörcs, izomsérülés, myopathia és myositis.

ⁱBeleértve a következőket: folyadékretentio, peripheriás oedema, lokalizált oedema.

300 mg enkorafenib naponta egyszeri és 45 mg binimetinib naponta kétszeri együttes alkalmazása esetén (Combo 300) a CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében a gyakorisági kategória alacsonyabb volt az egyesített Combo 450 populációval összehasonlítva a következő mellékhatások esetén: anémia, perifériás neuropathia, haemorrhagia, hypertensio, viszketés (gyakori) és colitis, emelkedett amiláz és emelkedett lipáz szintek (nem gyakori).

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bőrön megjelenő rosszindulatú elváltozások

Az enkorafenibbel kombinált binimetinib alkalmazásakor cuSCC jelentkezett. Lásd az enkorafenib alkalmazási előírásának 4.8 pontját.

Ocularis események

Az egyesített Combo 450-es populációban a betegek 29,6%-ánál (81/274) észleltek RPED-t. Az RPED 1. fokozatú (aszimptomatikus) volt a betegek 21,2%-ánál (58/274), 2. fokozatú a betegek 6,6%-ánál (18/274) és 3. fokozatú a betegek 1,8%-ánál (5/274). A leggyakoribb események a retinopathia, retinaleválás, subretinális folyadék, maculaoedema és chorioretinopathia voltak, amelyek a betegek 4,7%-ánál (13/274) eredményezték az adagolás szüneteltetését vagy módosítását. Az RPED (összes fokozat) első eseményének bekövetkeztének medián ideje 1,5 hónap volt (0,03 –17,5 hónapos tartomány).

Látáskárosodás, ideértve a homályos látást és a csökkent látásélességet, a betegek 21,5%-ánál (59/274) következett be. A látáskárosodás általában visszafordítható volt.

Az enkorafenibbel kombinált binimetinib alkalmazásakor uveitis is jelentkezett. Lásd az enkorafenib Alkalmazási előírásának 4.8 pontját.

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében a Combo 300 karon a betegek 12,5%-ánál (32/257) volt megfigyelhető RPED 0,4% (1/257) esetén 4. fokozatú eseménnyel.

Bal kamra működési zavara

Az egyesített Combo 450-es populációban a betegek 8,4%-ánál (23/274) észleltek LVD-t. 3. fokozatú események a betegek 1,1%-ánál (3/274) következtek be. Az LVD miatt a kezelés abbahagyására a betegek 0,4%-ánál (1/274), az adagolás ideiglenes megszakítására vagy csökkentésére a betegek 6,6%-ánál (18/274) volt szükség.

Az LVD bármilyen fokozata kialakulásának medián ideje 4,4 hónap volt (0,03–21,3 hónapos tartomány) olyan betegeknél, akik LVEF értéke 50%-nál kisebb volt. Az egyesített Combo 450-es populációban az LVEF átlagos értéke 5,9%-kal csökkent: a kiindulási 63,9%-os átlag 58,1%-ra módosult. Az LVD általában visszafordítható volt a dózis csökkentésével vagy szüneteltetésével.

Vérzés

Az egyesített Combo 450-es populációban a betegek 17,9%-ánál (49/274) észleltek vérzéses eseményt. A legtöbb ezek közül 1. vagy 2. fokozatú volt (14,6%), míg 3,3%-uk 3. vagy 4. fokozatú. A dózis szüneteltetésére vagy csökkentésére csak kevés betegnél volt szükség (0,7% vagy 2/274). A vérzéses események a betegek 1,1%-ánál (3/274) vezettek a kezelés abbahagyásához. A leggyakoribb vérzéses események: haematuria a betegek 3,3%-ánál (9/274), rectalis haemorrhagia a betegek 2,9%-ánál (8/274) és haematochezia a betegek 2,9%-ánál (8/274). Egy betegnél következett be gyomorfekély többszörös szövődménnyel, ami halálhoz vezetett. Cerebrális haemorrhagiát a betegek 1,5%-ánál (4/274) jelentettek, amelyek közül 3 halálos volt. Az összes esemény új vagy progresszív agyi metastasis mellett következett be.

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében a Combo 300 karon a betegek 6,6%-ánál (17/257) volt megfigyelhető vérzéses esemény, és ezek a betegek 1,6%-ánál (4/257) 3. és 4. fokozatúak voltak.

Hypertonia

Új hypertoniát vagy a meglévő magas vérnyomás rosszabbodását a Combo 450-es kezelést kapó betegek 11,7%-ánál (32/274) jelentettek. Az esetek 5,5%-ánál (15/274) a hypertensio 3. fokozatú volt, hypertensiv crisis 0,4%-ban (1/274) alakult ki. A hypertonia a betegek 2,9%-ánál vezetett az adagolás szüneteltetéséhez vagy módosításához. A hypertensiv mellékhatások a betegek 8,0%-ánál (22/274) igényeltek kiegészítő kezelést.

Venás thromboembolisatio

A Combo 450-es kezelést kapó betegek 4,7%-ánál (13/274) fordult elő VTE, ideértve 2,2% (6/274) olyat, akinél pulmonalis embolisatio alakult ki. Az egyesített Combo 450-es populációban a 1. vagy 2. fokozatú VTE alakult ki a betegek 3,6%-ánál (10/274) és 3. vagy 4. fokozatú a betegek 1,1%-ánál (3/274). A VTE a betegek 1,1%-ánál (3/274) vezetett a kezelés szüneteltetéséhez vagy a dózis módosításához, míg kiegészítő kezelésre a betegek 4,7%-ánál (13/274) volt szükség.

Pancreatitis

Az enkorafenibbel kombinált binimetinib alkalmazásakor pancreatitis jelentkezett. Lásd az enkorafenib alkalmazási előírásának 4.8 pontját.

Dermatológiai reakciók

Dermatológiai reakciók alakulhatnak ki az enkorafenibbel kombinált binimetinib alkalmazása esetén.

Kiütés

Az egyesített Combo 450-es populációban a betegek 19,7%-ánál (54/274) fordult elő kiütés. A legtöbb esemény enyhe volt, csak a betegek 0,7%-ánál (2/274) jeleztek 3. vagy 4. fokozatú események. A kiütés a betegek 0,4%-ánál (1/274) vezetett a kezelés abbahagyásához, míg a kezelés szüneteltetésére vagy a dózis módosítására a betegek 1,1%-ánál (3/274) volt szükség.

Acneiform dermatitis

A Combo 450-es kezelésben részesülő betegek 4,4%-ánál (12/274) alakult ki acneiform dermatitis, amely 1. és 2. fokozatúak volt, és egyik eset sem járt a kezelés abbahagyásával. Dózismódosításra a betegek 0,7%-ánál (2/274) került sor.

Palmoplantaris erythrodysaesthesia syndroma

A binimetinib + enkorafenib alkalmazásakor palmoplantaris erythrodysaesthesia jelentkezhethet (lásd az enkorafenib Alkalmazási előírásának 4.8 pontját).

Fotoszenzitivitás

Az egyesített Combo 450-es populációban fotoszenzitivitás volt megfigyelhető a betegek 4,0%-ánál (11/274). A legtöbb eset 1. és 2. fokozatú volt, 3. fokozatú esetet a betegek 0,4%-ánál (1/274) jelentettek, és egyik eset sem járt a kezelés abbahagyásával. A dózis átmeneti felfüggesztését vagy dózismódosítást a betegek 0,4%-ánál (1/274) jelentettek.

Facialis paresis

Facialis paresist a binimetinib + enkorafenib kombinált alkalmazásakor jelentettek (lásd az enkorafenib alkalmazási előírásának 4.8 pontját).

CK emelkedett szintje és rhabdomyolysis

Az egyesített Combo 450-es populáció 27,0%-ánál (74/274) jelentették a vér CK-szintjének emelkedését. A 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások elfordulása 5,8% (16/274) volt. Az első esemény bekövetkeztének medián ideje 2,7 hónap volt (0,5–17,5 hónapos tartomány).

Enkorafenib + binimetinib kezelést kapó betegeknél rhabdomyolysist a betegek 0,4%-ánál (1/274) jelentettek. Ennél az egy betegnél a rhabdomyolysis mellett a CK-szint 4. fokozatú emelkedését is jelezték.

Vese működési zavara

A binimetinib + enkorafenib alkalmazásakor a vér kreatininszintjének emelkedése és renalis elégtelenség jelentkezett (lásd az enkorafenib alkalmazási előírásának 4.8 pontját).

Kóros májfunkciós laboratóriumi értékek

Az egyesített Combo 450-es populációban az alábbi kóros májfunkciós értékeket észlelték:

- Emelkedett transzaminázok: összesen 15,7% (43/274) – 3. és 4. fokozatú: 5,5% (15/274)
- Emelkedett GGT: összesen 14,6% (40/274) – 3. és 4. fokozatú: 8,4% (23/274)

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében a Combo 300 karon kóros májfunkciós értékeket az alábbi felsorolás tartalmazza:

- Emelkedett transzaminázok: összesen 13,2% (34/257) – 3. és 4. fokozatú: 5,4% (14/257)
- Emelkedett GGT: összesen 14,0% (36/257) – 3. és 4. fokozatú: 4,7% (12/257)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Az egyesített Combo 450-es populációban a betegek 38%-ánál (104/274) észleltek hasmenést, 3,3%-uknál (9/274) 3. vagy 4. fokozatút. A hasmenés a betegek 0,4%-ánál vezetett a kezelés abbahagyásához, míg az adagolás szüneteltetéséhez vagy módosításához a betegek 4,4%-ánál. A betegek 24,1%-ánál (66/274) észleltek 1. vagy 2. fokozatú székrekedést. A betegek 27,4%-ánál (75/274) jelentettek abdominalis fájdalmat, 2,6%-uknál (7/274) 3. fokozatút. Hányinger a betegek 41,6%-ánál (114/274) jelentkezett, és 2,6%-ban (7/274) volt 3. vagy 4. fokozatú. Hányás a betegek 28,1%-ánál (77/274) jelentkezett, és 2,2%-ban (6/274) volt 3. vagy 4. fokozatú.

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében a Combo 300 karon a betegek 27,2%-ánál (70/257) volt megfigyelhető hányinger, amely a betegek 1,6%-ánál (4/257) 3. fokozatú volt. Hányás a betegek 15,2%-ánál (39/257) fordult elő, és a betegek 0,4%-ánál (1/257) 3. fokozatú volt. Hasmenés a betegek 28,4%-ánál (73/257) fordult elő, és a betegek 1,6%-ánál (4/257) 3. fokozatú volt.

Az emésztőrendszeri betegségeket és tüneteket általában sikerült a szokásos kezeléssel elhárítani.

Anaemia

Az egyesített Combo 450-es populációban a betegek 19,7%-ánál (54/274) észleltek anaemiát, 4,7%-ban (13/274) 3. vagy 4. fokozatút. Az anaemia egyetlen esetben sem vezetett a kezelés

abbahagyásához, míg az adagolás szüneteltetéséhez vagy módosításához a betegek 1,5%-ánál (4/274) volt szükség.

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében a Combo 300 karon a betegek 9,7%-ánál (25/257) volt megfigyelhető anaemia, amely a betegek 2,7%-ánál (7/257) 3. vagy 4. fokozatú volt.

Fejfájás

Az egyesített Combo 450 populációban fejfájás a betegek 21,5%-ánál (59/274) fordult elő, és a betegek 1,5%-ánál (4/274) 3. fokozatú volt.

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében a Combo 300 karon a betegek 12,1%-ánál (31/257) jelentettek fejfájást, amely a betegek 0,4%-ánál (1/257) 3. fokozatú volt.

Kimerültség

Az egyesített Combo 450 populációban kimerültség a betegek 43,8%-ánál (120/274) fordult elő, és a betegek 2,9%-ánál (8/274) 3. fokozatú volt.

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében a Combo 300 karon a betegek 33,5%-ánál (86/257) volt megfigyelhető kimerültség, amely a betegek 1,6%-ánál (4/257) 3. vagy 4. fokozatú esemény volt.

Különleges populációk

Idősek

Az egyesített Combo 450-es populációban (n = 274) 194 beteg (70,8%) 65 évesnél fiatalabb, 65 beteg (23,7%) 65–74 éves, míg 15 beteg (5,5%) 75 évesnél idősebb volt. Az idős (legalább 65 éves) és fiatal betegek között nem volt észlelhető eltérés a biztonságosság és a hatásosság tekintetében. A nemkívánatos események (AE) és súlyos nemkívánatos események (SAE) előfordulási aránya a betegek között hasonló volt a 65 évesnél fiatalabb és a 65 éves vagy annál idősebb betegek körében. A 65 éves vagy annál idősebb betegek esetén a 65 évesnél fiatalabbakhoz képest gyakrabban tapasztalt nemkívánatos esemény többek között a hasmenés, a pruritus, a GGT és a vér alkalikus foszfatáz szintjének emelkedése fordult elő. A 75 éves vagy annál idősebb betegek kis csoportjában (n = 15) a betegeknél nagyobb valószínűséggel alakult ki súlyos nemkívánatos esemény és a kezelés leállításához vezető nemkívánatos esemény.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A külön alkalmazott binimetinib legmagasabb dózisa a klinikai vizsgálatokban 80 mg volt, naponta kétszer szájon át alkalmazva, és ocularis toxicitással (chorioretinopathia) és bőrtotoxicitással (acneiform dermatitis) társult.

A túlادagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túlادagolás fordul elő, a betegeket támogató kezelésben kell részesíteni, szükség szerint megfelelő ellenőrző vizsgálatokkal.

Mivel a binimetinib jelentős mértékben kötődik a plazmafehérjékhez, a haemodialysis valószínűleg hatástalan a binimetinib túlادagolása esetén.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, protein-kináz inhibitorok, ATC kód: L01XE41

Hatásmechanizmus

A binimetinib a mitogén-aktivált extracelluláris szignál-szabályozott kináz 1 (MEK1)- és MEK2 kinázaktivitásának nem ATP-kompetitív, reverzibilis gátlója. A sejtmentes rendszerben a binimetinib a MEK1 és MEK2 kinázok 50%-os gátlását okozó koncentrációja (IC₅₀) 12–46 nM. A MEK fehérjék az extracelluláris szignál-regulált kináz (ERK) jelátviteli út upstream szabályozói. Ez az útvonal segíti a sejtburjánzást. Melanomában és egyéb rákfajtákban ezt a jelátviteli utat gyakran a BRAF mutáns formái aktiválják, amely pedig a MEK-et aktiválja. A binimetinib gátolja a BRAF általi MEK-aktiválást és gátolja a MEK-kináz aktivitást is. A binimetinib gátolja a BRAF V600 mutáns melanoma-sejtvonalak növekedését, és tumorgátló hatásokat mutat a BRAF V600-pozitív melanoma állatmodellekben.

Enkorafenibbel való kombináció

A binimetinib és az enkorafenib (egy BRAF-gátló, lásd az enkorafenib alkalmazási előírásának 5.1 pontját) is gátolja a MAPK-útvonalat, ami fokozottabb tumor-ellenes aktivitást eredményez.

Ezenkívül a binimetinib és az enkorafenib kombinációja *in vivo* megakadályozta a BRAF V600E mutáció-pozitív melanoma xenograftok kezeléssel szembeni rezisztenciájának kialakulását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

BRAF V600 mutáns irresecabilis vagy metastatikus melanoma

Az enkorafenibbel kombinált binimetinib-kezelés biztonságosságát és hatásosságát egy két részből álló, III. fázisú, randomizált (1:1:1), aktív kontrollos, nyílt, multicentrikus, irresecabilis vagy metastatikus, BRAF V600 E vagy K mutációt hordozó melanomában szenvedő betegek részvételével folyó vizsgálatban (CMEK162B2301) értékelték egy BRAF-vizsgálat segítségével. A betegek szövettanilag igazolt, bőr- vagy ismeretlen elsődleges melanomában szenvedtek, de kizárták az uveális vagy nyálkahártya-melanomában szenvedő betegeket. A betegeknek engedélyezett volt korábbi adjuváns terápia és egy korábbi immunterápia az irresecabilis, helyileg előrehaladott vagy metastatikus betegség esetében. Nem volt viszont engedélyezett BRAF- vagy MEK-gátlókkal való korábbi kezelés.

A CMEK162B2301 sz. vizsgálat 1. része

A vizsgálat 1. részében a betegeket randomizálva csoportokba osztották: az egyik csoport naponta kétszer 45 mg binimetinibet és 450 mg enkorafenibet (Combo 450-es, n = 192), a második naponta egyszer 300 mg enkorafenibet (a továbbiakban Enco 300-as, n = 194) vagy naponta kétszer 960 mg vemurafenibet (a továbbiakban Vem, n = 191) kapott per os. A kezelés a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatódott. A randomizálást az Amerikai Joint Committee on Cancer (AJCC) stádiumai (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b vagy IVM1c), az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítmény státuszai (0 vagy 1), valamint az irresecabilis vagy metastatikus betegség korábbi immunterápiája (igen vagy nem) alapján rétegezték.

Az elsődleges hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt a Combo 450-es kezeléssel a vemurafenibhez képest a független, vakosított ellenőrzőbizottság értékelése szerint (BIRC). A vizsgálok által értékelt progressziómentes túlélés („vizsgálói értékelés”) támogató elemzés volt. Egy további másodlagos végpont a progressziómentes túlélés volt a Combo 450-es kezeléssel az Enco 300 mg kezeléssel összehasonlítva. Más másodlagos végpontok a Combo 450-es kezeléssel és a vemurafenib vagy Enco 300 mg összehasonlításában többek között a teljes túlélés (OS), az objektív válaszarány (ORR), a válasz időtartama (DoR) és a betegség kontroll arány (DCR) voltak a BIRC és a vizsgálói értékelés szerint.

A betegek medián életkora 56 év volt (20 és 89 év között). 58%-uk volt férfi, 90%-uk kaukázusi és 72%-uknál a kiindulási ECOG teljesítménystátusz 0 volt. A legtöbb beteg metastatikus (95%), IVM1c stádiumú (64%) betegségben szenvedett, 27%-uknál emelkedett volt a kiindulási szérum laktát-dehidrogenáz (LDH), 45%-uknál a daganat legalább 3 szervet érintett a kiinduláskor, és 3,5%-uknál agyi metastasis alakult ki. 27 beteg (5%) korábban ellenőrzőpont-gátlót (anti-PD1/PDL1 vagy ipilimumab) kapott (8 a Combo 450-es karon (4%), 7 a vemurafenib karon (4%) és 12 az Enco 300-as karon (6%) köztük 22 metastatikus állapotú beteg (6 beteg a Combo 450-es karon, 5 beteg a vemurafenib karon, 11 beteg az Enco 300-as karon) és 5 beteg adjuváns kezelésként (2 beteg a Combo 450-es karon, 2 beteg a vemurafenib karon, 1 beteg az Enco 300-as karon).

Az expozíció medián időtartama 11,7 hónap volt a Combo 450-es karon, 7,1 hónap az enkorafenib 300 mg karon és 6,2 hónap a vemurafenib karon kezelt betegeknél. A Combo 450-es karon a medián relatív dózisintenzitás (RDI) 99,6% volt a binimetinib és 100% az enkorafenib esetében; az Enco 300-as karon 86,2%, míg a vemurafenib karon 94,5%.

A CMEK162B2301 vizsgálat 1. részében a PFS statisztikailag szignifikáns javulását mutatták ki a Combo 450-es kezelésben részesülő betegeknél a vemurafenibvel kezeltékhez képest. A 4. táblázat és az 1. ábra a PFS-t és más hatásossági eredményeket az adatoknak egy független, vakosított független radiológiai bizottság általi központi ellenőrzése alapján foglalja össze.

A vizsgálói felmérésen alapuló hatásossági eredmények összhangban voltak a független központi felméréssel. A nem rétegezett alcsoportelemzések a Combo 450-es előnyét mutatták ki a pontbecslésekben, ideértve a kiindulási LDH-t, az ECOG teljesítménystátuszt és az AJCC stádiumot.

4. táblázat: CMEK162B2301 vizsgálat 1. része: Progressziómentes túlélés és megerősített általános válaszok eredménye (független központi értékelés)

	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450 mg)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300 mg)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Lezárás dátuma: 2016. május 19.			
PFS (elsődleges elemzés)			
Események száma (progresszív betegség (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Medián, hónapok (95% CI)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
HR ^a (95% CI) (a Vem-hez képest) P érték (rétegezett log-rank) ^b	0,54 (0,41, 0,71) < 0,001		
HR ^a (95% CI) (a Vem-hez képest) Névleges p érték		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR ^a (95% CI) (az Enco 300- ashoz képest) P érték (rétegezett log-rank) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Megerősített általános válaszok			
Általános válaszarány, n (%) (95% CI)	121 (63,0) (55,8, 69,9)	98 (50,5) (43,3, 57,8)	77 (40,3) (33,3, 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95% CI)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Válasz időtartama			
Medián, hónapok (95% CI)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)
Frissített elemzés, lezárás dátuma: 2017. november 7.			
PFS			
Események száma (progresszív betegség (%))	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Medián, hónapok (95% CI)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
HR ^a (95% CI) (a Vem-hez képest) Névleges p érték	0,51 (0,39, 0,67) < 0,001		

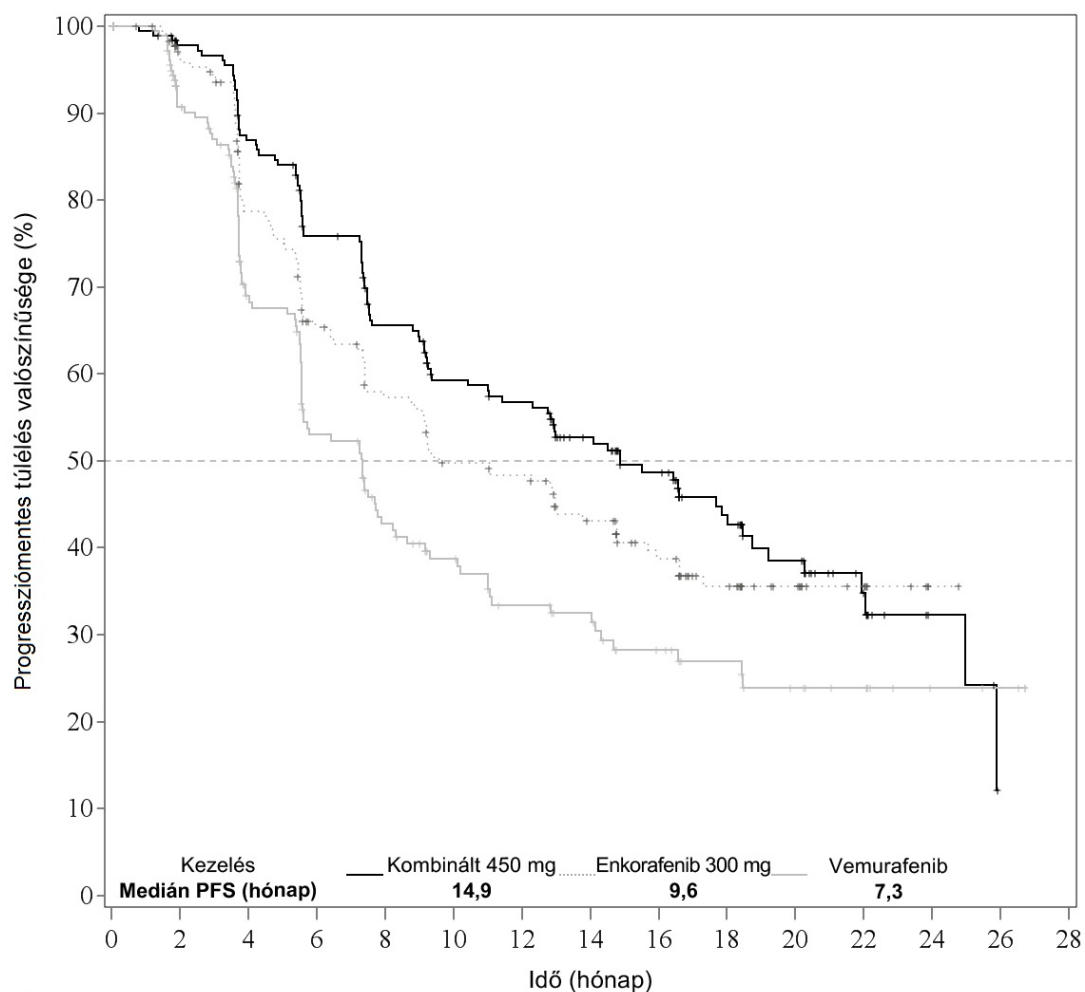
HR ^a (95% CI) (a Vem-hez képest) Névleges p érték		0,68 (0,52, 0,88) 0,0038	
HR ^a (95% CI) (az Enco 300-ashoz képest) Névleges p érték	0,77 (0,59, 1,00) 0,0498		

CI = konfidenciaintervallum; CR = teljes válasz; DCR = betegségkontroll arány (CR+PR+SD+nem-CR/nem-PD; a nem-CR/nem-PD csak azokra a betegekre érvényes, akik nem rendelkeznek céllaesíóval, és akik nem értek el CR-t, és nem mutatnak PD-t); HR = kockázati arány; NE = nem megbecsülhető; PFS = progressziómentes túlélés; PD = progresszív betegség, PR = részleges válasz; SD = stabil betegség. Vem = vemurafenib.

^aA kockázati arány a rétegzett Cox proporcionális kockázati modellen alapul.

^bLog-rank p-érték (2 oldalas)

1. ábra: CMEK162B2301 vizsgálat 1. része: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-grafikonja független központi ellenőrzés alapján (lezárás dátuma: 2016. május 19.)



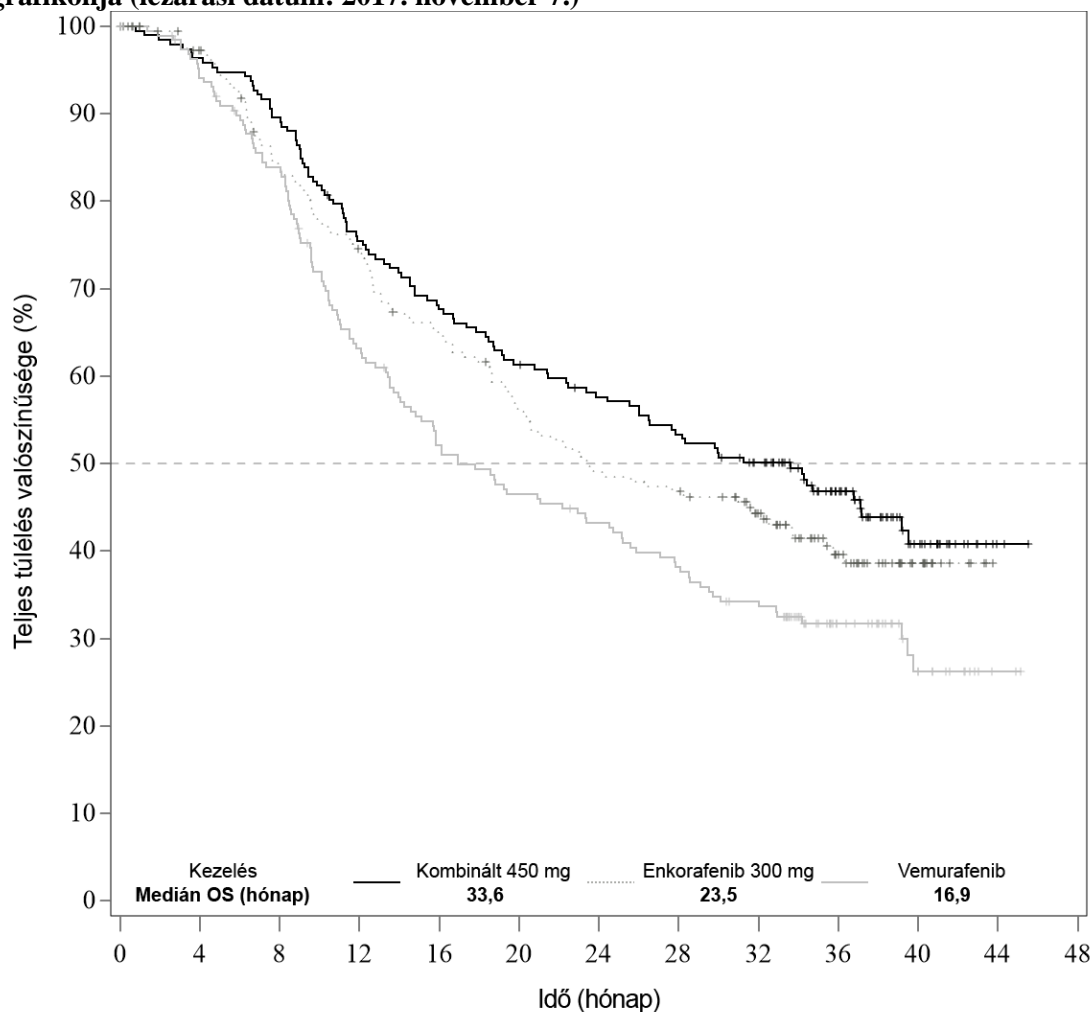
Veszélyeztetett betegek	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
Kombinált 450 mg	192	171	151	128	107	82	87	70	57	41	28	14	4	0	
Enkorafenib 300 mg	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0	
Vemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3	0

A CMEK162B2301 sz. vizsgálat 1. részéről készített általános túlélés időközi elemzése (lezárási dátum: 2017. november 7.) statisztikailag jelentős javulást mutatott az egyesített Combo 450-es csoport általános túlélésében a vemurafenibbel (lásd 5. táblázat és 2. ábra) összehasonlítva. Mindegyik kezelési karon a betegek hasonló arányban részesültek későbbi ellenőrzőpont-gátló kezelésben (főként pembrolizumab, nivolumab és ipilimumab) (34,4% a Combo 450-es kar, 36,1% az enkorafenib karon és 39,8% a vemurafenib karon).

5. táblázat: CMEK162B2301 sz. vizsgálat 1. része: Általános túlélés időközi eredményei (lezárás dátuma: 2017. november 7)

	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n= 191 (Vem)
OS- Teljes túlélés			
Események száma (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Medián, hónapokban (95% CI)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Túlélés 12 hónapnál (95% CI)	75,5% (68,8, 81,0)	74,6% (67,6, 80,3)	63,1% (55,7, 69,6)
Túlélés 24 hónapnál (95% CI)	57,6% (50,3, 64,3)	49,1% (41,5, 56,2)	43,2% (35,9, 50,2)
HR ^a (95% CI) (Vem-mel összehasonlítva) p-érték (rétegezett log-rank)	0,61 (0,47, 0,79) < 0,0001		
HR ^a (95% CI) (az Enco 300- assal összehasonlítva) p-érték (rétegezett log-rank)	0,81 (0,61, 1,06) 0,061		

2. ábra - CMEK162B2301 sz. vizsgálat 1. része: Az általános túlélés időközi Kaplan-Meier-grafikonja (lezárási dátum: 2017. november 7.)



Veszélyeztetett betegek

Kombinált 450 mg	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
Enkorafenib 300 mg	194	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	0
Vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

Életminőség (QoL) (adatárás: 2016. május 19.)

A betegek által jelentett eredmények (PRO) mérőszámainak az életminőség, a működés, a melanoma tünetei és a kezeléssel kapcsolatos kedvezőtlen reakciók területén való feltárására a Melanoma kezelésének funkcionális értékelési kérdőívét (FACT-M), az Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet daganatok kezelésével kapcsolatos életminőségi kérdőívét (EORTC QLQ-C30) és a EuroQoL 5 dimenziós és 5 szintű vizsgálatot (EQ-5D-5L) használták. A Combo 450-es kezelés jelentősen késleltette a FACT-M és az EORTC QLQ-C30 eredményeinek 10%-os végleges romlását más kezelésekhez képest. A FACT-M pontszám 10%-os végleges romlásának medián idejét a Combo 450-es kar nem érte el, míg a vemurafenib karon 22,1 hónap (95% CI: 15,2, NE) volt, és az eltérés HR-je 0,46 (95% CI: 0,29, 0,72). Az EORTC QLQ-C30 pontszám 10%-os végleges romlásához szükséges idő elemzése hasonló értékeket adott.

A Combo 450-es kezelésben részesülő betegeknél nem vagy csak kis mértékben változott az EQ-5D-5L index eredménye a kiinduláshoz képest, míg a vemurafenibet vagy enkorafenibet kapó betegeknél ez az eredmény minden viziten csökkent (jelentős statisztikai eltérésekkel). A pontszám időbeni változásának vizsgálata ugyanezt a trendet rajzolta ki az EORTC QLQ-C30 és a FACT-M esetében minden viziten.

A CMEK162B2301 sz. vizsgálat 2. része

A CMEK162B2301 sz. vizsgálat 2. részét azzal a céllal tervezték meg, hogy a binimetinib hozzájárulása felmérhető legyen az enkorafenib + binimetinib kombinált kezelésben.

A vizsgálat során az enkorafenib napi orális 300 mg-os, a naponta kétszer 45 mg binimetinibbel együtt adott (Combo 300-as, n=258) PFS értékének és az Enco 300-as (n = 280, köztük az 1. részből 194, és a 2. részből 86 beteg) PFS értékének összehasonlítása történt. A 2. részbe történő bevonás akkor kezdődött meg, amikor az 1. rész összes betege átesett a randomizáción.

A 2. résznek a 2016. november 9-i lezárási dátummal, független központi ellenőrzése (BIRC) során nyert előzetes eredményei a binimetinib hozzájárulását igazolták 12,9 hónapos emelkedett medián PFS értékkel (95% CI: 10,1, 14,0) a Combo 300 esetén összehasonlítva azt az Enco 300-zal (1. és 2. rész), amely esetén ez 9,2 hónap (95% CI: 7,4, 11,0) volt. Hasonló eredmények voltak megfigyelhetők a Vizsgálatvezető felmérése szerint is.

A BIRC szerinti megerősített ORR 65,9% volt (95% CI: 59,8, 71,7) a Combo 300-as esetében és 50,4% (95% CI: 44,3, 56,4) az Enco 300-as karon (1. és 2. rész). A DOR medián értéke a BIRC szerint a megerősített válaszokra 12,7-hónap [95% CI: 9,3, 15,1] volt a Combo 300-as karon és 12,9 hónap [95% CI: 8,9, 15,5] az Enco 300 karon. A kezelés hosszának mediánja a Combo 300-as karon hosszabb volt, mint az Enco 300-as karon, 52,1 hét, illetve 31,5 hét.

Cardialis elektrofiziológia

Az napi egyszeri encorafenib 450 mg 45 mg binimetiniddel való együttes alkalmazásánál (Combo 450) az összesített vizsgálatok biztonságosság szempontjából történő elemzése feltárta, hogy a QTc >500 ms-ra való meghosszabbodása a napi egyszeri 450 mg enkorafenib + binimetinib csoport 0,7%-ánál (2/268) és a csak enkorafenibbel kezelt csoport 2,5%-ánál (5/203) fordult elő. A QT > 60 ms-nyi meghosszabbodása a kezelés előtti értékekhez képest az enkorafenib + binimetinib csoport 4,9%-ánál (13/268) és a csak enkorafenibbel kezelt csoport 3,4%-ánál (7/204) jelentkezett (lásd az enkorafenib Alkalmazási előírásának 5.1 pontját.).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a binimetinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a melanoma indikációjában (lásd a 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A binimetinib farmakokinetikáját egészséges embereknél és szolid daganatokban szenvedő betegeknél is vizsgálták, ideértve az előrehaladott, irresecabilis vagy metastatikus melanomát. A naponta kétszeri dózisok enkorafenibbel történő egyidejű ismétlése után a dinamikus egyensúlyi állapotot a binimetinib esetén 15 napon belül sikerült elérni, nagyobb fokú akkumuláció nélkül. Az átlagos (CV %) $C_{max,ss}$ 654 ng/ml (34,7%) és az átlagos AUC 2,35 ug.h/ml (28,0%) enkorafenibbel kombinálva a populációs PK modellezéssel becsülve. Ennek eredményeképpen kimutatták, hogy a binimetinib farmakokinetikája megközelítőleg lineárisan arányos a dózissal.

Felszívódás

A per os adagolás után a binimetinib hamar felszívódik: a medián T_{max} 1,5 óra. A [^{14}C] binimetinib egyetlen 45 mg-os dózisa után az egészséges embereknél a binimetinib legalább 50%-a felszívódott. Ha a binimetinib egyszeri 45 mg-os dózisát magas zsír- és kalóriatartalmú étkezés során vették be, a binimetinib maximális koncentrációja (C_{max}) 17%-kal csökkent, míg a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) változatlan maradt. A gyógyszerkölsönhatás vizsgálat az egészséges embereknél azt jelezte, hogy a binimetinib-expozíció nem módosult a gyomor pH-ját módosító szer (rabeprazol) jelenlétében.

Eloszlás

A binimetinib *in vitro* 97,2%-ban kapcsolódik a humán plazmafehérjékhez. A binimetinib eloszlása jobb a plazmában, mint a vérben. Emberekben a vér-plazma arány 0,718. A [¹⁴C] binimetinib egyetlen 45 mg-os dózisa után az egészséges emberekben a binimetinib látszólagos megoszlási térfogata (V_{Z/F}) 374 l volt.

Biotranszformáció

A [¹⁴C] binimetinib egyetlen 45 mg-os dózisa után az egészséges emberekben a binimetinib elsődleges biotranszformációs útvonalai között a glükuronidáció, az N-dealkiláció, az amidhidrolízis és az etándiol oldalláncból való elvesztése volt. A közvetlen glükuronidáció maximális hozzájárulása binimetinib clearance-éhez a becslések szerint 61,2%. A [¹⁴C] binimetinib egyetlen 45 mg-os dózisa után az egészséges emberekben a plazmában keringő radioaktivitás AUC kb. 60%-a binimetinibnek volt tulajdonítható. *In vitro* a CYP1A2 és CYP2C19 katalizálja az aktív metabolit termelődését, ami a binimetinib-expozíció kevesebb mint 20%-át teszi ki.

Elimináció

A [¹⁴C] binimetinib 45 mg-os dózisának egyszeri per os beadása után az egészséges emberekben a radioaktivitás átlag 62,3%-a eliminálódott a széklettel, míg a vizelettel 31,4%-a. A vizeletben a radioaktivitás 6,5%-a binimetinibként ürült ki. A binimetinib átlagos (CV %) látszólagos clearance-e (CL/F) 28,2 l/óra (17,5%) volt. A binimetinib medián felezési ideje (T_{1/2}) 8,66 óra (8,10–13,6 órás tartomány) volt.

Gyógyszerkölcsonhatások

Az UGT1A1-induktorok vagy -gátlók hatása a binimetinibre

A binimetinib metabolizációja elsődlegesen az UGT1A1 által mediált glükuronidáció útján megy végbe. A klinikai vizsgálat aelemzése azonban nem mutatott ki kapcsolatot a binimetinib-expozíció és az UGT1A1 mutáció állapot között. Ezenkívül az 400 mg atazanavir (UGT1A1-gátló) hatásának szimulálása a 45 mg binimetinib expozíciójára a binimetinib hasonló C_{max} értékét jelezte előre az atazanavir jelenlétében és hiányában. Ezért az UGT1A1 által mediált gyógyszerkölcsonhatások mértéke minimális, és valószínűleg nem releváns klinikailag; ezt azonban nem értékelték formális klinikai vizsgálatban, ezért az UGT1A1-induktorok és -gátlók alkalmazásánál óvatosságnak kell lenni.

A CYP-enzimek hatása a binimetinibre

In vitro a CYP1A2 és CYP2C19 oxidatív N-demetiláció révén katalizálják az AR00426032 (M3) aktív metabolitját.

A binimetinib hatása a CYP-szubsztrátokra

A binimetinib a CYP1A2 és CYP2C9 gyenge reverzibilis gátlója.

A transzporterek hatása a binimetinibre

In vitro kísérletek azt mutatták, hogy a binimetinib a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrátja. A P-gp vagy BCRP gátlása valószínűleg nem okoz klinikailag jelentős emelkedést a binimetinib-koncentrációban, mivel a binimetinib közepes és nagy fokú passzív permeabilitást mutat.

A binimetinib hatása a transzporterekre

A binimetinib gyenge OAT3-gátló. A binimetinib által más transzporterekre gyakorolt klinikailag jelentős mértékű gyógyszerkölcsonhatás nem várható.

A binimetinibet az UGT-k metabolizálják, és a CYP1A2 és a P-gp szubsztrátja. Ezeknek az enzimeknek specifikus induktorait nem vizsgálták, és ezek hatásosságcsökkenéshez vezethetnek.

Különleges populációk

Életkor, testsúly

A farmakokinetikai populációelemzés úgy találta, hogy az életkor és a testsúly nincs klinikailag jelentős hatással a binimetinib szisztémás expozíciójára.

Nem

A farmakokinetikai populációelemzés úgy találta, hogy a binimetinib farmakokinetikája hasonló a férfiakban és a nőkben.

Rassz

Nem áll rendelkezésre elegendő adat a binimetinib-expozíció potenciális különbségeinek felmérésére rassz és etnikum szerint.

Májkárosodás

Mivel a binimetinib elsődleges metabolizációja és eliminációja a májon keresztül történik, a közepestől súlyosig terjedő májkárosodásban szenvedő betegeknél nőhet az expozíció. Egy kizárólag a binimetinibre irányuló klinikai vizsgálat szerint hasonló expozíció áll fenn olyan betegeknél, akik enyhe májkárosodással rendelkeznek (Child–Pugh A stádium), mint a normál májműködésű embereknél. A közepes és súlyos (Child–Pugh B és C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél a binimetinib-expozíció (AUC) kétszeres mértékű növekedését észlelték (lásd 4.2 pont). A nem kötött binimetinib-expozíció háromszorosra emelkedett a közepes és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 pont).

Gilbert-szindróma

A binimetinibet nem vizsgálták Gilbert-kórban szenvedő betegeknél. Mivel a binimetinib hepaticus átalakulásának fő útvonala a glükuronidáció, a kezelés előnyeit és kockázatait egyedileg kell mérlegelni a betegeknél.

Vesekárosodás

A binimetinib renalis eliminációja minimális. Egy erre irányuló klinikai vizsgálat szerint olyan betegeknél, akik súlyos vesekárosodással rendelkeznek ($eGFR \leq 29$ ml/perc/1,73 m²), az egészséges emberekhez képest 29%-kal magasabb az expozíció (AUC_{inf}), 21%-kal alacsonyabb a C_{max} és 22%-kal alacsonyabb a CL/F. Ezek az eltérések a vizsgálat két kohorszának és a korábbi klinikai vizsgálatokban megfigyelt szóródási tartományon (25–49%) belül vannak, ezért valószínűleg nem relevánsak klinikailag.

Klinikailag nem értékelték, hogy a vesekárosodás milyen hatást fejt ki az enkorafenibbel kombinált binimetinib farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Patkányoknál a binimetinib szájon át történő ismételt adagolása legfeljebb 6 hónapig a humán terápiás expozíciónál 7–12,5-szer nagyobb dózisban a lágyszövet mineralizációjával, gyomornyálkahártya-laesióval és visszafordítható, minimális és enyhe klinikai patológiai változásokkal járt. Patkányok gastricus irritációjának vizsgálatában a felületi nyálkahártya-laesiók és vérző fekélyek számának megnövekedését észlelték. Makákóknál a binimetinib szájon át történő adagolása a humán terápiás expozíciónál alacsonyabb legalacsonyabb dózisoknál visszafordítható gastrointestinalis intoleranciával, mérsékelt klinikai patológiai változásokkal, a csontvelő hypercellularitásával és a gastrointestinalis gyulladás mikroszkóppal észlelhető tüneteivel társult.

Nem vizsgálták a binimetinib karcinogén potenciálját. A binimetinib standard genotoxicitási vizsgálatait negatívak voltak.

A binimetinib potenciális hatásait az embriókra és magzatokra patkányokban és nyulakban mérték fel. Patkányokban alacsonyabb gesztációs súlygyarapodást és a magzat alacsonyabb testsúlyát, valamint a

magzat szegycsontszegmensei csökkent csontosodását észlelték. A humán terápiás expozíció 14-szerese mellett nem észleltek hatásokat.

Nyulakban megnövekedett mortalitást, az anyában a toxicitás fizikai jeleit, alacsonyabb gesztációs testsúlyt, valamint a vetélések megnövekedett számát észlelték. Csökkent az életképes magzatok száma és a magzatok testsúlya, és nőtt a beágyazódás utáni vetélés és felszívódás kockázata. A legnagyobb dózisoknál az alomban ventricularis septumdefectusok és a tüdő verőértörzsének módosulásai voltak megfigyelhetők. A humán terápiás expozíció 3-szorosa mellett nem észleltek hatásokat.

A binimetinibbel nem végeztek termékenységi vizsgálatokat. Patkányokkal és majmokkal végzett ismételt dózissú toxicitási vizsgálatokban a nemzőszervek patológiai vizsgálata nyomán nem merült fel a termékenységgel kapcsolatos probléma.

A binimetinib *in vitro* fototoxikus potenciált mutatott.

In vivo a fotoszenzitivizáció minimális kockázatát mutatták ki az emberek számára javasolt dózissal elért expozíció 3,8-szorosánál. Ezek az adatok azt mutatják, hogy a binimetinib terápiás dózisa minimális fototoxikus kockázattal jár a betegekre nézve.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz (E460i)

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)

Kroszkarmellóz-nátrium (E468)

Magnézium-sztearát (E470b)

Bevonat

Polivinil-alkohol (E1203)

Makrogol 3350 (E1521)

Titán-dioxid (E171)

Talkum (E533b)

Sárga vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

12 tablettát tartalmazó PVC/PVDC/alumínium buborékcsomagolás. Mindegyik csomag 84 tablettát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1315/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pierre Fabre Médicament Production
Aquitaine Pharm International 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Franciaország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mektovi 15 mg filmtabletta
binimetinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg binimetinib filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A tabletta laktózt is tartalmaz. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

84 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1315/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Mektovi

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mektovi 15 mg filmtabletta
binimetinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pierre Fabre Médicament

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Mektovi 15 mg filmtabletta binimetinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Mektovi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Mektovi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Mektovi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Mektovi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Mektovi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Mektovi egy rákellenes gyógyszer, amelynek hatóanyaga a binimetinib. Felnőtteknél használható egy másik, enkorafenib hatóanyagot tartalmazó gyógyszerrel együtt a melanómának nevezett bőrrák kezelésére olyan esetekben, amikor a betegség:

- egy BRAF-nak nevezett fehérje termelődéséért felelős génben meghatározott elváltozást (mutációt) okozott, és
- más testrészekre is áttért, vagy műtéttel nem távolítható el.

A BRAF génnek ez a mutációja olyan fehérjék termelődését okozhatja, amelyek a melanóma növekedését okozhatják. A Mektovi egy MEK nevű másik fehérjét céloz, amely ösztönzi a rákos sejtek növekedését. Amikor a Mektovi-t enkorafenibbel együtt alkalmazzák (amely a módosult BRAF fehérjét célozza), együttesen lelassítják vagy megállítják a rák terjedését.

2. Tudnivalók a Mektovi szedése előtt

A kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrzi, hogy fennáll-e a BRAF mutációja.

Mivel a Mektovi-t az enkorafenibbel együtt kell alkalmazni, a jelen betegtájékoztató mellett olvassa el az enkorafenib betegtájékoztatóját is.

Ne szedje a Mektovi-t:

- ha allergiás a binimetinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Mektovi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, különösen abban az esetben, ha fennáll a következők valamelyike:

- szívproblémák
- vérzési probléma, vagy ha olyan gyógyszert szed, amely vérzést okozhat
- szemprobléma, ideértve a glaukómát (zöldhályogot) vagy a szembelnyomás emelkedését
- izomprobléma
- magas vérnyomás
- vérrögök
- tüdő- vagy légzési probléma
- májprobléma

Tudassa a kezelőorvosával, ha korábban elzáródott a szemében az elvezető vérér (a retinavéna elzáródása), mivel ilyenkor nem javasolt a Mektovi alkalmazása.

Szóljon a kezelőorvosának, ha volt valaha a melanómán kívül egyéb típusú rosszindulatú daganata, mivel a binimetinib és az enkorafenib hatására súlyosbodhatnak bizonyos más típusú daganatok.

Azonnal szóljon a kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a gyógyszer szedése során a következő tünetek bármelyike kialakul:

- Szívproblémák: A Mektovi gyengítheti a szív működését, vagy súlyosbíthatja a meglévő szívproblémákat. Kezelőorvosa az Ön gyógyszeres kezelése előtt és során vizsgálatokat fog végezni annak ellenőrzésére, hogy az Ön szíve megfelelően működik-e. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha szívproblémák tüneteit észleli, mint pl. szédülést, fáradtságot, szédélgést, ha légszomj alakul ki, vagy erős szívdobogást, gyors vagy rendszertelen szívverést, illetve lábduzzanatot észlel.
- Véralvadási zavarok: A Mektovi súlyos véralvadási zavarokat okozhat. Azonnal szóljon a kezelőorvosának, ha a vérzés bármely jelét tapasztalja, pl. vért vagy véralvadékat köhög fel, véres vagy „kávézaccra emlékeztető” hányást, piros vagy szurokszerű fekete székletet, véres vizeletet, gyomor (hasi) fájdalmat, szokatlan hüvelyi vérzést tapasztal. Azt is mondja el az orvosának, ha fáj a feje, szédül, vagy gyengének érzi magát.
- Szempanaszok: A Mektovi alkalmazása súlyos szempanaszokat okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha homályos látást vagy látásvesztést tapasztal, vagy bármilyen más változás áll be a látásában (mint pl. színes pontok megjelenése a látómezőben), vagy ha homályos fényudvart (halo) lát a tárgyak körül. A Mektovi szedése alatt a kezelőorvosa szemvizsgálatot végez minden probléma kivizsgálására.
- Izomproblémák: A Mektovi hatására lebomolhat az izomszövet (rabdomiolízis). A kezelőorvosa vérvizsgálatokat végez az izmai ellenőrzésére a kezelés előtt és alatt. A problémák megelőzése érdekében a kezelés alatt igyon sok folyadékot. Azonnal mondja el az orvosának, hogy fájdalmat, görcsöt, merevséget érez az izmaiban, vagy a vizelete sötét színű lesz.
- Magas vérnyomás: A Mektovi növelheti a vérnyomást. A kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember a Mektovi-val való kezelés előtt és alatt ellenőrzi a vérnyomását. Azonnal tájékoztassa orvosát, ha súlyos fejfájást érez, szédül, szédeleg, vagy ha egy otthoni vérnyomásmérővel mért vérnyomása a szokásosnál sokkal magasabb.
- Vérrögök: A Mektovi vérrögök kialakulását okozhatja a karjában vagy lábában, és ha a vérrög a tüdőbe jut, halálhoz vezethet. Azonnal mondja el az orvosának, ha mellkasi fájdalmat érez,

hirtelen légszomj vagy légzési nehézség alakul ki, fájdalmat érez a lábszárában, láb- és kardagadással együtt vagy a nélkül, vagy a karját vagy a lábát hidegnek érzi, és színtelen lesz. Szükség esetén kezelőorvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg felfüggeszti vagy végleg leállítja az Ön kezelését.

- Tüdő- vagy légzési problémák: Ez a gyógyszer tüdő- vagy légzési problémákat okozhat, ideértve a tüdőgyulladást (pneumonitisz vagy intersticiális tüdőbetegség). Ezek jelei és tünetei többek között: köhögés, légszomj és kimerültség. Emiatt a kezelőorvosa megszakíthatja vagy véglegesen leállíthatja a kezelését.
- Bőrrel kapcsolatos problémák: A Mektovi és enkorafenib hatóanyagtartalmú készítmény együttes alkalmazása más típusú bőrrákot okozhat, például laphámsejtes bőrrákot. A kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt, a kezelés során és után még 6 hónapig 2 havonta ellenőrzi a bőrét, hogy nem alakult-e ki új daganat. Szóljon azonnal a kezelőorvosának, ha a kezelés alatt vagy után a bőr elváltozását tapasztalja, például: új kinövést, fájdalmas részek, illetve vérző vagy nem gyógyuló piros dudor kialakulását, valamint egy anyajegy méretének vagy színének változását.
Ezenkívül a kezelőorvosa ellenőrizni fogja a fejét, nyakát, száját és nyirokcsomóit, hogy nem jelent-e meg rajta laphámsejtes bőrrák, és rendszeresen CT-vizsgálatokat is végeznek majd. Ez elővigyázatossági intézkedés arra az esetre, ha a testében laphámsejtes rák alakulna ki. A kezelés elkezdése előtt és a kezelés után a nemi szerv vizsgálata (nőknél) és végbélvizsgálat is ajánlott.
- Májproblémák: A Mektovi okozhat rendellenes értékeket a májfunkciós laboratóriumi vizsgálatokban. A kezelőorvosa vérvizsgálatokat végez a májának ellenőrzésére a kezelés előtt és alatt.

Gyermekek és serdülők

A Mektovi nem ajánlott gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők számára. Ennek a gyógyszernek a hatásait ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Mektovi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a Mektovi működését, vagy növelhetik a mellékhatások kialakulásának veszélyét. Nagyon fontos, hogy tájékoztassa a kezelőorvosát, ha a következő listán szereplő hatóanyagú vagy egyéb gyógyszereket szed:

- a bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló néhány gyógyszer pl. rifampicin, ciprofloxacín
- tipikusan az epilepszia kezelésére szolgáló néhány gyógyszer, mint a fenobarbitál, a fenitoin, a karbamazepin,
- a HIV kezelésére szolgáló néhány gyógyszer, mint pl. az indinavir, atazanavir,
- szorafenib, amely egy rák elleni gyógyszer,
- depresszió kezelésére szolgáló gyógynövény kivonat: a közönséges orbáncfű,
- depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer, például a duloxetin,
- tipikusan a magas koleszterinszint kezelésére szolgáló gyógyszer, például a pravasztatin,
- légzési problémák kezelésére szolgáló gyógyszer, a teofillin.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

A Mektovi szedése nem ajánlott terhesség alatt. Károsodást vagy születési rendellenességet okozhat a meg nem született gyermeknél.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön fogamzóképes nő, megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a Mektovi szedése alatt és az utolsó adag bevétele után legalább még 1 hónapig. Ha a Mektovi szedése alatt terhes lesz, azonnal szóljon a kezelőorvosának.

Szoptatás

A Mektovi szedése nem ajánlott szoptatás során. Nem ismert, hogy a Mektovi átjut-e az anyatejbe. Ha Ön szoptat, illetve ha szoptatni szeretne, a gyógyszer szedése előtt kérje ki a kezelőorvosa tanácsát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Mektovi befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha látási panaszai vannak, vagy más olyan mellékhatást tapasztal, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, akkor kerülje a vezetést vagy a gépek használatát a Mektovi szedése alatt (lásd 4. pont). Beszéljen kezelőorvosával, ha nem biztos abban, hogy vezethet-e.

A Mektovi laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Mektovi-t?

Mennyi gyógyszert kell bevenni?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Mektovi ajánlott adagja naponta kétszer 45 mg (3 db 15 mg-os tablettát), kb. 12 óránként (ami napi 90 mg-os adagnak felel meg). Egy másik gyógyszeres kezelésben is részesül, enkorafenibet is kap majd.

Ha súlyos mellékhatást tapasztal (pl. szívvel, szemmel vagy a bőrrel kapcsolatos problémát), a kezelőorvosa csökkentheti a gyógyszer adagját, vagy ideiglenesen felfüggeszti vagy végleg leállítja a kezelését.

Hogyan kell szedni a Mektovi-t?

A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni. A Mektovi étkezés közben vagy étkezések között is bevehető.

Ha rosszul élt lép fel

Ha a Mektovi bevétele után bármikor hányna, ne vegyen be újabb adagot, hanem várja meg a következő ütemezett adag idejét, és akkor vegye be.

Ha az előírtnál több Mektovi-t vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, azonnal szóljon a kezelőorvosának, a gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek. Ha lehetséges, mutassa meg nekik ezt a betegtájékoztatót és a gyógyszer dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a Mektovi-t

Ha kimarad a Mektovi egy adagja, vegye be, amint eszébe jutott. Ha azonban a kihagyott adaggal több mint 6 órát késik, hagyja ki az adagot, és vegye be a következőt a szokásos időpontban. Ezt követően folytassa tablettái szedését a szokásos időpontokban.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Mektovi szedését

Fontos, hogy a Mektovi-t addig szedje, ameddig kezelőorvosa előírja. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését mindaddig, amíg kezelőorvosa ezt nem mondja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

A Mektovi súlyos mellékhatásokat okozhat. Azonnal szóljon a kezelőorvosának, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyike előfordul, akár először jelentkeznek, akár ha a mellékhatások súlyosbodnak (lásd még 2. pont):

Szívproblémák: A Mektovi befolyásolhatja a szív működését (bal kamrai ejekciós frakció csökkenése). Ennek jelei és tünetei többek között:

- szédülés vagy fáradtság érzete
- légszomj
- erős szívdobogás, nagyon gyors, vagy rendszertelen szívverés
- lábduzzanat

Magas vérnyomás: A Mektovi növelheti a vérnyomást. Azonnal szóljon a kezelőorvosának, ha súlyos fejfájása van, vagy szédül, szédeleg, vagy a vérnyomása sokkal magasabb a szokásosnál otthon mért vérnyomásmérővel

Vérrögök: A Mektovi vérrögöket (vénás tromboembolizációt, ideértve a tüdőembolizációt) okozhat, aminek jelei és tünetei lehetnek:

- mellkasi fájdalom
- hirtelen légszomj vagy nehézlégzés
- a lábban jelentkező fájdalom dagadással vagy anélkül
- láb vagy kar dagadása
- hideg, sápadtnak tűnő kar vagy láb

Szemproblémák: A Mektovi hatására folyadék gyűlhet fel a szemben a retina alatt, ami a retina különféle rétegeinek szétválását okozhatja (retinális pigmentepitélium leválása), amely okozhat:

- homályos látást, látás elvesztését vagy más látásproblémát (pl. színes pontokat lát)
- fényudvart (a tárgyak körül megjelenő homályos körvonal)
- szem fájdalmát, duzzadását vagy vörösségét

Izomproblémák: A Mektovi az izmok lebomlását (rabdomiolízis) okozhat, ami a vese károsodásához és akár halálhoz is vezethet. Ennek jelei és tünetei lehetnek:

- izomfájdalom, görcsök, merevség vagy spazmus
- sötét színű vizelet

Véralvadási zavarok: A Mektovi súlyos véralvadási zavarokat okozhat. Azonnal szóljon a kezelőorvosának, ha szokatlan vérzés vagy vérzésre utaló jelek lépnek fel Önnél, beleértve a következőket:

- fejfájások, szédülés vagy gyengeségérzet
- vér vagy véralvadék felköhögése
- vérhányás, vagy „örölt kávészerű” hányadék,
- vörös vagy fekete színű széklet, amely szurokhoz hasonlít
- vér a vizeletben
- hasi fájdalom
- szokatlan hüvelyi vérzés

Más bőrdaganatok: A Mektovi és enkorafenib hatóanyagtartalmú kezelés különféle típusú bőrrákot okozhat, például laphámsejtes bőrrákot. Ezek a bőrrákok (lásd még 2. pont) általában kis területre korlátozódnak, műtéttel eltávolíthatók, és megszakítás nélkül folytatható a Mektovi (és az enkorafenib) szedése.

A Mektovi és az enkorafenib együttes szedésekor esetleg jelentkező más mellékhatások:

A fenti súlyos mellékhatásokon kívül a Mektovi és az enkorafenib együttes szedése a következő mellékhatásokat is okozhatja.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1-et érinthetnek)

- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység)
- idegekkel kapcsolatos problémák, amelyek fájdalmat, érzéskiesést vagy a kéz és a láb zsibbadását okozhatják
- fejfájás
- szédülés
- a test különböző területein kialakuló vérzés
- látási problémák (látáskárosodás)
- hasfájás
- hasmenés
- hányás
- émelygés (hányinger)
- székrekedés
- viszketés
- száraz bőr
- hajhullás vagy haj vékonyodása (alopécia)
- különféle kiütések
- bőr külső rétegének megvastagodása
- ízületi fájdalom (artralgia)
- izomfájdalom, -gyengeség vagy -görcsök
- hátfájás
- végtagok fájdalma
- láz
- a kéz vagy a láb dagadása (perifériás ödéma), helyi duzzadás
- kimerültség
- kóros májfunkciót jelző vérvizsgálati eredmények
- kreatin-kinázzal kapcsolatos kóros vérvizsgálati eredmények, amelyek a szív és az izomzat károsodását jelzik

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- bizonyos típusú bőrrákok, például bőrpapillóma és bazásejtes karcinóma
- allergiás reakció, például az arc duzzadása és légzési nehézség
- ízérzékelés megváltozása
- szem gyulladása (uveitisz)
- vastagbélgyulladás (kolitisz)
- bőrvörösség, berepedezett, illetve kicserepedett bőr
- a bőr alatti zsírréteg gyulladása, amelynek tünetei többek között az érzékeny bőr alatti csomók
- kiütés lapos elszíneződött területtel vagy a pattanáshoz hasonló dudorokkal (aknészerű bőrgyulladás)
- piros, lemezesen hámló vagy hólyagos bőr a kézen vagy lábon (palmoplantáris eritrodiziesztézia vagy kéz-láb szindróma)
- veseelégtelenség
- kóros vesevizsgálati eredmények (kreatininszint emelkedése)
- kóros májfunkciós vérvizsgálati eredmények (alkalikus foszfatáz szintje)
- a hasnyálmirigy működésére vonatkozó kóros vérvizsgálati eredmények (amiláz, lipáz)
- fokozott bőrérzékenység a napfényel szemben

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- arcizmok gyengesége vagy bénulása
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz), ami erős hasi fájdalmat okoz

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Mektovi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felh. vagy Felhasználható) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Mektovi?

- A készítmény hatóanyaga a binimetinib. Egy filmtabletta 15 mg binimetinibet tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz (E460i), vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551), kroszkarmellóz-nátrium (E468) és magnézium-sztearát (E470b). Lásd 2. pont: „A Mektovi laktózt tartalmaz”.
 - Tabletta bevonata: polivinil-alkohol (E1203), makrogol 3350 (E1521) titán-dioxid (E171), talkum (E533b), sárga vas-oxid (E172) és fekete vas-oxid (E172).

Milyen a Mektovi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Mektovi filmtabletta sárga-sötétsárga, felezővonal nélküli, két oldalán domború, ovális filmtabletta, egyik oldalán „A”, másik oldalán „15” mélynyomású jelzéssel.

A Mektovi doboza 84 tablettát tartalmaz (7 buborékcsomagolás, mindegyikben 12 tabletta).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

Gyártó

Pierre Fabre Médicament Production
Aquitaine Pharm International 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Franciaország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.