

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mektovi 15 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg binimetynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 133,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Żółta lub ciemnożółta, dwuwypukła, owalna tabletka powlekana bez rowka dzielącego, o długości około 12 mm i szerokości 5 mm, z wytłoczonym logo „A” po jednej stronie tabletki i liczbą „15” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie binimetynibem w skojarzeniu z enkorafenibem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka binimetynibu wynosi 45 mg (trzy tabletki 15 mg) dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin, co odpowiada całkowitej dawce dobowej wynoszącej 90 mg.

Modyfikacja dawki

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania produktu lub całkowitego odstawienia produktu (patrz Tabela 1 i Tabela 2 poniżej).

U pacjentów otrzymujących 45 mg binimetynibu dwa razy na dobę zalecana zmniejszona dawka binimetynibu wynosi 30 mg dwa razy na dobę. Nie zaleca się zmniejszania dawki mniejszej niż 30 mg

dwa razy na dobę. Jeśli pacjent nie toleruje dawki 30 mg doustnie dwa razy na dobę, należy przerwać leczenie.

Jeżeli działanie niepożądane, które było powodem zmniejszenia dawki, jest skutecznie leczone, można rozważyć ponowne zwiększenie dawki do 45 mg dwa razy na dobę. Nie zaleca się ponownego zwiększenia dawki do 45 mg dwa razy na dobę, jeśli zmniejszenie dawki było spowodowane niewydolnością lewej komory lub wystąpieniem dowolnego działania toksycznego stopnia 4.

Zalecenia dotyczące modyfikacji dawek w przypadku wystąpienia działań niepożądanych opisano poniżej oraz w Tabelach 1 i 2.

W przypadku wystąpienia związanych z leczeniem działań toksycznych podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem, należy zmniejszyć dawkę, przerwać lub zakończyć podawanie obu produktów leczniczych jednocześnie. Wyjątkami, w których konieczne jest zmniejszenie tylko dawki enkorafenibu (działania niepożądane związane głównie ze stosowaniem enkorafenibu), są: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie błony naczyniowej oka, w tym zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, a także wydłużenie odstępu QTc.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych działań toksycznych, patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) enkorafenibu, w której znajdują się instrukcje dotyczące modyfikacji dawki enkorafenibu.

W przypadku tymczasowego przerwania podawania binimetynibu należy zmniejszyć dawkę enkorafenibu do 300 mg raz na dobę na okres wstrzymania stosowania binimetynibu (patrz Tabele 1 i 2), gdyż enkorafenib nie jest dobrze tolerowany w dawce 450 mg w monoterapii. Jeżeli binimetynib zostanie całkowicie odstawiony, należy odstawić enkorafenib.

Jeżeli podawanie enkorafenibu zostanie tymczasowo przerwane (patrz punkt 4.2 ChPL enkorafenibu), należy przerwać podawanie binimetynibu. W przypadku zakończenia leczenia enkorafenibem należy również odstawić binimetynib.

Informacje na temat dawkowania i zalecanych modyfikacji dawek enkorafenibu, patrz punkt 4.2 ChPL enkorafenibu.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki binimetynibu (stosowanego w skojarzeniu z enkorafenibem) w przypadku wybranych działań niepożądanych

Nasilenie działania niepożądanego ^a	Binimetynib
<i>Reakcje skórne</i>	
• Stopień 2	Należy kontynuować leczenie binimetynibem. W przypadku nasilenia wysypki lub braku poprawy po 2 tygodniach leczenia należy przerwać stosowanie binimetynibu do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce, jeśli powikłanie wystąpiło po raz pierwszy lub w zmniejszonej dawce, jeśli powikłanie stopnia 2. wystąpiło po raz kolejny.
• Stopień 3	Należy wstrzymać podawanie binimetynibu do czasu zmniejszenia nasilenia do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce, jeśli powikłanie wystąpiło po raz pierwszy lub w zmniejszonej dawce, jeśli powikłanie stopnia 3. wystąpiło po raz kolejny.
• Stopień 4	Należy całkowicie odstawić leczenie binimetynibem.

Nasilenie działania niepożądanego ^a	Binimetynib
<i>Powikłania oczne</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Objawowe odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachments, RPED) (stopnia 2. lub 3.) 	<p>Należy wstrzymać podawanie binimetynibu na okres do 2 tygodni i należy powtórzyć badanie okulistyczne, w tym badanie ostrości wzroku.</p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli nasilenie powikłania zmniejszy się do stopnia 0 lub 1., należy wznowić stosowanie binimetynibu w takiej samej dawce. Jeśli nasilenie powikłania zmniejszy się do stopnia 2., należy wznowić stosowanie binimetynibu w mniejszej dawce. W przypadku braku poprawy do stopnia 2. należy całkowicie odstawić binimetynib.
<ul style="list-style-type: none"> Objawowe RPED (stopień 4) związane z pogorszeniem ostrości wzroku (stopień 4) 	Należy całkowicie odstawić binimetynib.
<ul style="list-style-type: none"> Zakrzep żyły siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO) 	Należy całkowicie odstawić binimetynib.
<i>Działania niepożądane dotyczące serca</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) stopnia 2. lub niedające objawów, bezwzględne zmniejszenie LVEF o ponad 10% w stosunku do wartości początkowej lub poniżej dolnej granicy normy (DGN) 	<p>Należy oceniać LVEF co 2 tygodnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku braku objawów: Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni. Należy wznowić podawanie binimetynibu w mniejszej dawce, jeśli w okresie 4 tygodni wystąpią wszystkie poniższe stany: <ul style="list-style-type: none"> LVEF na poziomie lub powyżej DGN bezwzględne zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wynosi 10% lub mniej. Jeżeli wartość LVEF nie wróci do normy w okresie 4 tygodni, należy całkowicie odstawić binimetynib.
<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie LVEF stopnia 3. lub 4. bądź objawowa niewydolność lewej komory. 	<p>Należy całkowicie odstawić binimetynib.</p> <p>Należy oceniać LVEF co 2 tygodnie do czasu powrotu do normy.</p>
<i>Rabdomioliza, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej (CK)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Stopień 3. (CK > 5-10 x górna granica normy (GGN)), brak objawów 	Należy kontynuować podawanie tej samej dawki binimetynibu i należy odpowiednio nawadniać pacjenta.
<ul style="list-style-type: none"> Stopień 4. (CK > 10 x GGN), brak objawów 	Należy wstrzymać podawanie binimetynibu, aż nastąpi poprawa do stopnia 0 lub 1. Należy odpowiednio nawadniać pacjenta.
<ul style="list-style-type: none"> Stopień 3. lub 4. (CK > 5 x GGN) z objawami ze strony mięśni lub niewydolnością nerek 	<p>Należy wstrzymać podawanie binimetynibu, aż nastąpi poprawa do stopnia 0 lub 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku ustąpienia powikłania w ciągu 4 tygodni należy wznowić podawanie binimetynibu w mniejszej dawce lub Należy całkowicie odstawić binimetynib.

Nasilenie działania niepożądanego ^a	Binimetynib
<i>Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Niepowikłana zakrzepica żył głębokich (DVT) lub zatorowość płucna (PE) stopnia ≤ 3. 	<p>Należy wstrzymać podawanie binimetynibu.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku poprawy do stopnia 0. lub 1. należy wznowić leczenie binimetynibem w zmniejszonej dawce, lub W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib.
<ul style="list-style-type: none"> Zatorowość płucna stopnia 4. 	Należy całkowicie odstawić binimetynib.
<i>Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Stopień 2 (aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] lub aminotransferazy alaninowej [AlAT]) > 3 x – ≤ 5 x przekraczająca górną granicę normy (GGN). 	<p>Należy kontynuować leczenie taką samą dawką binimetynibu. W przypadku braku poprawy po 2 tygodniach należy przerwać stosowanie binimetynibu dopóki nasilenie nie zmniejszy się do stopnia 0. lub 1. bądź do wartości początkowych, a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Wystąpienie po raz pierwszy powikłania 3. stopnia (AspAT lub AlAT > 5 x GGN i stężenie bilirubiny we krwi > 2 x GGN) 	<p>Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do wartości początkowych należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce, lub W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib.
<ul style="list-style-type: none"> Wystąpienie po raz pierwszy powikłania stopnia 4. (AspAT lub AlAT > 20 x GGN) 	<p>Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do wartości początkowych należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce, lub W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib. <p>Lub należy całkowicie odstawić binimetynib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Nawrót powikłania stopnia 3. (AspAT lub AlAT > 5 x GGN i stężenie bilirubiny we krwi > 2 x GGN) 	Należy rozważyć całkowite odstawienie binimetynibu.
<ul style="list-style-type: none"> Nawrót powikłania stopnia 4. (AspAT lub AlAT > 20 x GGN) 	Należy całkowicie odstawić binimetynib.
<i>Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease, ILD), zapalenie płuc</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Stopień 2. 	<p>Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. należy wznowić leczenie binimetynibem w zmniejszonej dawce, lub Jeżeli zdarzenie nie ustąpi w okresie 4 tygodni, należy całkowicie odstawić binimetynib.
<ul style="list-style-type: none"> Stopień 3. lub stopień 4. 	Należy całkowicie odstawić binimetynib.

^a Wspólne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI CTCAE) w wersji 4.03

Tabela 2: Zalecane modyfikacje dawki binimetynibu (stosowanego w skojarzeniu z enkorafenibem) w przypadku innych działań niepożądanych

Nasilenie działania niepożądanego	Binimetynib
<ul style="list-style-type: none">Nawracające lub nietolerowane działania niepożądane stopnia 2.Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 3.	Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni. <ul style="list-style-type: none">W przypadku poprawy do stopnia 0. lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie binimetynibem w zmniejszonej dawce, lubW przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib.
<ul style="list-style-type: none">Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 4.	Należy wstrzymać leczenie binimetynibem na okres do 4 tygodni. <ul style="list-style-type: none">W przypadku poprawy do stopnia 0. lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie binimetynibem w zmniejszonej dawce, lubW przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić binimetynib. Lub należy całkowicie odstawić binimetynib.
<ul style="list-style-type: none">Nawracające działania niepożądane stopnia 3.	Należy rozważyć całkowite odstawienie binimetynibu.
<ul style="list-style-type: none">Nawracające działania niepożądane stopnia 4.	Należy całkowicie odstawić binimetynib.

Czas trwania leczenia

Leczenie należy kontynuować do momentu, gdy pacjent przestanie odnosić korzyści lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki binimetynibu nie należy przyjmować pominiętej dawki, jeśli pozostało mniej niż 6 godzin do przyjęcia następnej zaplanowanej dawki.

Wymioty

W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu binimetynibu, pacjent nie powinien przyjmować ponownej dawki, lecz zażyć następną zaplanowaną dawkę.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg skali Childa-Pugha).

Ponieważ enkorafenib nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), podawanie binimetynibu nie jest zalecane u tych pacjentów (patrz punkt 4.2 ChPL enkorafenibu).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności binimetynibu u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Mektovi jest przeznaczony do podawania doustnego.

Tabletki należy połykać w całości popijając wodą. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Binimetynib należy stosować w skojarzeniu z enkorafenibem. Więcej informacji na temat ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących leczenia enkorafenibem, patrz punkt 4.4 ChPL enkorafenibu.

Badanie na obecność mutacji w genie BRAF

Przed rozpoczęciem leczenia binimetynibem w skojarzeniu z enkorafenibem należy potwierdzić u pacjenta obecność mutacji BRAF V600 za pomocą zwalidowanego testu.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem potwierdzono jedynie u pacjentów z obecnością mutacji BRAF V600E i V600K w guzie. Nie należy stosować binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem u pacjentów ze złośliwym czerniakiem skóry z genem BRAF typu dzikiego.

Stosowanie binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia inhibitorem BRAF

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem u pacjentów, u których wystąpiła progresja raka podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF stosowanym w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Dane te wskazują, że skuteczność takiego leczenia skojarzonego może być mniejsza u tych pacjentów.

Stosowanie binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem u pacjentów z przerzutami do mózgu

Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności leczenia skojarzonego binimetynibem i enkorafenibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600, u których choroba dała przerzuty do mózgu (patrz punkt 5.1).

Niewydolność lewej komory serca

Podczas podawania binimetynibu może wystąpić niewydolność lewej komory serca zdefiniowana jako dające objawy lub bezobjawowe zmniejszenie frakcji wyrzutowej.

Zaleca się wykonanie oceny LVEF za pomocą badania echokardiograficznego lub scyntygrafii bramkowanej serca (MUGA) przed rozpoczęciem leczenia binimetynibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące lub częściej w przypadku wskazań klinicznych, podczas stosowania leczenia. Zmniejszenie LVEF można leczyć poprzez przerwanie leczenia, zmniejszenie dawki lub ostateczne zakończenie leczenia (patrz punkt 4.2).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem u pacjentów z początkową wartością LVEF poniżej 50% lub poniżej przyjętej dolnej granicy normy. Z tego względu u tych pacjentów binimetynib należy stosować ostrożnie, a w przypadku wystąpienia

objawowej niewydolności lewej komory, LVEF stopnia 3.-4. lub bezwzględnego zmniejszenia początkowej wartości LVEF o $\geq 10\%$ należy odstawić binimetynib i oceniać LVEF co 2 tygodnie do czasu powrotu do normy.

Krwotok

Podczas podawania binimetynibu mogą występować krwotoki, w tym poważne zdarzenia krwotoczne (patrz punkt 4.8). Ryzyko krwotoku może być zwiększone podczas jednoczesnego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych. Właściwym postępowaniem w przypadku wystąpienia zdarzenia krwotocznego stopnia ≥ 3 . jest zmniejszenie dawki, przerwanie lub ostateczne zakończenie leczenia (patrz Tabela 2 w punkcie 4.2) lub leczenie zgodne ze wskazaniami klinicznymi.

Toksyczne działanie na narząd wzroku

Podczas podawania binimetynibu może występować toksyczne działanie na narząd wzroku, w tym odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i zakrzep żyły siatkówki (RVO). U pacjentów leczonych binimetynibem w skojarzeniu z enkorafenibem zgłaszano przypadki zapalenia błony naczyniowej oka, w tym zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego oraz zapalenie tęczówki (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania binimetynibu u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku RVO. Nie określono bezpieczeństwa stosowania binimetynibu u pacjentów z czynnikami predysponującymi do powstawania zakrzepów żyły siatkówki, w tym z niekontrolowaną jaskrą, nadciśnieniem wewnątrzgałkowym, niewyrównaną cukrzycą bądź z zespołem nadlepkości lub nadkrzepliwością w wywiadzie. Z tego względu u pacjentów tych należy zachować ostrożność podczas stosowania binimetynibu.

Stan pacjenta należy oceniać podczas każdej wizyty pod kątem nowych objawów lub nasilających się zaburzeń widzenia. W przypadku stwierdzenia nowych objawów lub nasilających się zaburzeń widzenia, w tym ubytków w centralnej części pola widzenia, niewyraźnego widzenia lub utraty wzroku, zaleca się natychmiastowe wykonanie badania okulistycznego.

Objawowe RPED można leczyć poprzez przerwanie stosowania produktu leczniczego, zmniejszenie dawki lub ostateczne zakończenie leczenia (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

W przypadku wystąpienia RVO należy całkowicie odstawić binimetynib (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

Jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi zapalenie błony naczyniowej oka, wytyczne dotyczące dalszego postępowania można znaleźć w punkcie 4.2 ChPL enkorafenibu.

Zwiększone stężenie CK i rabdomioliza

U pacjentów leczonych binimetynibem obserwowano niedające objawów zwiększenie stężenia CK (patrz punkt 4.8), a także zgłaszano niezbyt częste przypadki rabdomiolizy. Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów ze schorzeniami nerwowo-mięśniowymi, w przebiegu których występuje zwiększone stężenie CK i rabdomioliza.

Stężenia CK i kreatyniny należy oznaczać co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy leczenia i stosownie do wskazań klinicznych. W okresie leczenia pacjenci powinni zadbać o dostateczną podaż płynów. W zależności od nasilenia objawów i stopnia zwiększenia stężenia CK lub kreatyniny, może być konieczne zmniejszenie dawki, przerwanie stosowania produktu lub ostateczne zakończenie leczenia binimetynibem (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

Nadciśnienie tętnicze krwi

Podczas stosowania binimetynibu może wystąpić nadciśnienie tętnicze lub może nasilić się istniejące nadciśnienie tętnicze. Ciśnienie tętnicze należy zmierzyć na początku leczenia i monitorować podczas

leczenia, odpowiednio wyrównując nadciśnienie za pomocą standardowej terapii. W przypadku ciężkiego nadciśnienia zaleca się tymczasowe przerwanie podawania binimetynibu do czasu uzyskania właściwej kontroli ciśnienia tętniczego (patrz Tabela 2 w punkcie 4.2).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE)

Podczas podawania binimetynibu może wystąpić żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność stosując binimetynib u pacjentów z grupy ryzyka rozwoju VTE lub u których w wywiadzie stwierdzono VTE.

Jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi VTE lub zatorowość płucna, właściwe postępowanie przewiduje zmniejszenie dawki, przerwanie lub ostateczne zakończenie leczenia (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

Zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc

W przypadku stosowania binimetynibu może wystąpić zapalenie płuc lub śródmiąższowa choroba płuc. Leczenie binimetynibem należy przerwać u pacjentów z podejrzeniem zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc, w tym u pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc takimi jak kaszel, duszność, hipoksja, zacienienia linijne w obrazie radiologicznym lub nacieki płucne (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2). Należy całkowicie odstawić binimetynib u pacjentów, u których rozpoznano związane z leczeniem zapalenie płuc lub śródmiąższowej choroby płuc.

Nowe pierwotne nowotwory złośliwe

Przypadki nowych pierwotnych nowotworów złośliwych - skórnych i nieskórnych - obserwowano u pacjentów leczonych inhibitorami BRAF i mogą one wystąpić podczas podawania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem (patrz punkt 4.8).

Złośliwe nowotwory skóry

U pacjentów leczonych binimetynibem w skojarzeniu z enkorafenibem obserwowano rozwój nowotworów złośliwych skóry, takich jak rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC), w tym rogowiak kolczystokomórkowy.

Przed rozpoczęciem leczenia binimetynibem w skojarzeniu z enkorafenibem należy wykonać badania dermatologiczne, które następnie należy powtarzać co 2 miesiące w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia skojarzonego. Postępowanie terapeutyczne w przypadku podejrzanych zmian skórnych obejmuje wycięcie zmiany i poddanie wycinka ocenie dermatopatologicznej. Pacjentów należy poinstruować o konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza o rozwoju nowych zmian skórnych. Należy kontynuować stosowanie binimetynibu i enkorafenibu bez żadnej modyfikacji dawki.

Złośliwe nowotwory o lokalizacji innej niż skóra

Ze względu na mechanizm działania, enkorafenib może przyczynić się do rozwoju nowotworu złośliwego związanego z aktywacją RAS poprzez mutację lub inne mechanizmy. U pacjentów otrzymujących binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem należy wykonać badanie głowy i szyi, obrazowanie klatki piersiowej/jamy brzusznej metodą tomografii komputerowej (TK), badanie odbytu i miednicy (w przypadku kobiet) i pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Należy rozważyć ostateczne zakończenie leczenia binimetynibem i enkorafenibem u pacjentów, u których rozwinął się złośliwy nowotwór o lokalizacji innej niż skóra z obecnością mutacji RAS. Należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia przed podaniem binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem pacjentom, u których w przeszłości lub obecnie rozpoznano raka związanego z mutacją RAS.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby

Podczas leczenia binimetynibem mogą wystąpić nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby, w tym zwiększona aktywność AspAT i AlAT (patrz punkt 4.8). Należy skontrolować wyniki badań laboratoryjnych wątroby przed rozpoczęciem leczenia binimetynibem i enkorafenibem i powtarzać co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie w przypadku wskazań klinicznych. Właściwym postępowaniem w przypadku nieprawidłowych wyników laboratoryjnych badań wątroby jest zmniejszenie dawki, przerwanie lub ostateczne zakończenie leczenia (patrz Tabela 1 w punkcie 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Metabolizm wątrobowy, głównie poprzez glukuronidację, jest główną drogą eliminacji binimetynibu (patrz punkt 5.2). Ponieważ enkorafenib nie jest zalecany u pacjentów z umiarkowanymi (klasa B według skali Childa-Pugha) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha), nie zaleca się podawania binimetynibu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Nietolerancja laktozy

Produkt leczniczy Mektovi zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na binimetynib

Binimetynib jest głównie metabolizowany na drodze zależnej od UGT1A1 glukuronidacji. Przypuszczalnie, możliwy zakres interakcji lekowych zależnych od UGT1A1 nie jest istotny klinicznie (patrz punkt 5.2); ponieważ jednak nie oceniono tego zagadnienia w formalnym badaniu klinicznym, induktory UGT1A1 (takie jak ryfampicyna i fenobarbital) oraz inhibitory UGT1A1 (takie jak indynawir, atazanawir, sorafenib) należy stosować ostrożnie.

Chociaż enkorafenib jest stosunkowo silnym, odwracalnym inhibitorem UGT1A1, w badaniach klinicznych nie zaobserwowano różnicy w ekspozycji na binimetynib podczas jednoczesnego podawania tego produktu leczniczego z enkorafenibem (patrz punkt 5.2).

Induktory enzymów CYP1A2 (takie jak karbamazepina i ryfampicyna) i induktory transportu Pgp (takie jak ziele dziurawca i fenytoina) mogą zmniejszać ekspozycję na binimetynib, co może prowadzić do zmniejszenia jego skuteczności.

Wpływ binimetynibu na inne produkty lecznicze

Binimetynib jest potencjalnym induktorem CYP1A2, w związku z tym należy zachować ostrożność podczas stosowania go z wrażliwymi substratami (takimi jak duloksetyna lub teofilina).

Binimetynib jest słabym inhibitorem OAT3, w związku z tym należy zachować ostrożność podczas stosowania go z wrażliwymi substratami (takimi jak prawastatyna lub cyprofloksacyna).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia binimetynibem i co najmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania binimetynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania binimetynibu w okresie ciąży, jak również u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. W przypadku stosowania binimetynibu w okresie ciąży lub w razie zajścia pacjentki w ciążę w trakcie przyjmowania binimetynibu, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy binimetynib lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy należy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Mektovi, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu binimetynibu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Binimetynib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych binimetynibem zgłaszano przypadki zaburzeń widzenia. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeżeli występują u nich zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek inne działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania binimetynibu (45 mg doustnie dwa razy na dobę) w skojarzeniu z enkorafenibem (450 mg doustnie raz na dobę) (określane dalej jako Combo 450) oceniano u 274 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600, na podstawie dwóch badań II fazy (CMEK162X2110 i CLGX818X2109) i jednego badania III fazy (CMEK162B2301, Część 1) (dalej: „połączona populacja poddana leczeniu Combo 450 mg”). Najczęstszymi ($\geq 25\%$) działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem leczonych binimetynibem w skojarzeniu z enkorafenibem w zalecanych dawkach ($n = 274$) były: zmęczenie, nudności, biegunka, wymioty, odwarstwienie siatkówki, ból w jamie brzusznej, bóle stawów, zwiększone stężenie CK we krwi i bóle mięśni.

Bezpieczeństwo stosowania enkorafenibu (300 mg doustnie raz na dobę) w skojarzeniu z binimetynibem (45 mg doustnie dwa razy na dobę) oceniono u 257 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600 (zwaną dalej populacją Combo 300), w oparciu o badanie III fazy (CMEK162B2301, Część 2). Najczęstsze działania niepożądane ($\geq 25\%$) występujące u pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg podawanym z binimetynibem to: zmęczenie, nudności i biegunka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania określoną w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane występujące u pacjentów otrzymujących binimetynib w skojarzeniu z enkorafenibem w zalecanych dawkach (n = 274)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania (wszystkie stopnie)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Rak płaskonabłonkowy skóry ^a	Często
	Rak podstawnokomórkowy *	Często
	Brodawczak skóry *	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ^b	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa *	Bardzo często
	Zawroty głowy *	Bardzo często
	Ból głowy *	Bardzo często
	Zaburzenia odczuwania smaku	Często
	Niedowład mięśni twarzy ^c	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Pogorszenie widzenia *	Bardzo często
	Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki *	Bardzo często
	Zapalenie błony naczyniowej oka *	Często
Zaburzenia serca	Niewydolność lewej komory serca ^d	Często
Zaburzenia naczyniowe	Krwotok ^e	Bardzo często
	Nadciśnienie tętnicze *	Bardzo często
	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ^f	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha *	Bardzo często
	Biegunka *	Bardzo często
	Wymioty *	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Zaparcia	Bardzo często
	Zapalenie jelita grubego ^g	Często
	Zapalenie trzustki *	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Hiperkeratoza *	Bardzo często
	Wysypka *	Bardzo często
	Suchość skóry *	Bardzo często
	Świąd *	Bardzo często
	Łysienie *	Bardzo często
	Nadwrażliwość na światło *	Często
	Trądzikowe zapalenie skóry *	Często
	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Często
	Rumień *	Często
	Zapalenie tkanki podskórnej *	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów *	Bardzo często
	Zaburzenia mięśni/bóle mięśni ^h	Bardzo często
	Bóle pleców	Bardzo często
	Bóle kończyn	Bardzo często
	Rabdomioliza	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek *	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania (wszystkie stopnie)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka *	Bardzo często
	Obrzęk obwodowy ⁱ	Bardzo często
	Zmęczenie *	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz *	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy *	Bardzo często
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi *	Często
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi	Często
	Zwiększenie stężenia amylazy	Często
	Zwiększenie stężenia lipazy	Często

*Złożone terminy, które obejmowały więcej niż jeden preferowany termin

^a W tym rogowiak kolczystokomórkowy, rak płaskonabłonkowy, rak płaskonabłonkowy warg i rak płaskonabłonkowy skóry

^b W tym obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na produkt leczniczy, nadwrażliwość, zapalenie naczyń z nadwrażliwości i pokrzywka

^c W tym zaburzenia dotyczące nerwu twarzowego, porażenie nerwu twarzowego i niedowład mięśni twarzy

^d W tym niewydolność lewej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, niewydolność serca i nieprawidłowa frakcja wyrzutowa

^e W tym krwotoki o różnej lokalizacji, np. krwotok mózgowy

^f W tym zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zator, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i zakrzepica

^g W tym zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz zapalenie odbytnicy lub odbytu

^h W tym bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej, kurcze mięśni, uraz mięśnia, miopatia, zapalenie mięśni

ⁱ W tym zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęki obwodowe, obrzęki miejscowe

Gdy stosowano enkorafenib w dawce 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z binimetynibem 45 mg dwa razy na dobę (Combo 300) w badaniu CMEK162B2301-Część 2, kategoria częstości była niższa w porównaniu do połączonej populacji leczonej Combo 450 w przypadku następujących działań niepożądanych: niedokrwistość, neuropatia obwodowa, krwotok, nadciśnienie tętnicze, świąd (często) i zapalenie okrężnicy, zwiększone stężenie amylazy i zwiększone stężenie lipazy (niezbyt często).

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowotwory skórne

Przypadki CuSCC zgłaszano podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem (patrz punkt 4.8 ChPL enkorafenibu).

Powikłania oczne

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 zgłoszono występowanie odwarstwienia nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) u 29,6% (81/274) pacjentów. RPED było stopnia 1. (bezobjawowe) u 21,2% (58/274) pacjentów, stopnia 2. u 6,6% (18/274) pacjentów i stopnia 3. u 1,8% (5/274) pacjentów. Większość zdarzeń zgłaszano jako retinopatię, odwarstwienie siatkówki, płyn podsiatkówkowy, obrzęk plamki i chorioretinopatię, i były one przyczyną przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki u 4,7% (13/274) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia RPED (dowolnego stopnia) wynosiła 1,5 miesiąca (zakres od 0,03 do 17,5 miesiąca).

Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości wzroku, występowały u 21,5% (59/274) pacjentów. Pogorszenie widzenia było na ogół przemijające. Podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem zgłaszano również przypadki zapalenia błony naczyniowej oka (patrz punkt 4.8 ChPL enkorafenibu).

W badaniu CMEK162B2301-Część 2, w ramieniu Combo 300, obserwowano przypadki RPED u 12,5% (32/257) pacjentów ze zdarzeniem stopnia 4. u 0,4% (1/257).

Niewydolność lewej komory serca

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450, u 8,4% (23/274) pacjentów zgłoszono niewydolność lewej komory serca. Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,1% (3/274) pacjentów. Niewydolność lewej komory serca doprowadziła do przerwania leczenia u 0,4% (1/274) pacjentów i doprowadziła do przerwania stosowania produktu leczniczego lub zmniejszenia dawki u 6,6% (18/274) pacjentów.

Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niewydolności lewej komory serca (dowolnego stopnia) wynosiła 4,4 miesiąca (zakres od 0,03 do 21,3 miesiąca) u pacjentów, u których stwierdzono wartość LVEF poniżej 50%. Średnia wartość LVEF zmniejszyła się o 5,9% w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 ze średniej początkowej wartości 63,9% do 58,1%. Niewydolność lewej komory serca była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania produktu leczniczego.

Krwotok

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 odnotowano przypadki zdarzeń krwotocznych u 17,9% (49/274) pacjentów. Większość z tych zdarzeń była stopnia 1. lub 2. (14,6%), a 3,3% przypadków sklasyfikowano jako zdarzenia stopnia 3. lub 4. U nielicznych pacjentów konieczne było wstrzymanie stosowania produktu leczniczego lub zmniejszenie dawki (0,7%, czyli 2/274). Zdarzenia krwotoczne doprowadziły do przerwania leczenia u 1,1% (3/274) pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami krwotocznymi były krwimocz u 3,3% (9/274) pacjentów, krwawienie z odbytnicy u 2,9% (8/274) pacjentów i obecność świeżej krwi w kale u 2,9% (8/274) pacjentów. U jednego pacjenta odnotowano zakończony zgonem krwotok z wrzodu żołądka, któremu towarzyszyła niewydolność wielonarządowa będąca współprzyczyną zgonu. U 1,5% (4/274) pacjentów wystąpił krwotok mózgowy, który spowodował zgon u 3 pacjentów. Wszystkie zdarzenia wystąpiły w przypadku nowych lub postępujących przerzutów do mózgu.

W badaniu CMEK162B2301-Część 2, w ramieniu Combo 300, zdarzenia krwotoczne odnotowano u 6,6% (17/257) pacjentów i zdarzenia stopnia 3.-4. wystąpiły u 1,6% (4/257) pacjentów.

Nadciśnienie tętnicze krwi

U 11,7% (32/274) pacjentów leczonych Combo 450 zgłoszono wystąpienie po raz pierwszy wysokiego ciśnienia tętniczego lub nasilenie istniejącego wcześniej nadciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze sklasyfikowano jako zdarzenie stopnia 3. u 5,5% (15/274) pacjentów, z czego część stanowiły przypadki przełomu nadciśnieniowego (0,4%, czyli 1/274). Nadciśnienie doprowadziło do przerwania leczenia lub modyfikacji dawki u 2,9% pacjentów. Działania niepożądane związane z nadciśnieniem tętniczym wymagały zastosowania dodatkowej terapii u 8,0% (22/274) pacjentów.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Wśród pacjentów leczonych Combo 450 żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa wystąpiła u 4,7% (13/274) pacjentów w tym u 2,2% (6/274) pacjentów rozwinęła się zatorowość płucna. W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 VTE sklasyfikowano jako zdarzenie stopnia 1. lub 2. u 3,6% (10/274) pacjentów i stopnia 3. lub 4. u 1,1% (3/274) pacjentów. VTE była przyczyną przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki u 1,1% (3/274) pacjentów i wymagała zastosowania dodatkowej terapii u 4,7% (13/274) pacjentów.

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki zgłaszano podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem (patrz punkt 4.8 ChPL enkorafenibu).

Reakcje skórne

Podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem mogą występować reakcje skórne.

Wysypka

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 odnotowano przypadki wysypki u 19,7% (54/274) pacjentów. Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, a jedynie u 0,7% (2/274) pacjentów zdarzenia były stopnia 3. lub 4. Wysypka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,4% (1/274) pacjentów i przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki u 1,1% (3/274) pacjentów.

Trądzikowe zapalenie skóry

Wśród pacjentów leczonych Combo 450 trądzikowe zapalenie skóry wystąpiło u 4,4% (12/274) pacjentów, było ono stopnia 1. i 2. i żadne zdarzenie nie doprowadziło do zakończenia leczenia. Modyfikację dawki zgłoszono u 0,7% (2/274) pacjentów.

Erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa

Erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa może wystąpić podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem (patrz punkt 4.8 ChPL enkorafenibu).

Nadwrażliwość na światło

Nadwrażliwość na światło stwierdzono u 4,0% (11/274) pacjentów w połączonej populacji Combo 450. Większość zdarzeń było stopnia 1. - 2., przy czym zdarzenia stopnia 3. zgłoszono u 0,4% (1/274) pacjentów, a żadne zdarzenie nie doprowadziło do zakończenia leczenia. Przypadki przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki zgłoszono u 0,4% (1/274) pacjentów.

Niedowład mięśni twarzy

Podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem zgłoszono niedowład mięśni twarzy (patrz punkt 4.8 ChPL enkorafenibu).

Zwiększone stężenie CK, rhabdmioliza

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 u 27,0% (74/274) pacjentów zgłoszono zwiększone stężenie CK we krwi, które w większości przypadków miało łagodne nasilenie i nie powodowało objawów. Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 5,8% (16/274) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia wynosiła 2,7 miesiąca (zakres: 0,5 do 17,5 miesiąca).

Przypadki rhabdmiolizy zgłoszono u 0,4% (1/274) pacjentów leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem. U tego pacjenta rhabdmiolizie towarzyszyło dające objawy zwiększenie stężenia CK stopnia 4.

Zaburzenia czynności nerek

Podczas stosowania binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem występowało zwiększone stężenie kreatyniny we krwi i niewydolność nerek (patrz punkt 4.8 ChPL enkorafenibu).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wątroby

Częstości występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wątroby zgłaszanych w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 opisano poniżej:

- Zwiększona aktywność aminotransferaz: 15,7% (43/274) ogółem; stopnia 3.-4.: 5,5% (15/274)
- Zwiększona aktywność GGT: 14,6% (40/274) ogółem; stopnia 3.-4.: 8,4% (23/274)

W badaniu CMEK162B2301-Część 2, w ramieniu Combo 300, częstość występowania nieprawidłowych wyników laboratoryjnych badań wątroby opisano poniżej:

- Zwiększona aktywność aminotransferaz: 13,2% (34/257) ogółem zdarzenia stopnia 3.-4.: 5,4% (14/257)
- Zwiększona aktywność GGT: 14,0% (36/257) ogółem – stopień 3.-4.: 4,7% (12/257)

Zaburzenia żołądka i jelit

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 biegunkę stwierdzono u 38% (104/274) pacjentów, a u 3,3% (9/274) pacjentów była ona stopnia 3. lub 4. Biegunka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,4% pacjentów i przerwania stosowania produktu leczniczego lub modyfikacji dawki u 4,4% pacjentów. Zaparcia występowały u 24,1% (66/274) pacjentów i były stopnia 1. lub 2. Ból w jamie brzusznej zgłaszano u 27,4% (75/274) pacjentów i był stopnia 3. u 2,6% (7/274) pacjentów.

Nudności występowały u 41,6% (114/274) pacjentów i miały nasilenie stopnia 3. lub 4. u 2,6% (7/274) pacjentów. Wymioty odnotowano u 28,1% (77/274) pacjentów i miały nasilenie stopnia 3. lub 4. u 2,2% (6/274) pacjentów.

W badaniu CMEK162B2301-Część 2, w ramieniu Combo 300, nudności zaobserwowano u 27,2% (70/257) pacjentów i miały nasilenie stopnia 3. u 1,6% (4/257) pacjentów. Wymioty wystąpiły u 15,2% (39/257) pacjentów, a ich nasilenie 3. stopnia zgłaszano u 0,4% (1/257) pacjentów. Biegunka wystąpiła u 28,4% (73/257) pacjentów, a jej nasilenie 3. stopnia zgłoszono u 1,6% (4/257) pacjentów.

Zaburzenia żołądka i jelit były zazwyczaj leczone standardową terapią.

Niedokrwistość

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 wystąpienie niedokrwistości zgłoszono u 19,7% (54/274) pacjentów; u 4,7% (13/274) pacjentów była ona stopnia 3. lub 4. Żaden pacjent nie odstawił leczenia z powodu niedokrwistości, a u 1,5% (4/274) pacjentów konieczne było przerwanie stosowania produktu leczniczego lub modyfikacja dawki.

W badaniu CMEK162B2301-Część 2., w ramieniu Combo 300, odnotowano przypadki niedokrwistości u 9,7% (25/257) pacjentów, a jej nasilenie stopnia 3.-4. zgłoszono u 2,7% (7/257) pacjentów.

Ból głowy

W połączonej populacji Combo 450, ból głowy wystąpił u 21,5% (59/274) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1,5% (4/274) pacjentów. W badaniu CMEK162B2301-Część 2, w ramieniu Combo 300, ból głowy odnotowano u 12,1% (31/257) pacjentów, w tym stopnia 3. u 0,4% (1/257) pacjentów.

Zmęczenie

W połączonej populacji Combo 450 zmęczenie wystąpiło u 43,8% (120/274) pacjentów, w tym stopnia 3. u 2,9% (8/274) pacjentów.

W badaniu CMEK162B2301-Część 2, w ramieniu Combo 300, zmęczenie obserwowano u 33,5% (86/257) pacjentów, w tym 1,6% (4/257) zdarzenie było 3.-4. stopnia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów leczonych Combo 450 (n = 274) 194 pacjentów (70,8%) było w wieku < 65 lat, 65 pacjentów (23,7%) w wieku 65-74 lat, a 15 pacjentów (5,5%) w wieku > 75 lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane i ciężkie działania niepożądane był podobny wśród pacjentów w wieku < 65 lat i wśród pacjentów w wieku ≥ 65. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi częściej wśród pacjentów w wieku ≥ 65 w porównaniu z pacjentami w wieku < 65 lat były: biegunka, świąd, zwiększona aktywność GGT i fosfatazy zasadowej we krwi. W małej grupie pacjentów w wieku

≥ 75 lat ($n = 15$) ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych i działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia było większe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Największa dawka binimetynibu ocenianego w monoterapii w badaniach klinicznych wynosiła 80 mg podane doustnie dwa razy na dobę i po jej zastosowaniu odnotowano wystąpienie działań toksycznych na narząd wzroku (chorioretinopatia) i skórę (trądzikowe zapalenie skóry).

Nie ma specjalnej metody leczenia przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie wspomagające i w razie konieczności odpowiednio monitorować stan pacjenta. Ponieważ binimetynib w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, hemodializa będzie najprawdopodobniej nieskuteczna w leczeniu przedawkowania binimetynibu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE41

Mechanizm działania

Binimetynib jest odwracalnym, niekompetycyjnym do ATP inhibitorem kinazy 1 aktywowanej mitogenami (MEK1 i MEK2), regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi. W systemie bezkomórkowym binimetynib hamuje MEK1 i MEK2 przy wartości połowy maksymalnego stężenia hamującego (IC_{50}) wynoszącego 12-46 nM. Białka MEK są nadrzędnymi regulatorami szlaku kinazy regulowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK), która przyczynia się do proliferacji komórek. W przypadku czerniaka i innych nowotworów szlak ten jest często aktywowany przez zmutowane formy genu BRAF, który pobudza białko MEK. Binimetynib hamuje aktywację MEK przez BRAF i hamuje aktywność kinazy MEK. Binimetynib hamuje wzrost linii komórkowych czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600.

W skojarzeniu z enkorafenibem

Binimetynib i enkorafenib (inhibitor BRAF, patrz punkt 5.1 ChPL enkorafenibu) hamują szlak MAPK, co powoduje silniejsze działanie przeciwnowotworowe.

Dodatkowo stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem zapobiegało rozwojowi oporności na leczenie w przeszczepach heterogenicznych ludzkiego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E w warunkach *in vivo*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nieoperacyjny lub przerzutowy czerniak z obecnością mutacji BRAF V600

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność binimetynibu w skojarzeniu z enkorafenibem oceniano w randomizowanym (1:1:1), kontrolowanym produktem leczniczym aktywnym, prowadzonym

metodą otwartej próby, wieloośrodkowym, dwuczęściowym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 E lub K (badanie CMEK162B2301), wykrytą w teście BRAF. U pacjentów występował histologicznie potwierdzony czerniak skóry lub z nieznanego ogniska pierwotnego, ale pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej oka lub błon śluzowych byli wykluczeni z udziału w badaniu. Pacjenci mogli wcześniej otrzymywać leczenie adjuwantowe i jedną linię immunoterapii z powodu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka. Wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF/MEK było niedozwolone.

Badanie CMEK162B2301, część I.

W części 1. pacjenci w badaniu byli randomizowani do otrzymywania binimetynibu w dawce 45 mg doustnie dwa razy na dobę i enkorafenibu w dawce 450 mg doustnie raz na dobę (Combo 450, n = 192), enkorafenibu 300 mg doustnie raz na dobę (w dalszej części określanego jako Enco 300, n = 194) lub wemurafenibu 960 mg doustnie dwa razy na dobę (w dalszej części określanego jako Vem, n = 191). Leczenie było kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Randomizacja była stratyfikowana według stopnia zaawansowania raka w klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (ang. American Joint Committee on Cancer, AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b lub IVM1c) i stanu sprawności pacjenta wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 lub 1) oraz wcześniejszego zastosowania immunoterapii z powodu nieoperacyjnego lub przerzutowego raka (tak lub nie).

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) po zastosowaniu Combo 450 w porównaniu z wemurafenibem, oceniany przez nieznającą przydziału do grup terapeutycznych niezależną komisję (ang. blinded independent review committee, BIRC). Analiza PFS przeprowadzona przez badaczy (ocena badaczy) stanowiła analizę wspomagającą. Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym był PFS po zastosowaniu Combo 450 w porównaniu z Enco 300. Inne oceny drugorzędowych punktów końcowych w zakresie skuteczności dla leczenia Combo 450 w porównaniu z wemurafenibem lub Enco 300 obejmowały całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS), odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR), czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DoR) i odsetek kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR), oceniane przez BIRC i przez badaczy.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 56 lat (zakres 20-89 lat), 58% pacjentów stanowili mężczyźni, 90% stanowiły osoby rasy kaukaskiej. U 72% pacjentów stan sprawności w skali ECOG na początku leczenia wynosił 0. Większość pacjentów miała przerzutową postać choroby (95%), w stopniu zaawansowania raka sklasyfikowanego jako IVM1c (64%); u 27% pacjentów odnotowano zwiększoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy; u 45% pacjentów stwierdzono na początku badania zajęcie co najmniej 3 narządów, a u 3,5% występowały przerzuty do mózgu. 27 pacjentów (5%) otrzymywało w przeszłości inhibitory punktów kontrolnych (anty-PD1/PDL1 lub ipilimumab) (8 pacjentów w grupie stosującej Combo 450 (4%); 7 pacjentów w grupie leczonej wemurafenibem (4%); 12 pacjentów w grupie otrzymującej Enco 300 (6%)), w tym 22 pacjentów z nowotworem przerzutowym (6 pacjentów w grupie stosującej Combo 450; 5 pacjentów w grupie leczonej wemurafenibem; 11 pacjentów w grupie stosującej Enco 300) i 5 pacjentów w leczeniu adiuwantowym (2 pacjentów w grupie stosującej Combo 450; 2 pacjentów w grupie leczonej wemurafenibem; 1 pacjent w grupie stosującej Enco 300).

Mediana czasu ekspozycji wynosiła 11,7 miesiąca u pacjentów leczonych Combo 450, 7,1 miesiąca u pacjentów leczonych enkorafenibem 300 mg i 6,2 miesiąca u pacjentów leczonych wemurafenibem. Mediana względnej intensywności dawki (RDI) w przypadku Combo 450 wynosiła 99,6% dla binimetynibu i 100% dla enkorafenibu; mediana RDI wynosiła 86,2% dla Enco 300 oraz 94,5% dla wemurafenibu.

W części 1. badania CMEK162B2301 wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie PFS u pacjentów leczonych Combo 450 w porównaniu z pacjentami leczonymi wemurafenibem.

W Tabeli 4 i na Rycinie 1 podsumowano wyniki dotyczące PFS i innych parametrów skuteczności na podstawie centralnie przeprowadzonej oceny przez niezależną przydziału do grup terapeutycznych niezależną komisję radiologiczną.

Wyniki skuteczności oparte na ocenie badacza były zgodne z niezależną oceną centralną. Analizy niestratyfikowanych podgrup wykazały punktowe oszacowania na korzyść Combo 450, w tym pod względem początkowego stężenia LDH, oceny stanu sprawności w skali ECOG i stopnia zaawansowania wg AJCC.

Tabela 4: Badanie CMEK162B2301, część 1.: Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby i potwierdzonego całkowitego odsetka odpowiedzi (niezależna centralna ocena)

	Enkorafenib + binimetynib n = 192 (Combo 450)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300)	Wemurafenib n = 191 (Vem)
Data graniczna: 19 maja 2016r.			
PFS (wstępna analiza)			
Liczba zdarzeń (progresja choroby (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, miesiące (95% CI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Wartość p (stratyfikowany test log-rank) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,001		
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Nominalna wartość p		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95% CI) (vs. Enco 300) Wartość p (stratyfikowany test log-rank) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Potwierdzony całkowity odsetek odpowiedzi			
Całkowity odsetek odpowiedzi, 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)
Czas trwania odpowiedzi			
Mediana, miesiące (95% CI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)
Zaktualizowana analiza, data graniczna: 7 listopada 2017r.			
PFS			
Liczba zdarzeń (progresja choroby) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediana, miesiące	14,9	9,6	7,3

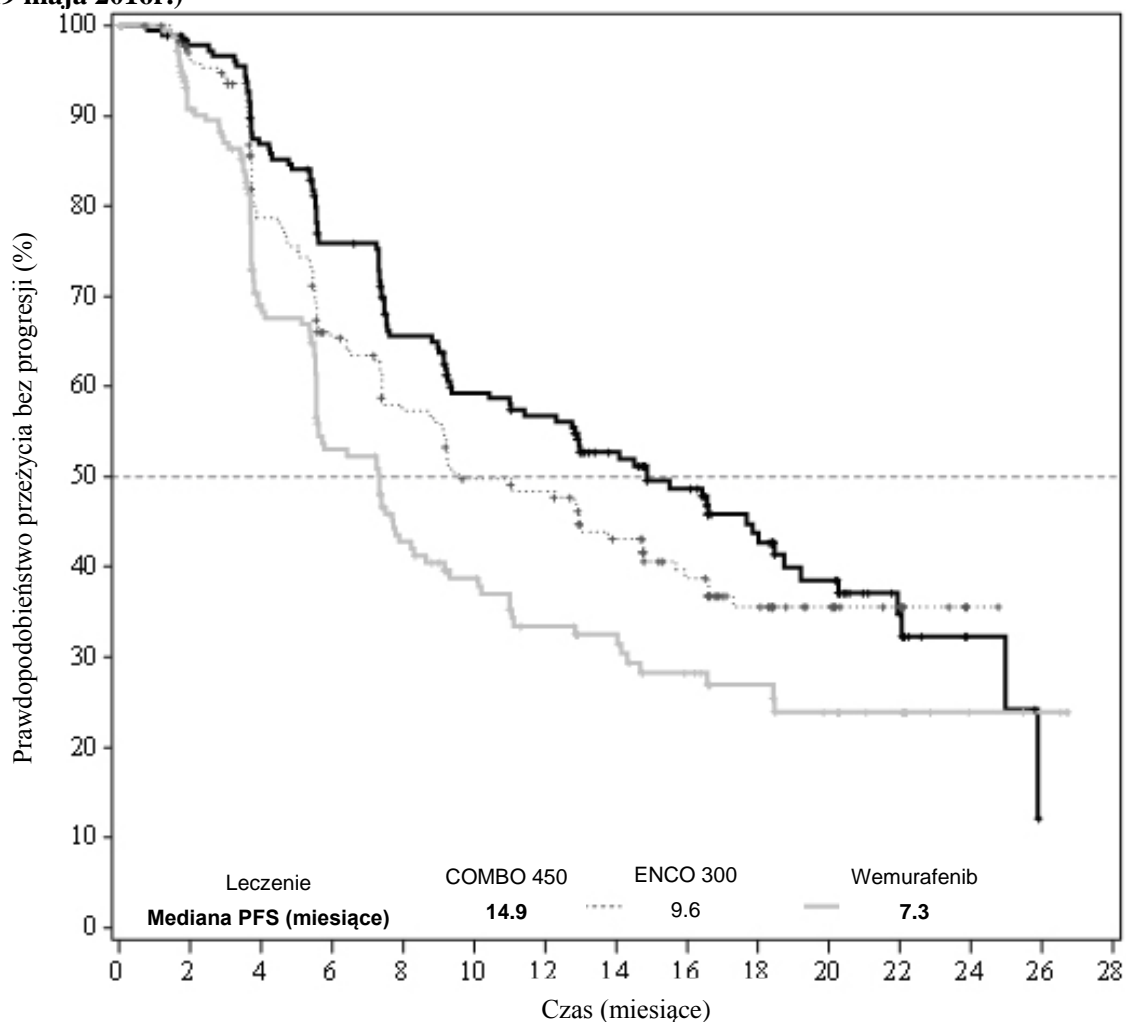
(95% CI)	(11,0; 20,2)	(7,4; 14,8)	(5,6; 7,9)
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Nominalna wartość p	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Nominalna wartość p		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95% CI) (vs. Enco 300) Nominalna wartość p	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

CI = przedział ufności; CR = odpowiedź całkowita; DCR = odsetek kontroli choroby (CR+PR+SD+Nie-CR/Nie-PD; Nie-CR/Nie-PD dotyczy tylko pacjentów bez docelowej zmiany nowotworowej, u których nie wystąpiła CR ani PD); HR = hazard względny; NE = niemożliwe do oszacowania; PFS = przeżycie bez progresji choroby; PR = odpowiedź częściowa; SD = stabilizacja choroby. Vem = wemurafenib

^a Hazard względny na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

^b Wartość p dla testu log-rank (dwustronnego)

Rycina 1: Badanie CMEK162B2301, część 1: Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca przeżycie bez progresji choroby, na podstawie niezależnej centralnej oceny (data graniczna: 19 maja 2016r.)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

COMBO 450	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
ENCO 300	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
Wemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

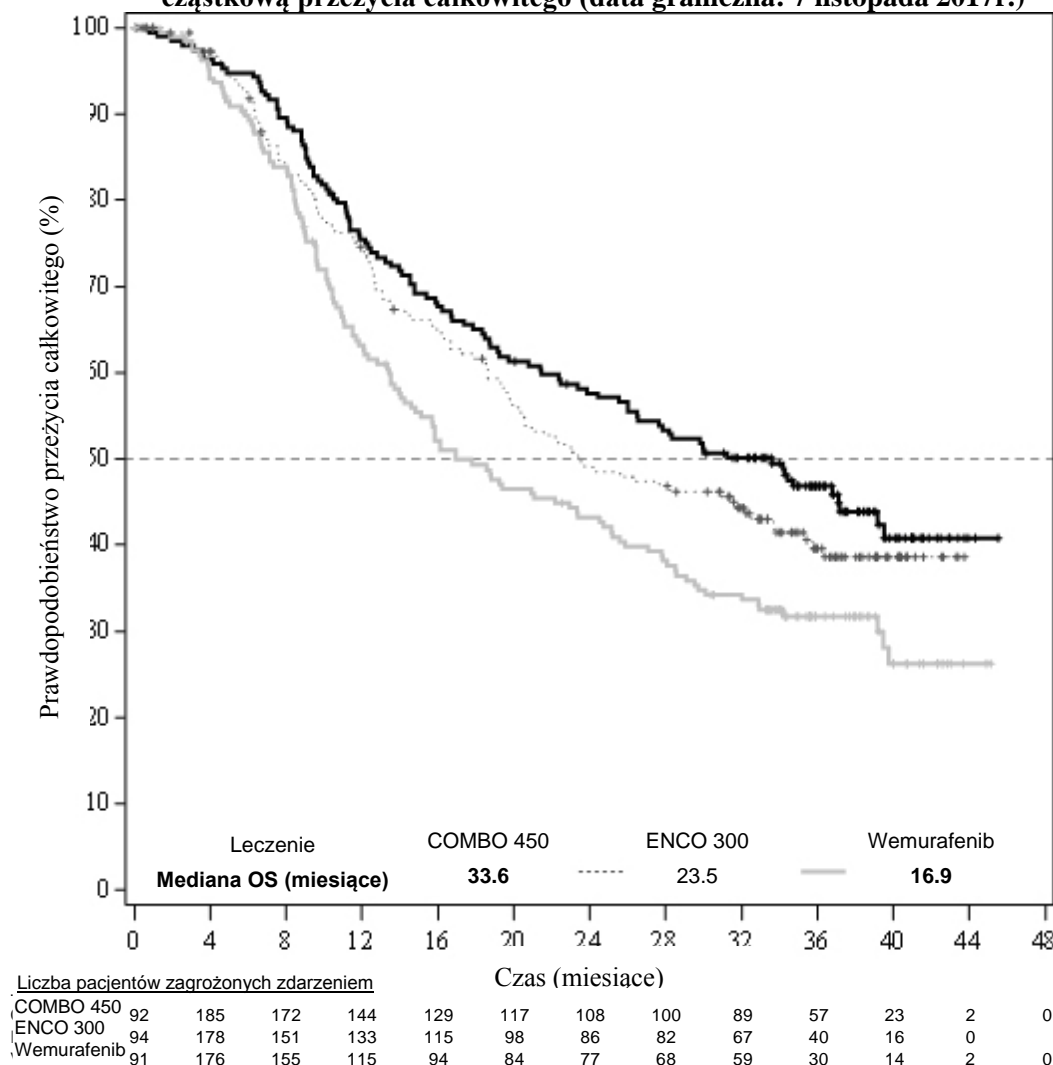
Okresowa analiza OS w części 1. badania CMEK162B2301 (data graniczna: 7 listopada 2017 r.) wykazała statystycznie istotną poprawę OS w grupie leczonej Combo 450 w porównaniu z grupą leczoną wemurafenibem (patrz Tabela 5 i Rycina 2).

Podobny odsetek pacjentów w każdej grupie leczenia otrzymał późniejsze leczenie inhibitorami punktów kontrolnych, głównie pembrolizumabem, niwolumabem i ipilimumabem (34,4% pacjentów z grupy stosującej Combo 450, 36,1% z grupy leczonej enkorafenibem i 39,8% z grupy otrzymującej wemurafenib).

Tabela 5: Badanie CMEK162B2301, część 1: Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (data graniczna: 7 listopada 2017r.)

	Enkorafenib + binimetynib n = 192 (Combo 450)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300)	Wemurafenib n = 191 (Vem)
OS			
Liczba zdarzeń (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediana, miesiące (95% CI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Przeżycie 12 miesięcy (95% CI)	75,5% (68,8; 81,0)	74,6% (67,6; 80,3)	63,1% (55,7; 69,6)
Przeżycie 24 miesięcy (95% CI)	57,6% (50,3; 64,3)	49,1% (41,5; 56,2)	43,2% (35,9; 50,2)
HR ^a (95% CI) (vs Vem) Wartość p (stratyfikowany test log-rank)	0,61 (0,47; 0,79) <0,0001		
HR ^a (95% CI) (vs. Enco 300) Wartość p (stratyfikowany test log-rank)	0,81 (0,61;1,06) 0,061		

Rycina 2: Badanie CMEK162B2301, część 1: Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca analizę częściową przeżycia całkowitego (data graniczna: 7 listopada 2017r.)



Jakość życia (QoL) (data graniczna: 19 maja 2016r.)

Skalę FACT-M (funkcjonalna ocena leczenia nowotworów-czerniak), kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (kwestionariusz oceny jakości życia Europejskiej Organizacji na Rzecz Badań i Leczenia Raka) oraz kwestionariusz EQ-5D-5L (5-wymiarowy 5-poziomowy kwestionariusz EuroQoL) zastosowano do oceny wyników leczenia przez pacjenta (PRO) w odniesieniu do jakości życia związanej ze stanem zdrowia, funkcjonowania, objawów czerniaka i działań niepożądanych związanych z leczeniem. 10% definitywne pogorszenie punktacji w skali FACT-M i wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 było istotnie opóźnione u pacjentów leczonych Combo 450 w porównaniu z innymi metodami leczenia. W grupie stosującej Combo 450 nie osiągnięto mediany czasu do wystąpienia 10% definitywnego pogorszenia punktacji w skali FACT-M, natomiast w grupie leczonej wemurafenibem wynosiła ona 22,1 miesiąca (95% CI: 15,2, NE), przy HR dla różnicy wynoszącym 0,46 (95% CI: 0,29, 0,72). Analiza czasu do wystąpienia 10% definitywnego pogorszenia wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 przyniosła podobne wyniki.

Pacjenci otrzymujący Combo 450 zgłaszali brak zmiany lub niewielką poprawę średniej zmiany w stosunku do oceny początkowej pod względem wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L podczas wszystkich wizyt, natomiast pacjenci otrzymujący wemurafenib lub enkorafenib zgłaszali pogorszenie wyniku na wszystkich wizytach (przy czym różnice były istotne statystycznie). Ocena zmiany wyniku z upływem czasu pokazała taką samą tendencję w zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i podczas wszystkich wizyt w skali FACT-M.

Badanie CMEK162B2301, część 2

Część 2. badania CMEK162B2301 zaprojektowano w celu oceny roli binimetynibu w skojarzeniu enkorafenibu z binimetynibem.

PFS w grupie otrzymującej enkorafenib 300 mg doustnie raz na dobę w skojarzeniu z binimetynibem 45 mg doustnie dwa razy na dobę (Combo 300, n = 258) został porównany z PFS w grupie Enco 300 (n = 280, w tym 194 pacjentów z części 1 i 86 pacjentów z części 2). Włączanie pacjentów do części 2. rozpoczęto po zrandomizowaniu wszystkich pacjentów w części 1.

Wstępne dane z części 2. w dniu odcięcia danych, 9 listopada 2016r., wskazują na udział binimetynibu uzyskując poprawę wartości mediany: 12,9 miesięcy (95% CI: 10,1; 14,0) dla Combo 300 w stosunku do 9,2 miesięcy (95% CI: 7,4; 11,0) dla Enco 300 (Część 1. i 2.), według niezależnej oceny centralnej (BIRC). Podobne wyniki uzyskano według oceny badacza.

Potwierdzony ORR według BIRC wyniósł 65,9% (95% CI: 59,8; 71,7) w grupie Combo 300 i 50,4% (95% CI: 44,3; 56,4) w grupie Enco 300 (Część 1. i 2.). Mediana DOR dla potwierdzonych odpowiedzi według BIRC wyniosła 12,7 miesięcy [95% CI: 9,3; 15,1] w grupie Combo 300 i 12,9 miesięcy [95% CI: 8,9; 15,5] w grupie Enco 300. Mediana czasu leczenia była dłuższa w grupie Combo 300 niż w grupie Enco 300, 52,1 tygodni wobec 31,5 tygodni.

Badanie elektrofizjologiczne serca

W analizie bezpieczeństwa połączonych danych z badań klinicznych oceniających stosowanie enkorafenibu w dawce 450 mg raz na dobę w skojarzeniu z binimetynibem w dawce 45 mg dwa razy na dobę (Combo 450) częstość występowania nowych przypadków wydłużenia odstępu QTc > 500 ms wynosiła 0,7% (2/268) w grupie stosującej enkorafenib w dawce 450 mg i binimetynib oraz 2,5% (5/203) w grupie stosującej enkorafenib w monoterapii. Wydłużenie odstępu QTc o >60 ms w porównaniu z wartościami odnotowanymi przed rozpoczęciem leczenia obserwowano u 4,9% (13/268) pacjentów w grupie stosującej enkorafenib i binimetynib oraz u 3,4% (7/204) pacjentów w grupie stosującej enkorafenib w monoterapii (patrz punkt 5.1 ChPL enkorafenibu).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego binimetynib w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu czerniaka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę binimetynibu badano u zdrowych ochotników i u pacjentów z guzami litymi oraz z zaawansowanym i nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry. Po wielokrotnym dawkowaniu dwa razy na dobę równocześnie z enkorafenibem, stan stacjonarny binimetynibu osiągnięto w ciągu 15 dni, bez istotnej kumulacji. Średnie (% CV) $C_{max ss}$ wyniosło 654 ng/ml (34,7%) i średnie AUC_{ss} wyniosło 2,35 $\mu g \cdot h/ml$ (28,0%) w skojarzeniu z enkorafenibem, jak oszacowano na podstawie modelowania PK populacyjnej. Wykazano, że farmakokinetyka binimetynibu jest w przybliżeniu liniowo zależna od dawki.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym binimetynib jest szybko wchłaniany, a mediana T_{max} wynosi 1,5 godziny. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki binimetynibu znakowanego [^{14}C] wynoszącej 45 mg co najmniej 50% dawki binimetynibu zostało wchłonięte. Podanie pojedynczej dawki binimetynibu wynoszącej 45 mg z wysokokalorycznym posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu spowodowało zmniejszenie maksymalnego stężenia binimetynibu (C_{max}) o 17%, podczas gdy pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia produktu leczniczego od czasu (AUC) pozostało bez zmian. Badanie interakcji leków przeprowadzone u zdrowych ochotników wykazało, że w obecności produktu leczniczego zmieniającego pH w żołądku (rabeprazolu) stopień ekspozycji na binimetynib pozostał niezmienny.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* binimetynib wiąże się w 97,2% z białkami osocza ludzkiego. Binimetynib charakteryzuje się większą dystrybucją w osoczu niż we krwi pełnej. U ludzi stosunek stężenia w pełnej krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,718. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki binimetynibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 45 mg pozorna objętość dystrybucji (V_z/F) binimetynibu wyniosła 374 L.

Metabolizm

Zaobserwowano, że po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki binimetynibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 45 mg głównymi szlakami metabolicznymi binimetynibu u ludzi były glukuronidacja, N-dealkilacja, hydroliza amidów i utrata etanodiolu z bocznego łańcucha. Oszacowano, że maksymalny udział bezpośredniej glukuronidacji w klirensie binimetynibu wynosi 61,2%. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki binimetynibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 45 mg co najmniej 60% radioaktywności (AUC) w osoczu krwi krążącej było związane z binimetynibem. W warunkach *in vitro* CYP1A2 i CYP2C19 katalizują reakcję powstawania czynnego metabolitu, który stanowi mniej niż 20% klinicznej ekspozycji na binimetynib.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki binimetynibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 45 mg stwierdzono, że średnio 62,3% radioaktywności było wydalone z kałem, a 31,4% z moczem. 6,5% radioaktywności zostało wydalone z moczem w postaci binimetynibu. Średni (% CV) pozorny klirens (CL/F) binimetynibu wynosił 28,2 l/h (17,5%). Mediana (zakres) końcowego okresu półtrwania (T_{1/2}) binimetynibu wyniosła 8,66 h (od 8,10 do 13,6 h).

Interakcje z produktami leczniczymi

Wpływ induktorów lub inhibitorów UGT1A1 na binimetynib

Binimetynib jest głównie metabolizowany na drodze zależnej od UGT1A1 glukuronidacji. Jednak w analizie podgrupy w badaniu klinicznym nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy ekspozycją na binimetynib a statusem mutacji UGT1A1. Dodatkowo symulacje mające na celu zbadanie wpływu atazanawiru (inhibitora UGT1A1) w dawce 400 mg na ekspozycję na binimetynib w dawce 45 mg przewidują podobną wartość C_{max} binimetynibu w obecności atazanawiru i bez atazanawiru. Z tego względu zakres interakcji lekowych zależnych od UGT1A1 jest minimalny i przypuszczalnie nieistotny klinicznie; ponieważ jednak nie zostało to ocenione w formalnym badaniu klinicznym, induktory i inhibitory UGT1A1 należy stosować ostrożnie.

Wpływ enzymów CYP na binimetynib

W warunkach *in vitro* CYP1A2 i CYP2C19 katalizują reakcję powstawania czynnego metabolitu, AR00426032 (M3), na drodze N-demetylacji oksydacyjnej.

Wpływ binimetynibu na substraty CYP

Binimetynib jest słabym odwracalnym inhibitorem CYP1A2 i CYP2C9.

Wpływ transporterów na binimetynib

Badania w warunkach *in vitro* wykazują, że binimetynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP). Zahamowanie aktywności P-gp lub BCRP najprawdopodobniej nie spowoduje istotnego klinicznie zwiększenia stężenia binimetynibu, gdyż binimetynib wykazuje umiarkowaną do wysokiej przepuszczalność bierną.

Wpływ binimetynibu na transportery

Binimetynib jest słabym inhibitorem OAT3. Nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji typu lek-lek w wyniku działania binimetynibu na inne transportery.

Binimetynib jest metabolizowany przez UGT i CYP1A2 i jest substratem Pgp. Nie badano konkretnych induktorów tych enzymów, a mogą one prowadzić do zmniejszenia skuteczności binimetynibu.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, masa ciała

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek i masa ciała nie mają istotnego klinicznie wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na binimetynib.

Płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że parametry farmakokinetyczne binimetynibu u mężczyzn były podobne w porównaniu z kobietami.

Rasa

Nie ma wystarczających danych umożliwiających ocenę potencjalnych różnic w ekspozycji na binimetynib w zależności od rasy lub pochodzenia etnicznego.

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ binimetynib jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę, u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na binimetynib może być zwiększona. Wyniki ukierunkowanego badania klinicznego z zastosowaniem binimetynibu wskazują jedynie na podobną ekspozycję u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) i u osób z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby zaobserwowano dwukrotne zwiększenie całkowitej ekspozycji (AUC) na binimetynib (patrz punkt 4.2). To zwiększenie było trzykrotne zarówno u pacjentów z umiarkowanymi, jak i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdy oceniano ekspozycję na binimetynib w postaci niezwiązanej (patrz punkt 4.2).

Zespół Gilberta

Nie oceniano stosowania binimetynibu u pacjentów z zespołem Gilberta. Ponieważ głównym szlakiem metabolizmu wątrobowego binimetynibu jest glukuronidacja, decyzję o rozpoczęciu leczenia powinien podjąć lekarz prowadzący pacjenta, biorąc pod uwagę indywidualny stosunek korzyści do ryzyka.

Zaburzenia czynności nerek

Binimetynib jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Wyniki ukierunkowanego badania klinicznego pokazały, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR \leq 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nastąpiło zwiększenie ekspozycji (AUC_{inf}) o 29%, zwiększenie wartości C_{max} o 21% i zmniejszenie CL/F o 22% w porównaniu ze zdrowymi, odpowiednio dobranymi ochotnikami. Te różnice mieściły się w zakresie zmienności obserwowanej dla tych parametrów w obu kohortach tego badania (25%-49%) i zmienności odnotowanej we wcześniejszych badaniach klinicznych pacjentów; z tego względu uważa się, że różnice te nie będą istotne klinicznie.

Dotychczas nie oceniano w badaniach klinicznych wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę binimetynibu stosowanego w skojarzeniu z enkorafenibem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wielokrotne doustne podawanie binimetynibu szczurom przez okres do 6 miesięcy wiązało się z mineralizacją tkanek miękkich, powstaniem zmian w błonie śluzowej żołądka oraz z odwracalnymi, minimalnymi lub łagodnymi zmianami kliniczno-patologicznymi przy ekspozycji odpowiadającej 7- do 12,5-krotności ekspozycji na dawki terapeutyczne u ludzi. W badaniu podrażnienia żołądka u szczurów zaobserwowano częstsze występowanie powierzchownych zmian błony śluzowej i wrzodów krwotocznych. U makaków doustne podawanie binimetynibu wiązało się z nietolerancją żołądkowo-jelitową, umiarkowanymi zmianami kliniczno-patologicznymi, bogatokomórkowym

szpikiem kostnym i widocznymi w badaniu mikroskopowym objawami stanu zapalnego w przewodzie pokarmowym. Te powikłania były przemijające w przypadku stosowania najmniejszych dawek, które były mniejsze od dawek terapeutycznych stosowanych u ludzi.

Nie oceniano działania rakotwórczego binimetynibu. Standardowe badania genotoksyczności binimetynibu dały ujemne wyniki.

Potencjalne toksyczne działanie binimetynibu na zarodek i płód oceniano u szczurów i królików. U szczurów obserwowano zmniejszony przyrost masy ciała w okresie ciąży oraz zmniejszoną masę ciała płodu, a także mniejszą liczbę skostniałych segmentów mostka u płodu. Nie stwierdzono żadnego działania toksycznego przy dawkach odpowiadających 14-krotności ekspozycji na dawki terapeutyczne u ludzi.

U królików odnotowano przypadki zgonu, objawy fizyczne toksyczności u matki, mniejszą masę ciała w okresie ciąży i poronienia. Liczba żywych płodów i masa ciała płodów były zmniejszone, a liczba przypadków utraty i resorpcji zagnieżdżonego zarodka była zwiększona. Podczas podawania największych dawek obserwowano częstsze występowanie w danym miocie ubytku przegrody międzykomorowej u płodu i zmian w pniu płucnym. Nie stwierdzono żadnego działania toksycznego po dawkach odpowiadających 3-krotności ekspozycji na dawki terapeutyczne u ludzi.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu binimetynibu na płodność. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym, badania patologiczne narządów rozrodczych u szczurów i małą nie wzbudziły żadnych obaw dotyczących szkodliwego wpływu na płodność.

Binimetynib wykazuje działanie fototoksyczne w warunkach *in vitro*.

W badaniach *in vivo* wykazano minimalne ryzyko działania fotouczulającego w przypadku podawania doustnego dawki zapewniającej 3,8-krotnie większą ekspozycję niż w przypadku stosowania zalecanych dawek u ludzi. Dane te wskazują na minimalne ryzyko fototoksyczności w przypadku podawania pacjentom binimetynibu w dawkach terapeutycznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokryształiczna (E460i)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Alkohol poliwinylowy (E1203)

Makrogol 3350 (E1521)

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk (E533b)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер z PVC/PVDC/Al zawierający 12 tabletek. Każde opakowanie zawiera 84 lub 168 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1315/001 84 tabletki powlekane
EU/1/18/1315/002 168 tabletek powlekanych

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mektovi 15 mg tabletki powlekane
binimetynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 15 mg binimetynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Tabletki zawierają również laktozę. Dodatkowe informacje znajdują się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

84 tabletki powlekane
168 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1315/001 84 tabletki powlekane
EU/1/18/1315/002 168 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

mektovi

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mektovi 15 mg tabletki
binimetynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pierre Fabre Médicament

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Mektovi 15 mg tabletki powlekane binimetynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Mektovi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mektovi
3. Jak stosować lek Mektovi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Mektovi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Mektovi i w jakim celu się go stosuje

Mektovi to lek przeciwnowotworowy zawierający substancję czynną binimetynib. Jest on stosowany u osób dorosłych w skojarzeniu z innym lekiem zawierającym enkorafenib do leczenia określonego rodzaju nowotworu skóry o nazwie czerniak, który wykazuje:

- obecność specyficznej zmiany (mutacji) w genie odpowiedzialnym za wytwarzanie białka o nazwie BRAF oraz
- daje przerzuty do innych części ciała lub nie można go usunąć chirurgicznie.

Mutacje w genie BRAF mogą prowadzić do powstawania białek, które powodują rozwój czerniaka. Działanie leku Mektovi jest ukierunkowane na inne białko o nazwie „MEK”, które pobudza rozwój komórek nowotworowych. Lek Mektovi jest stosowany w skojarzeniu z enkorafenibem (którego działanie jest ukierunkowane na zmutowane białko „BRAF”) i to skojarzenie spowalnia lub wstrzymuje rozwój raka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mektovi

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz prowadzący pacjenta wykona badanie na obecność mutacji genu BRAF.

Ponieważ lek Mektovi należy stosować w skojarzeniu z enkorafenibem, należy również uważnie zapoznać się z treścią ulotki informacyjnej dotyczącej enkorafenibu.

Kiedy nie przyjmować leku Mektovi

- jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Mektovi należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką stan zdrowia, w tym w szczególności jeśli występują którekolwiek z poniższych zaburzeń:

- problemy dotyczące serca;
- problemy związane z krwawieniem lub stosowanie leków, które mogą powodować krwawienie;
- problemy dotyczące oczu, w tym jaskra lub zwiększone ciśnienie w gałce ocznej;
- problemy dotyczące mięśni;
- wysokie ciśnienie krwi;
- zakrzepy krwi;
- zaburzenia czynności płuc lub trudności w oddychaniu;
- problemy dotyczące wątroby.

Należy poinformować lekarza w przypadku występowania w przeszłości niedrożności żyły odprowadzającej krew z oka (zakrzep żyły siatkówki), gdyż nie zaleca się stosowania leku Mektovi w takich przypadkach.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent chorował na inny rodzaj raka niż czerniak, gdyż binimetynib przyjmowany z enkorafenibem może pogarszać przebieg określonych innych rodzajów raka.

Należy natychmiast zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, jeżeli podczas przyjmowania leku u pacjenta wystąpią opisane poniżej stany:

- Problemy dotyczące serca: lek Mektovi może pogarszać pracę serca lub może nasilać istniejące problemy dotyczące serca. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekarz prowadzący pacjenta przeprowadzi badania mające na celu sprawdzenie, czy serce pracuje prawidłowo. Należy natychmiast zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy problemów ze strony serca, takie jak zawroty głowy, uczucie zmęczenia, oszołomienia, duszność, uczucie silnego, szybkiego bicia serca, nieregularnego rytmu jego pracy lub obrzęki nóg.
- Problemy związane z krwawieniem: lek Mektovi może powodować poważne krwawienia. Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu jakichkolwiek objawów krwawienia, takich jak odkrztuszanie krwi, zakrzepy krwi, wymioty zawierające krew lub mające wygląd „fusów od kawy”, czerwone lub czarne stolce, które wyglądają jak smoła, krew w moczu, ból brzucha (żołądka), nietypowe krwawienie z pochwy. Należy także powiadomić lekarza o wystąpieniu bólu głowy, zawrotów głowy lub osłabienia.
- Problemy dotyczące oczu: lek Mektovi może powodować poważne problemy dotyczące oczu. Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu nieostrego widzenia, utraty wzroku lub innych zmian dotyczących wzroku (np. pojawienia się barwnych plam w polu widzenia), efektu „halo” (widzenia zamazanych konturów przedmiotów). W przypadku wystąpienia u pacjenta jakiegokolwiek problemów ze wzrokiem podczas przyjmowania leku Mektovi lekarz prowadzący leczenie wykona badania okulistyczne.
- Problemy dotyczące mięśni: lek Mektovi może powodować rozpad mięśni (rabdomiolizę). Lekarz prowadzący pacjenta będzie zlecał badania krwi w celu skontrolowania stanu mięśni przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. Jako środek ostrożności, w okresie leczenia należy pić dużo płynów. Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu bólu, kurczów, sztywności, kurczu mięśni, ciemnego zabarwienia moczu.

- Wysokie ciśnienie tętnicze: lek Mektovi może powodować wzrost ciśnienia tętniczego. Lekarz lub pielęgniarka skontrolują ciśnienie tętnicze pacjenta przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Mektovi. Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu silnego bólu głowy, zawrotów głowy, oszołomienia lub znacznie wyższych wartości ciśnienia krwi zmierzonego domowym aparatem do pomiaru ciśnienia.
- Zakrzepy krwi: lek Mektovi może przyczynić się do powstawania zakrzepów krwi w rękach lub nogach, a jeśli zakrzep przemieści się do płuc, może spowodować zgon. Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu bólu w klatce piersiowej, nagłej duszności, problemów z oddychaniem, bólu nóg z obrzękiem lub bez obrzęku, obrzęku rąk i nóg lub chłodnej, bladej ręki lub nogi. W razie konieczności lekarz może przerwać lub całkowicie zakończyć leczenie.
- Problemy z płucami lub trudności w oddychaniu: lek ten może powodować problemy z płucami lub trudności w oddychaniu, w tym stan zapalny w płucach (zapalenie płuc lub śródmiąższową chorobę płuc); do objawów przedmiotowych i podmiotowych należą: kaszel, duszności lub zmęczenie. W razie konieczności lekarz może przerwać lub całkowicie zakończyć leczenie.
- Zmiany skórne: lek Mektovi przyjmowany z enkorafenibem może powodować inne rodzaje raka skóry, takie jak rak płaskonabłonkowy skóry. Lekarz zbada stan skóry pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, co 2 miesiące w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu przyjmowania tych leków w celu wykrycia nowych nowotworów skóry. Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wykrycia zmian skórnych w trakcie i po zakończeniu leczenia, w tym: nowych brodawek, owrzodzeń na skórze lub czerwonych, krwawiących lub niegojących się guzków, bądź zmiany wielkości lub koloru znamienia barwnikowego. Dodatkowo lekarz musi systematycznie wykonywać badania głowy, szyi, jamy ustnej i węzłów chłonnych pacjenta w kierunku raka płaskonabłonkowego, a także badania obrazowe tomografem komputerowym (TK). Jest to środek ostrożności podejmowany w celu monitorowania stanu pacjenta pod kątem rozwoju ogniska raka płaskonabłonkowego. Przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia zaleca się również wykonanie badań narządów rodnych (u kobiet) i odbytu.
- Problemy z wątrobą: lek Mektovi może powodować występowanie nieprawidłowych wyników badań krwi związanych z czynnością wątroby (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych). Lekarz prowadzący będzie zlecał badania krwi w celu kontroli wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Mektovi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Lek ten nie był dotychczas badany w tej grupie wiekowej.

Mektovi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarence o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Mektovi lub zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje jakikolwiek z leków umieszczonych w poniższym wykazie lub jakikolwiek inny lek:

- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, takie jak ryfampicyna, cypfloksacyna
- niektóre leki stosowane zazwyczaj w leczeniu padaczki, takie jak fenobarbital, fenytoina, karbamazepina
- niektóre leki stosowane w leczeniu HIV, takie jak indynawir, atazanawir
- lek stosowany w leczeniu raka o nazwie sorafenib
- lek ziołowy na depresję: ziele dziurawca
- lek stosowany w leczeniu depresji, taki jak duloksetyna
- lek stosowany zazwyczaj w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu, taki jak prawastatyna

- lek stosowany w leczeniu problemów z oddychaniem, teofilina.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leku Mektovi w okresie ciąży. Może on spowodować trwałe uszkodzenie lub wady wrodzone u nienarodzonego dziecka.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania leku Mektovi i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Mektovi należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Mektovi w okresie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek Mektovi przenika do mleka kobiecego. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mektovi może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią jakiegokolwiek problemy ze wzrokiem lub inne działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4) w trakcie przyjmowania leku Mektovi. Jeśli pacjent nie jest pewny, czy może prowadzić pojazdy, powinien zwrócić się do lekarza.

Lek Mektovi zawiera laktozę

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

3. Jak stosować lek Mektovi

Jaką dawkę leku należy przyjmować

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Mektovi to 45 mg (3 tabletki po 15 mg) przyjmowane dwa razy na dobę w odstępie około 12 godzin (co odpowiada dawce dobowej wynoszącej 90 mg). Równocześnie będzie podawany także inny lek, enkorafenib.

Jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie działania niepożądane (takie jak problemy dotyczące serca, oczu lub skóry), lekarz może zmniejszyć dawkę bądź przerwać lub całkowicie zakończyć leczenie.

Jak stosować lek Mektovi

Tabletki należy połykać w całości popijając je wodą. Lek Mektovi można przyjmować z posiłkiem lub między posiłkami.

W przypadku wymiotów

W przypadku wystąpienia wymiotów u pacjenta w dowolnym momencie po przyjęciu leku Mektovi nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze zgodnie ze schematem stosowania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Mektovi

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana liczby tabletek należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Jeśli to możliwe, należy pokazać tym osobom niniejszą ulotkę i opakowanie leku.

Pominięcie zastosowania leku Mektovi

W przypadku pominięcia dawki leku Mektovi należy przyjąć ją jak najszybciej. Jeżeli jednak upłynęło już ponad 6 godzin, należy pominąć tę dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Następnie należy kontynuować regularne przyjmowanie tabletek o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Mektovi

Ważne jest, aby stosować lek Mektovi tak długo, jak zalecił to lekarz. Nie należy przerywać stosowania leku, chyba że lekarz zaleci inaczej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Lek Mektovi może powodować ciężkie działania niepożądane. Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia po raz pierwszy lub nasilenia się któregośkolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych (patrz również punkt 2):

Problemy dotyczące serca: Lek Mektovi może wpływać na pracę serca (zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory); do objawów przedmiotowych i podmiotowych należą:

- zawroty głowy, zmęczenie lub uczucie oszołomienia
- duszność
- uczucie silnego, przyspieszonego lub nieregularnego bicia serca
- obrzęk nóg

Wysokie ciśnienie tętnicze: Mektovi może zwiększać ciśnienie tętnicze. Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia silnego bólu głowy, zawrotów głowy lub uczucia oszołomienia, bądź znacznie wyższego niż zwykle ciśnienia tętniczego zmierzonego domowym aparatem do pomiaru ciśnienia.

Zakrzepy krwi: lek Mektovi może powodować powstawanie zakrzepów krwi (żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym zatorowości płucnej); do objawów przedmiotowych i podmiotowych należą:

- ból w klatce piersiowej;
- nagła duszność lub trudności w oddychaniu;
- ból kończyn dolnych z obrzękiem lub bez obrzęku;
- obrzęk kończyn górnych i dolnych;
- chłodna, biała kończyna górna lub dolna.

Problemy dotyczące oczu: lek Mektovi może powodować wyciek płynu pod siatkówkę oka, prowadząc do odklejenia różnych warstw oka (odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki), co może powodować następujące objawy:

- niewyraźne widzenie, utrata wzroku lub inne zaburzenia widzenia (takie jak barwne plamy w polu widzenia)
- efekt „halo” (widzenie zamazanych konturów przedmiotów)
- ból, obrzęk lub zaczerwienienie oka

Problemy dotyczące mięśni: lek Mektovi może powodować rozpad mięśni (rabdomiolizę), który może prowadzić do uszkodzenia nerek i zgonu; do objawów przedmiotowych i podmiotowych należą:

- bóle, kurcze, sztywność lub skurcze mięśni

- ciemny kolor moczu

Problemy związane z krwawieniem: lek Mektovi może powodować poważne krwawienia. Należy niezwłocznie poinformować lekarza w razie wystąpienia nietypowego krwawienia lub objawów krwawienia, takich jak:

- bóle głowy, zawroty głowy lub osłabienie
- krew lub skrzepy krwi w odkrztuszanej płwocinie
- wymioty z domieszką krwi lub wyglądające jak fusy od kawy
- czerwone lub czarne stolce przypominające wyglądem smołę
- obecność krwi w moczu
- ból brzucha (żołądka)
- nietypowe krwawienie z pochwy

Inne nowotwory skóry: lek Mektovi przyjmowany z enkorafenibem może powodować inne rodzaje raka skóry, takie jak rak płaskonabłonkowy skóry. Zazwyczaj te nowotwory skóry (patrz również punkt 2) są ograniczone do niewielkiego obszaru i można je usunąć chirurgicznie, a leczenie lekiem Mektovi (i enkorafenibem) może być kontynuowane.

Inne działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku Mektovi w skojarzeniu z enkorafenibem:

Oprócz wymienionych powyżej ciężkich działań niepożądanych, u osób przyjmujących lek Mektovi w skojarzeniu z enkorafenibem mogą wystąpić również następujące działania niepożądane.

Bardzo często (występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- uszkodzenie nerwów, powodujące ból, utratę czucia lub mrowienie w dłoniach i stopach
- ból głowy
- zawroty głowy
- krwawienie w różnych miejscach organizmu
- problemy ze wzrokiem (pogorszenie widzenia)
- bóle brzucha
- biegunka
- wymioty
- nudności
- zaparcia
- swędzenie
- suchość skóry
- wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- różne rodzaje wysypki skórnej
- zgrubienie zewnętrznej warstwy skóry
- bóle stawów
- bóle, osłabienie lub skurcze mięśni
- bóle pleców
- bóle kończyn
- gorączka
- obrzęki dłoni lub stóp (obrzęki obwodowe), obrzęki miejscowe
- zmęczenie
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność wątroby
- nieprawidłowe wyniki oznaczenia stężenia kinazy kreatynowej we krwi, wskazujące na uszkodzenie serca i mięśni

Często (występują nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- niektóre rodzaje raka skóry, takie jak brodawczak skóry i rak podstawnkomórkowy
- reakcja alergiczna, której objawami mogą być: obrzęk twarzy i trudności w oddychaniu
- zmiany w odczuwaniu smaków
- stan zapalny oczu (zapalenie błony naczyniowej oka)
- zapalenie jelita grubego (zapalenie okrężnicy)

- zaczerwienienie, pierzchnięcie lub pęknięcie skóry
- stan zapalny podskórnej tkanki tłuszczowej; do objawów należą bolesne guzki na skórze
- wysypka skórna z płaskimi przebarwieniami lub wypukłą wysypką przypominającą trądzik (trądzikowe zapalenie skóry)
- zaczerwienienie i łuszczenie skóry lub powstawanie pęcherzy na skórze dłoni i stóp (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, inaczej zespół ręka-stopą)
- niewydolność nerek
- nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny)
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność wątroby (aktywność fosfatazy zasadowej we krwi)
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność trzustki (aktywność amylazy i lipazy)
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne

Niezbyt często (występują nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- osłabienie lub porażenie mięśni twarzy
- zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Mektovi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Mektovi

- Substancją czynną leku jest binimetynib. Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg binimetynibu.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna (E460i), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), kroscarmeloza sodowa (E468) i magnezu stearynian (E470b). Patrz punkt 2 „Lek Mektovi zawiera laktozę”.
 - Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy (E1203), makrogol 3350 (E1521), tytanu dwutlenek (E171), talk (E533b), żelaza tlenek żółty (E172) i żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Mektovi i co zawiera opakowanie

Lek Mektovi ma postać żółtych lub ciemnożółtych, dwuwypukłych, owalnych tabletek powlekanych bez rowka dzielącego, z wytłoczoną literą „A” po jednej stronie tabletki i liczbą „15” po drugiej stronie.

Lek Mektovi dostępny jest w opakowaniach po 84 tabletki (7 blisterów, każdy zawierający po 12 tabletek) lub 168 tabletek (14 blisterów, każdy zawierający po 12 tabletek).
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

lub

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.