

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mektovi 15 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține binimetinib 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 133,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate de formă ovală, biconvexe, fără linie mediană, de culoare galben-galben închis, aproximativ cu lungime de 12 mm și lățime de 5 mm, având gravate sigla „A” pe o față a comprimatului și numărul „15” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Binimetinib, în combinație cu encorafenib, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil sau metastatic, cu o mutație BRAF V600 (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu binimetinib în combinație cu encorafenib trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Doza recomandată de binimetinib este de 45 mg (trei comprimate de 15 mg) de două ori pe zi, ceea ce corespunde unei doze zilnice totale de 90 mg, la interval de aproximativ 12 ore.

Modificarea dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului (vezi Tabelul 1 și Tabelul 2 de mai jos).

La pacienții cărora li se administrează binimetinib 45 mg de două ori pe zi, doza redusă recomandată de binimetinib este de 30 mg de două ori pe zi. Nu se recomandă reducerea dozei la valori mai mici de 30 mg de două ori pe zi. Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul nu poate tolera 30 mg de două ori pe zi pe cale orală.

Dacă reacția adversă care a dus la reducerea dozei este gestionată în mod eficace, poate fi luată în considerare reescaladarea dozei la 45 mg de două ori pe zi. Reescaladarea dozei la 45 mg de două ori pe zi nu este recomandată dacă reducerea dozei a fost efectuată din cauza unei disfuncții a ventriculului stâng (DVS) sau a oricărei toxicități de gradul 4.

Recomandările referitoare la modificările dozei în caz de reacții adverse sunt indicate mai jos, în Tabelele 1 și 2.

Dacă apar toxicități asociate tratamentului la utilizarea de binimetinib în combinație cu encorafenib, doza trebuie redusă simultan pentru ambele medicamente sau administrarea ambelor medicamente trebuie întreruptă sau oprită simultan. Cazurile de excepții, în care modificările dozei sunt necesare numai pentru encorafenib (reacțiile adverse asociate în principal cu encorafenib) sunt: sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare (SEPP), uveita, inclusiv irita și iridociclita, și prelungirea intervalului QTc.

Dacă apare una dintre aceste toxicități, citiți pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru encorafenib pentru instrucțiuni privind modificarea dozei de encorafenib.

Dacă tratamentul cu binimetinib este întrerupt temporar, doza de encorafenib trebuie redusă la 300 mg o dată pe zi în perioada întreruperii tratamentului cu binimetinib (vezi Tabelele 1 și 2), întrucât encorafenib nu este bine tolerat la doza de 450 mg ca medicament unic. Dacă tratamentul cu binimetinib este oprit definitiv, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt.

Dacă tratamentul cu encorafenib este întrerupt temporar (vezi pct. 4.2 din RCP pentru encorafenib), tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt. Dacă tratamentul encorafenib este oprit definitiv, atunci tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.

Pentru informații privind dozele și modificările recomandate ale dozei de encorafenib, vezi pct. 4.2 din RCP pentru encorafenib.

Tabelul 1: Modificările recomandate ale dozei de binimetinib (utilizat în combinație cu encorafenib) pentru anumite reacții adverse

Severitatea reacției adverse ^a	Binimetinib
<i>Reacții cutanate</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 2 	Tratamentul cu binimetinib trebuie menținut. Dacă erupția cutanată tranzitorie se agravează sau nu se ameliorează în interval de 2 săptămâni cu tratament, tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1, apoi reluat la aceeași doză, în cazul unei prime apariții, sau la doză redusă, dacă este vorba despre o reacție recurentă de grad 2.
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 3 	Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1, apoi reluat la aceeași doză, în cazul unei prime apariții, sau la doză redusă, dacă este vorba despre o reacție recurentă de grad 3.
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 4 	Tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.
<i>Evenimentele oculare</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Dezlipiri ale epiteliului pigmentar retinian (DEPR) simptomatice (gradul 2 sau 3) 	Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt timp de până la 2 săptămâni și monitorizarea oftalmologică trebuie repetată, inclusiv evaluarea acuității vizuale. <ul style="list-style-type: none"> În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1, tratamentul cu binimetinib trebuie reluat la aceeași doză. În cazul ameliorării până la gradul 2, tratamentul cu binimetinib trebuie reluat la doză redusă. În cazul neameliorării până la gradul 2, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.
<ul style="list-style-type: none"> DEPR simptomatice (gradul 4) asociate cu acuitate vizuală redusă (gradul 4) 	Tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.
<ul style="list-style-type: none"> Ocluzie venoasă retiniană (OVR) 	Tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.

Severitatea reacției adverse ^a	Binimetinib
<i>Evenimente cardiace</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Reducere de gradul 2 a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) sau reducere absolută asimptomatică a FEVS de mai mult de 10 % în comparație cu valoarea inițială, sub limita inferioară a normalului (LIN) 	<p>FEVS trebuie evaluată la fiecare 2 săptămâni.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dacă este vorba despre un caz asimptomatic: Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni. Tratamentul cu binimetinib trebuie reluat la doză redusă dacă toate condițiile următoare sunt îndeplinite în interval de 4 săptămâni: <ul style="list-style-type: none"> FEVS este la nivelul LIN sau peste Creșterea absolută față de valoarea inițială este de 10 % sau mai mică. Dacă FEVS nu se ameliorează în interval de 4 săptămâni, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.
<ul style="list-style-type: none"> Reducere de gradul 3 sau 4 a FEVS sau disfuncție a ventriculului stâng (DVS) simptome 	<p>Tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv. FEVS trebuie evaluată la fiecare 2 săptămâni până la recuperare.</p>
<i>Rabdomioliză/creșterea valorilor creatinfosfokinazei (CK)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 3 (CK > 5–10x limita superioară a normalului [LSN]), asimptomatică 	<p>Doza de binimetinib trebuie menținută și trebuie asigurată o hidratare corespunzătoare a pacientului.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 4 (CK 10x LSN), asimptomatică 	<p>Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1. Trebuie asigurată o hidratare corespunzătoare a pacientului.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 3 sau 4 (CK > 5x LSN) cu simptome musculare sau insuficiență renală 	<p>Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> În cazul remiterii în interval de 4 săptămâni, tratamentul cu binimetinib trebuie reluat la doză redusă sau Tratamentul cu binimetinib trebuie redus definitiv.
<i>Tromboembolie venoasă (TEV)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Tromboză venoasă profundă (TVP) fără complicații sau embolie pulmonară (EP) ≤ gradul 3 	<p>Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt.</p> <ul style="list-style-type: none"> În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1, tratamentul trebuie reluat la doză redusă sau În cazul neameliorării, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.
<ul style="list-style-type: none"> EP de gradul 4 	<p>Tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.</p>
<i>Anomalii în rezultatele testelor funcției hepatice</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 2 aspartat aminotransferază (AST) sau alanin aminotransferază (ALT) > 3x – ≤ 5x limita superioară a normalului (LSN) 	<p>Doza de binimetinib trebuie menținută. Dacă nu are loc nicio ameliorare în interval de 2 săptămâni, tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, apoi tratamentul trebuie reluat la aceeași doză.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Prima apariție, gradul 3 (AST sau ALT > 5x LSN și bilirubinemie > 2x LSN) 	<p>Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni.</p> <ul style="list-style-type: none"> În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă sau În cazul neameliorării, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.

Severitatea reacției adverse^a	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> Prima apariție, gradul 4 (AST sau ALT > 20x LSN) 	<p>Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni.</p> <ul style="list-style-type: none"> În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă sau În cazul neameliorării, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv. <p>Ca alternativă, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Apariție recurentă, gradul 3 (AST sau ALT > 5x LSN și bilirubinemie > 2x LSN) 	<p>Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu binimetinib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Apariție recurentă, gradul 4 (AST sau ALT > 20x LSN) 	<p>Tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.</p>
Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită	
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 2 	<p>Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni.</p> <ul style="list-style-type: none"> În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1, tratamentul trebuie reluat la doză redusă sau În cazul neremiterii în interval de 4 săptămâni, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 3 sau 4 	<p>Tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.</p>

^a Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI CTCAE), versiunea 4.03

Tabelul 2: Modificările recomandate ale dozei de binimetinib (utilizat în combinație cu encorafenib) pentru alte reacții adverse

Severitatea reacției adverse	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> Reacții adverse recurente sau intolerabile de gradul 2 Prima apariție a reacțiilor adverse de gradul 3 	<p>Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni.</p> <ul style="list-style-type: none"> În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă, sau În cazul neameliorării, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.
<ul style="list-style-type: none"> Prima apariție a reacțiilor adverse de gradul 4 	<p>Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni.</p> <ul style="list-style-type: none"> În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă, sau În cazul neameliorării, tratamentul cu binimetinib. <p>Ca alternativă, tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Reacții adverse recurente de gradul 3 	<p>Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu binimetinib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Reacții adverse recurente de gradul 4 	<p>Tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv.</p>

Durata tratamentului

Tratamentul trebuie continuat până ce pacientul nu mai obține niciun beneficiu sau până la apariția de toxicități inacceptabile.

Doze omise

În caz de omitere a unei doze de binimetinib, aceasta nu trebuie administrată dacă timpul rămas până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

Vărsături

În caz de vărsături după administrarea unei doze de binimetinib, pacientul nu trebuie să repete administrarea dozei, ci trebuie să administreze următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A).

Întrucât encorafenib nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) sau gravă (Child-Pugh C), administrarea binimetinib nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.2 din RCP pentru encorafenib).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea binimetinib la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Mektovi este pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Binimetinib trebuie administrat în combinație cu encorafenib. Pentru informații suplimentare privind atenționările și precauțiile asociate tratamentului cu encorafenib, vezi pct. 4.4 din RCP pentru encorafenib.

Testarea mutațiilor BRAF

Înainte de a se administra binimetinib în combinație cu encorafenib, mutația BRAF V600 a pacienților trebuie confirmată printr-un test validat. Eficacitatea și siguranța binimetinib în combinație cu encorafenib au fost stabilite numai la pacienții cu tumori ce exprimă mutațiile BRAF V600E și V600K. Binimetinib în combinație cu encorafenib nu trebuie utilizat la pacienții cu melanom malign cu BRAF de tip sălbatic.

Binimetinib în combinație cu encorafenib la pacienții care au atins progresia sub tratament cu un inhibitor al BRAF

Există date limitate privind utilizarea combinației de binimetinib și encorafenib la pacienții care au atins progresia sub tratament anterior cu un inhibitor al BRAF administrat pentru melanom nerezecabil sau metastatic cu mutația BRAF V600. Aceste date evidențiază că eficacitatea combinației ar fi redusă la acești pacienți.

Binimetinib în combinație cu encorafenib la pacienții cu metastaze cerebrale

Există date limitate privind eficacitatea combinației de binimetinib și encorafenib la pacienții cu melanom cu mutația BRAF V600 metastazat la nivel cerebral (vezi pct. 5.1).

Disfuncție a ventriculului stâng (DVS)

DVS, definită ca reduceri simptomatice sau asimptomatice ale fracției de ejeție, poate apărea la administrarea de binimetinib.

Se recomandă evaluarea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) prin ecocardiogramă sau scanare cu achiziție multiplă (multi-gated acquisition, MUGA) înainte de începerea tratamentului cu binimetinib, la 1 lună după inițiere și apoi la intervale de aproximativ 3 luni sau mai frecvent, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului. Apariția reducerii FEVS poate fi abordată terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Siguranța binimetinib în combinație cu encorafenib nu a fost stabilită la pacienții cu valori inițiale ale FEVS fie mai mici de 50 %, fie mai mici decât LIN definită în instituția respectivă. Prin urmare, la acești pacienți, binimetinib trebuie utilizat cu precauție și, în cazul oricărei disfuncții simptomatice a ventriculului stâng, al FEVS de gradul 3–4 sau al unei scăderi absolute de ≥ 10 % a FEVS în comparație cu valorile inițiale, tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt, iar FEVS trebuie evaluată la intervale de 2 săptămâni până la recuperare.

Hemoragie

Hemoragiile, inclusiv evenimentele hemoragice majore, pot apărea în timpul utilizării binimetinib (vezi pct. 4.8). Riscul de apariție a hemoragiei poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare. Apariția evenimentelor hemoragice de grad ≥ 3 trebuie abordată terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2), conform indicațiilor clinice.

Toxicități oculare

Toxicitățile oculare cum sunt DEPR și OVR pot apărea la administrarea de binimetinib. La pacienții tratați cu binimetinib în combinație cu encorafenib au fost raportate cazuri de uveită, inclusiv de iridociclită și irită (vezi pct. 4.8).

Binimetinib nu este recomandat la pacienții cu antecedente de OVR. Siguranța binimetinib la pacienții cu factori predispozanți la OVR cum sunt glaucomul necontrolat, hipertensiunea oculară, diabetul zaharat necontrolat sau antecedentele de sindrom de hipervâscozitate sau hipercoagulabilitate nu a fost stabilită. Prin urmare, binimetinib trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Pacienții trebuie evaluați la fiecare consult, în vederea decelării eventualelor simptome ale unor tulburări vizuale noi sau agravate. Dacă sunt identificate simptome de tulburări vizuale noi sau agravate, cum sunt diminuarea vederii centrale, vederea neclară sau pierderea vederii, se recomandă o examinare oftalmologică promptă.

Apariția DEPR simptomatice poate fi abordată terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.2).

Tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv în cazul apariției OVR (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.2).

Dacă pacientul dezvoltă uveită în timpul tratamentului, citiți pct. 4.2 din RCP pentru encorafenib pentru îndrumări.

Creștere a valorilor CK și rbdomioliză

Au fost observate creșteri asimptomatice ale valorilor CK la pacienții tratați cu binimetinib (vezi pct. 4.8); de asemenea, rabdomioliza a fost raportată mai puțin frecvent. Trebuie acordată atenție specială pacienților cu afecțiuni neuromusculare asociate cu creșterea valorilor CK și rabdomioliza.

Valorile CK și cele ale creatininei trebuie monitorizate lunar în primele 6 luni de tratament și conform necesităților clinice. Pacientul trebuie sfătuit să mențină un aport adecvat de lichide în timpul tratamentului. În funcție de severitatea simptomelor, gradul de creștere a valorilor CK sau ale creatininei, pot fi necesare reducerea dozei ori întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu binimetinib (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.2).

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială sau agravarea hipertensiunii arteriale existente pot apărea la utilizarea de binimetinib. Tensiunea arterială trebuie măsurată inițial și monitorizată pe parcursul tratamentului, iar hipertensiunea arterială trebuie controlată prin tratament standard, conform necesităților. În caz de hipertensiune arterială severă, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu binimetinib până când hipertensiunea arterială revine sub control (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2).

Tromboembolie venoasă (TEV)

TEV poate apărea la administrarea de binimetinib (vezi pct. 4.8). Binimetinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care prezintă risc de apariție a TEV sau antecedente de TEV.

Dacă pacientul dezvoltă TEV sau embolie pulmonară în timpul tratamentului, acestea trebuie abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.2).

Pneumonită/boală pulmonară interstițială

Pneumonita/BPI pot apărea la administrarea de binimetinib. Tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt la pacienții suspecți de pneumonită sau BPI, inclusiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare noi sau progresive sau constatări cum sunt tusea, dispneea, hipoxia, opacitățile reticulare sau infiltrațiile pulmonare (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.2). Tratamentul cu binimetinib trebuie oprit definitiv la pacienții diagnosticați cu pneumonită sau BPI asociate tratamentului.

Neoplasme maligne primare noi

Au fost observate neoplasme maligne primare noi, cutanate și necutanate, la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF și acestea pot apărea la administrarea de binimetinib în combinație cu encorafenib (vezi pct. 4.8).

Neoplasme maligne cutanate

Au fost observate neoplasme maligne cutanate, cum sunt carcinomul cu celule scuamoase cutanat (CCSC), inclusiv keratoacantomul, la pacienții tratați cu binimetinib în combinație cu encorafenib. Trebuie efectuate evaluări dermatologice înainte de începerea tratamentului cu binimetinib în combinație cu encorafenib, la fiecare 2 luni în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după oprirea tratamentului combinat. Leziunile cutanate suspecte trebuie abordate terapeutic prin excizii dermatologice și evaluare dermatopatologică. Pacienții trebuie instruiți să își informeze imediat medicul în caz de apariție a unor leziuni cutanate noi. Tratamentul cu binimetinib și encorafenib trebuie continuat fără nicio modificare a dozei.

Neoplasme maligne necutanate

Dat fiind mecanismul său de acțiune, encorafenib poate favoriza neoplasmele maligne asociate activării RAS prin mutație sau alte mecanisme. Pacienții la care se administrează binimetinib în combinație cu encorafenib trebuie să efectueze o examinare a capului și gâtului, o examinare imagistică toracică/abdominală prin tomografie computerizată (TC), examinări anale și pelvine (în cazul femeilor) și hemoleucograma completă înainte de începerea tratamentului, în timpul acestuia și la încheierea acestuia, conform necesităților clinice.

Oprirea definitivă a tratamentului cu binimetinib și encorafenib trebuie luată în considerare la pacienții care dezvoltă neoplasme maligne necutanate cu mutație RAS-pozitivă. Beneficiile și riscurile trebuie analizate cu atenție înainte de a administra binimetinib în combinație cu encorafenib pacienților cu neoplasm anterior sau concomitent asociat mutației RAS.

Sindrom de liză tumorală (SLT)

Apariția SLT, care poate fi letală, a fost asociată cu utilizarea binimetinib împreună cu encorafenib (vezi pct. 4.8). Factorii de risc pentru SLT includ încărcare tumorală ridicată, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și aciditate urinară. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie tratați cu promptitudine, conform indicațiilor clinice, iar hidratarea profilactică trebuie luată în considerare.

Anomalii în rezultatele testelor funcției hepatice

La administrarea de binimetinib pot apărea anomalii în rezultatele testelor funcției hepatice, inclusiv creșterea nivelurilor de AST și ALT (vezi pct. 4.8). Valorile testelor de laborator ale funcției hepatice trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului cu binimetinib și encorafenib și cu frecvență cel puțin lunară în primele 6 luni de tratament și ulterior conform necesităților clinice. Anomaliile în rezultatele testelor funcției hepatice trebuie abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Metabolizarea în ficat, în principal prin glucuroconjugare, este principala cale de eliminare a binimetinib (vezi pct. 5.2). Deoarece encorafenib nu este recomandat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) și gravă (Child-Pugh C), administrarea binimetinib nu este recomandată la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Intoleranță la lactoză

Mektovi conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra binimetinib

Binimetinib este metabolizat în principal prin glucuroconjugarea mediată de UGT1A1. Gradul interacțiunilor medicamentoase mediate de UGT1A1 nu prezintă probabilitatea de relevanță clinică (vezi pct. 5.2); cu toate acestea, întrucât acestea nu au fost evaluate într-un studiu clinic formal, inductorii (cum sunt rifampicina și fenobarbitalul) și inhibitorii UGT1A1 (cum sunt indinavirul, atazanavirul, sorafenibul) trebuie administrați cu precauție în cazul utilizării concomitente.

Cu toate că encorafenib este un inhibitor reversibil relativ puternic al UGT1A1, nu au fost observate clinic diferențe în expunerea la binimetinib atunci când acesta a fost administrat concomitent cu encorafenib (vezi pct. 5.2).

Inductorii enzimelor CYP1A2 (cum sunt carbamazepina și rifampicina) și inductorii transportului gp-P (cum sunt sunătoarea sau fenitoina) pot scădea expunerea la binimetinib, ceea ce poate determina o scădere a eficacității.

Efectele binimetinib asupra altor medicamente

Binimetinib este un inductor potențial al CYP1A2 și trebuie manifestată prudență la utilizarea sa împreună cu substraturi sensibile (cum sunt duloxetina și teofilina).

Binimetinib este un inhibitor slab al OAT3 și trebuie manifestată prudență la utilizarea sa cu substraturi sensibile (cum sunt prevastatina sau ciprofloxacina).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu binimetinib și timp de cel puțin 1 lună după administrarea ultimei doze.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea binimetinib la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Binimetinib nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Dacă binimetinib este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu binimetinib, pacienta trebuie informată în privința pericolului potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă binimetinib sau metabolitul acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuții/sugarii alăptați. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Mektovi având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul binimetinib asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Binimetinib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate tulburări vizuale la pacienți tratați cu binimetinib în timpul studiilor clinice. Pacienții trebuie atenționați să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje dacă prezintă tulburări vizuale sau orice altă reacție adversă care le poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța binimetinib (45 mg, administrat oral de două ori pe zi) în combinație cu encorafenib (450 mg, administrat oral o dată pe zi) (denumit în continuare Combo 450) a fost evaluată la 274 de pacienți cu melanom nerezecabil sau metastatic cu mutație BRAF V600, pe baza a două studii de fază II (CMEK162X2110 și CLGX818X2109) și a unui studiu de fază III (CMEK162B2301, partea 1) (denumiți în continuare „populația cumulată Combo 450”). La doza recomandată (n=274) la pacienții cu melanom nerezecabil sau metastatic, cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 25\%$) apărute la pacienții tratați cu binimetinib administrat concomitent cu encorafenib au fost oboseală, greață, diaree, vărsături, dezlipire de retină, dureri abdominale, artralgie, creștere a valorilor sanguine de CK și mialgie.

Siguranța encorafenib (300 mg, administrat oral o dată pe zi) în combinație cu binimetinib (45 mg, administrat oral de două ori pe zi) a fost evaluată la 257 de pacienți cu melanom nerezecabil sau metastatic cu mutație BRAF V600 (denumiți în continuare „populația Combo 300”), pe baza studiului de fază III (CMEK162B2301, partea a 2-a) Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 25\%$) apărute la pacienții tratați cu encorafenib 300 mg administrat concomitent cu binimetinib au fost oboseală, greață și diaree.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și următoarei convenții privind frecvența: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacțiile adverse la pacienții tratați cu binimetinib în combinație cu encorafenib la doza recomandată (n=274)

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență (toate gradele)
Tumori benigne, maligne și nespecificate	Carcinom cu celule scuamoase cutanat ^a	Frecvente
	Carcinom cu celule bazale [*]	Frecvente
	Papilom cutanat [*]	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate ^b	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Sindrom de liză tumorală	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie periferică [*]	Foarte frecvente
	Amețeală [*]	Foarte frecvente
	Cefalee [*]	Foarte frecvente
	Disgeuzie	Frecvente
	Pareză facială ^c	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Tulburări vizuale [*]	Foarte frecvente
	DEPR [*]	Foarte frecvente
	Uveită [*]	Frecvente
Tulburări cardiace	Disfuncție a ventriculului stâng ^d	Frecvente
Tulburări vasculare	Hemoragie ^e	Foarte frecvente
	Hipertensiune arterială [*]	Foarte frecvente
	Tromboembolie venoasă ^f	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale [*]	Foarte frecvente
	Diaree [*]	Foarte frecvente
	Vărsături [*]	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	Constipație	Foarte frecvente
	Colită ^g	Frecvente
	Pancreatită [*]	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Hiperkeratoză [*]	Foarte frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie [*]	Foarte frecvente
	Xerodermie [*]	Foarte frecvente
	Prurit [*]	Foarte frecvente
	Alopecie [*]	Foarte frecvente
	Fotosensibilitate [*]	Frecvente
	Dermatită acneiformă [*]	Frecvente
	Sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare (SEPP)	Frecvente
	Eritem [*]	Frecvente
	Paniculită [*]	Frecvente

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență (toate gradele)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie*	Foarte frecvente
	Tulburări musculare/mialgie ^h	Foarte frecvente
	Dorsalgie	Foarte frecvente
	Dureri ale extremităților	Foarte frecvente
	Rabdomioliză	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală*	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră cu valori ridicate*	Foarte frecvente
	Edem periferic ⁱ	Foarte frecvente
	Fatigabilitate*	Foarte frecvente
Investigații diagnostice	Valori sanguine crescute ale creatinfosfokinazei	Foarte frecvente
	Valori crescute ale transaminazelor*	Foarte frecvente
	Valori crescute ale gama-glutamil transferazei*	Foarte frecvente
	Valori sanguine crescute ale creatininei*	Frecvente
	Valori sanguine crescute ale fosfatazei alcaline	Frecvente
	Valori crescute ale amilazei	Frecvente
	Valori sanguine crescute ale lipazei	Frecvente

*termeni compuși care au inclus mai mult de un termen preferat

^a include keratocantom, carcinom cu celule scuamoase, carcinom cu celule scuamoase al buzelor și carcinom cu celule scuamoase cutanat

^b include angioedem, hipersensibilitate la medicamente, hipersensibilitate, vasculită de hipersensibilitate și urticarie

^c include tulburări ale nervilor faciali, paralizie facială, pareză facială

^d include disfuncție a ventriculului stâng, scădere a fracției de ejeecție, insuficiență cardiacă și fracție de ejeecție anormală

^e include hemoragie în diferite zone, inclusiv hemoragie cerebrală

^f include embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă, embolie, tromboflebită, tromboflebită superficială și tromboză

^g include colită, colită ulcerativă, enterocolită și proctită

^h include mialgie, slăbiciune musculară, spasm muscular, leziune musculară, miopatie, miozită

ⁱ include retenție hidrică, edem periferic, edem localizat

Atunci când encorafenib a fost utilizat în doză de 300 mg o dată pe zi în combinație cu binimetinib 45 mg de două ori pe zi (Combo 300) în studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, categoria de frecvență a fost mai mică, în comparație cu populația cumulată Combo 450, pentru următoarele reacții adverse: anemie, neuropatie periferică, hemoragie, hipertensiune arterială, prurit (frecvente) și colită, valori crescute ale amilazei și valori crescute ale lipazei (mai puțin frecvente).

Descrierea anumitor reacții adverse

Neoplasme maligne cutanate

CCSC a fost raportat la utilizarea binimetinib în combinație cu encorafenib (pct. 4.8 din RCP pentru encorafenib).

Evenimente oculare

La populația cumulată Combo 450, DEPR a fost raportată la 29,6 % (81/274) dintre pacienți. DEPR a avut gradul 1 (a fost asimptomatică) la 21,2 % (58/274) dintre pacienți; gradul 2 la 6,6 % (18/274) dintre pacienți și gradul 3 la 1,8 % (5/274) dintre pacienți. Majoritatea evenimentelor au fost raportate ca retinopatie, dezlipire de retină, lichid subretinal, edem macular și corioretinopatie și au dus la întrepreri ale tratamentului sau modificări ale dozei la 4,7 % (13/274) dintre pacienți. Timpul median

până la debutul primului eveniment de DEPR (de toate gradele) a fost de 1,5 luni (intervalul fiind de la 0,03 la 17,5 luni).

Tulburările vizuale, inclusiv vederea neclară și acuitatea vizuală redusă, au apărut la 21,5 % (59/274) dintre pacienți. În general, tulburările vizuale au fost reversibile.

Uveita a fost, de asemenea, raportată la utilizarea binimetinib în combinație cu encorafenib (vezi pct. 4.8 din RCP pentru encorafenib).

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, DEPR a fost observată la 12,5 % (32/257) pacienți cu 0,4 % (1/257) evenimente de gradul 4.

Disfuncție a ventriculului stâng

La populația cumulată Combo 450, DVS a fost raportată la 8,4 % (23/274) dintre pacienți.

Evenimentele de gradul 3 au apărut la 1,1 % (3/274) dintre pacienți. DVS a dus la oprirea tratamentului la 0,4 % (1/274) dintre pacienți și a dus la întreruperi ale tratamentului sau reduceri ale dozei în cazul a 6,6 % (18/274) dintre pacienți.

Timpul median până la prima apariție a DVS (de orice grad) a fost de 4,4 luni (interval de la 0,03 la 21,3 luni) la pacienții care au dezvoltat o valoare a FEVS sub 50 %. Valoarea medie a FEVS a scăzut cu 5,9 % la populația cumulată Combo 450, de la media inițială de 63,9 % la 58,1 %. În general, DVS a fost reversibilă în urma reducerii dozei sau a întreruperii tratamentului.

Hemoragie

Evenimentele hemoragice au fost observate la 17,9 % (49/274) dintre pacienții din populația cumulată Combo 450. Majoritatea acestor cazuri au fost de gradul 1 sau 2 (14,6 %), iar 3,3 % au fost evenimente de gradul 3 sau 4. Un număr mic de pacienți a necesitat întreruperi ale tratamentului sau reduceri ale dozei (0,7 % sau 2/274). Evenimentele hemoragice au dus la oprirea tratamentului la 1,1 % (3/274) dintre pacienți. Cele mai frecvente evenimente hemoragice au fost hematuria la 3,3 % (9/274) dintre pacienți, hemoragia rectală la 2,9 % (8/274) dintre pacienți și hematochezia la 2,9 % (8/274) dintre pacienți. Hemoragia gastrică letală de cauză ulceroasă, având drept cauză concurentă a decesului insuficiența multiplă de organe, a apărut la un pacient. Hemoragia cerebrală a apărut la 1,5 % (4/274) dintre pacienți, cu rezultat letal la 3 pacienți. Toate evenimentele au apărut în condițiile unor metastaze cerebrale noi sau progresive.

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, evenimentele hemoragice au fost observate la 6,6 % (17/257) pacienți cu grade 3-4 la 1,6 % (4/257) dintre pacienți.

Hipertensiune arterială

Cazuri de hipertensiune arterială nou apărută sau agravare a hipertensiunii arteriale preexistente au fost raportate la 11,7 % (32/274) dintre pacienții tratați cu Combo 450. Evenimentele raportate de hipertensiune arterială au fost de gradul 3 la 5,5 % (15/274) dintre pacienți, incluzând criză hipertensivă (0,4 % (1/274)). Hipertensiunea arterială a dus la întreruperea tratamentului sau ajustarea dozei la 2,9 % dintre pacienți. Reacțiile adverse de hipertensiune arterială au necesitat tratament suplimentar la 8,40 % (22/274) dintre pacienți.

Tromboembolie venoasă

La pacienții tratați cu Combo 450, TEV a apărut la 4,7 % (13/274) dintre pacienți, inclusiv 2,2 % (6/274) dintre pacienți care au dezvoltat embolie pulmonară. La populația cumulată Combo 450, TEV a fost raportată ca având gradul 1 sau 2 la 3,6 % (10/274) dintre pacienți și gradul 3 sau 4 la 1,1 % (3/274) dintre pacienți. TEV a dus la întreruperea tratamentului sau modificări ale dozei în cazul a 1,1 % (3/274) dintre pacienți și a necesitat tratament suplimentar la 4,7 % (13/274) dintre pacienți.

Pancreatită

Pancreatita a fost raportată la utilizarea binimetinib în combinație cu encorafenib (vezi pct. 4.8 din RCP pentru encorafenib).

Reacții dermatologice

La utilizarea binimetinib în combinație cu encorafenib pot apărea reacții dermatologice.

Erupție cutanată tranzitorie

La populația cumulată Combo 450, erupția cutanată tranzitorie a apărut la 19,7 % (54/274) dintre pacienți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare, evenimentele de gradul 3 sau 4 fiind raportate la 0,7 % (2/274) dintre pacienți. Erupția cutanată tranzitorie a dus la oprirea tratamentului la 0,4 % (1/274) dintre pacienți și la întreruperea tratamentului sau modificarea dozei la 1,1 % (3/274) dintre pacienți.

Dermatită acneiformă

La pacienții tratați cu Combo 450, dermatita acneiformă a apărut la 4,4 % (12/274) dintre pacienți, având gradul 1 sau 2, și niciun eveniment nu a dus la oprirea tratamentului. Modificarea dozei a fost raportată la 0,7 % (2/274) dintre pacienți.

Sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare

SEPP poate apărea la utilizarea binimetinib în combinație cu encorafenib (vezi pct. 4.8 din RCP pentru encorafenib).

Fotosensibilitate

La populația cumulată Combo 450, fotosensibilitatea a fost observată la 4,0 % (11/274) dintre pacienți. Majoritatea evenimentelor au avut gradul 1 sau 2, gradul 3 fiind raportat la 0,4 % (1/274) dintre pacienți, și niciun eveniment nu a dus la oprirea tratamentului. Întreruperea tratamentului sau modificarea dozei a fost raportată la 0,4 % (1/274) dintre pacienți.

Pareză facială

Pareza facială a apărut la utilizarea binimetinib în combinație cu encorafenib (vezi pct. 4.8 din RCP pentru encorafenib).

Creștere a valorilor CK/rabdomioliză

La populația cumulată Combo 450, creșterea valorilor sanguine ale CK, în general ușoară și asimptomatică, a fost raportată la 27,0 % (74/274) dintre pacienți. Incidența reacțiilor adverse de gradul 3 sau 4 a fost de 5,8 % (16/274). Timpul median până la debutul primului eveniment a fost de 2,7 luni (interval: 0,5-17,5 luni).

La pacienții tratați cu encorafenib în combinație cu binimetinib, rabdomioliza a fost raportată la 0,4 % (1/274) dintre pacienți. La acest pacient, rabdomioliza a fost observată în condițiile unei creșteri concomitente, simptomatice, de gradul 4, a valorilor CK.

Disfuncție renală

Creșterea valorilor sanguine ale creatininei și insuficiența renală au apărut la utilizarea binimetinib în combinație cu encorafenib (vezi pct. 4.8 din RCP pentru encorafenib).

Anomalii în rezultatele testelor funcției hepatice

Incidența anomaliilor în rezultatele testelor funcției hepatice raportate la populația cumulată Combo 450 este indicată mai jos:

- Valori crescute ale transaminazelor: 15,7 % (43/274) total – gradul 3-4: 5,5 % (15/274)
- Valori crescute ale GGT: 14,6 % (40/274) total – gradul 3-4: 8,4 % (23/274)

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, incidența anomaliilor în rezultatele testelor funcției hepatice este indicată mai jos:

- Valori crescute ale transaminazelor: 13,2 % (34/257) total – gradul 3-4: 5,4 % (14/257)
- Valori crescute ale GGT: 14,0 % (36/257) total – gradul 3-4: 4,7 % (12/257)

Tulburări gastro-intestinale

La populația cumulată Combo 450, diareea a fost observată la 38 % (104/274) dintre pacienți, având gradul 3/4 la 3,3 % (9/274) dintre pacienți. Diareea a dus la oprirea tratamentului la 0,4 % dintre pacienți și la întreruperea tratamentului sau modificarea dozei la 4,4 % dintre pacienți. Constipația a apărut la 24,1 % (66/274) dintre pacienți, având gradul 1 sau 2. Durerile abdominale au fost raportate la 27,4 % (75/274) dintre pacienți, având gradul 3 la 2,6 % (7/274) dintre pacienți.

Greața a apărut la 41,6 % (114/274) dintre pacienți, gradele 3 și 4 fiind observate la 2,6 % (7/274) dintre pacienți. Vărsăturile au apărut la 28,1 % (77/274) dintre pacienți, gradele 3 și 4 fiind raportate la 2,2 % (6/274) dintre pacienți.

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, greața a fost observată la 27,2 % (70/257) dintre pacienți, având gradul 3 la 1,6 % (4/257) dintre pacienți. Vărsăturile au apărut la 15,2 % (39/257) dintre pacienți, gradul 3 fiind raportat la 0,4 % (1/257) dintre pacienți. Diareea a apărut la 28,4 % (73/257) dintre pacienți, gradul 3 fiind raportat la 1,6 % (4/257) dintre pacienți.

Tulburările gastro-intestinale au fost, în general, abordate terapeutic prin tratament standard.

Anemie

La populația cumulată Combo 450, anemia a fost raportată la 19,7 % (54/274) dintre pacienți; 4,7 % (13/274) dintre pacienți au manifestat gradul 3 sau 4. Niciun pacient nu a oprit tratamentul din cauza anemiei; 1,5 % (4/274) dintre pacienți au necesitat întreruperea tratamentului sau modificarea dozei.

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, anemia a fost observată la 9,7 % (25/257) dintre pacienți, gradul 3-4 fiind raportat la 2,7 % (7/257) dintre pacienți.

Cefalee

La populația cumulată Combo 450, cefaleea a apărut la 21,5 % (59/274) dintre pacienți, inclusiv de grad 3 la 1,5 % (4/274) dintre pacienți.

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, cefaleea a fost raportată la 12,1 % (31/257) dintre pacienți și a avut gradul 3 la 0,4 % (1/257) dintre pacienți.

Fatigabilitate

La populația cumulată Combo 450, fatigabilitatea a apărut la 43,8 % (120/274) dintre pacienți, inclusiv de grad 3 la 2,9 % (8/274) dintre pacienți.

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, fatigabilitatea a fost observată la 33,5 % (86/257) dintre pacienți, 1,6 % (4/257) prezentând evenimente de grad 3-4.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La pacienții tratați cu Combo 450 (n=274), 194 de pacienți (70,8 %) au avut vârsta <65 de ani, 65 de pacienți (23,7 %) au avut vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani, iar 15 pacienți (5,5 %) au avut vârsta > 75 de ani. Nu s-au observat diferențe globale privind siguranța sau eficacitatea între pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) și cei mai tineri. Pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani nu au experimentat reacții adverse mai frecvente decât pacienții mai tineri. În grupul mic de pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani (n=15), pacienții au avut o probabilitate mai mare de a prezenta evenimente adverse grave și evenimente adverse care au dus la oprirea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cea mai mare doză de binimetinib evaluat ca medicament unic în cadrul studiilor clinice a fost de 80 mg, administrată oral de două ori pe zi, și a fost asociată unor toxicități oculare (corioretinopatie) și cutanate (dermatită acneiformă).

Nu există niciun tratament specific pentru supradozaj. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat suportiv și monitorizat adecvat, conform necesităților.

Întrucât binimetinib se leagă în grad înalt la proteinele plasmatică, hemodializa probabil ineficace în tratamentul supradozajului cu binimetinib.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01EE03

Mecanism de acțiune

Binimetinib este un inhibitor necompetitiv cu ATP, reversibil, al activității kinazei 1 activate de mitogeni și reglate de semnalele extracelulare (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 – MEK1) și MEK2. Într-un sistem non-celular, binimetinib inhibă MEK1 și MEK2 la jumătate din concentrația inhibitorie maximă (IC₅₀) de 12-46 nM. Proteinele MEK sunt reglatori în amonte ai căii kinazei asociate semnalelor extracelulare (extracellular signal-related kinase – ERK), care stimulează proliferarea celulară. În cazul melanomului și al altor neoplasme, această cale este deseori activată de forme mutante ale BRAF care activează MEK. Binimetinib inhibă activarea MEK de către BRAF și inhibă activitatea kinazei MEK. Binimetinib inhibă creșterea liniilor celulare ale melanomului cu mutație BRAF V600 și are efecte antitumorale în cadrul modelelor de melanom cu mutație BRAF V600 la animale.

Combinarea cu encorafenib

Atât binimetinib, cât și encorafenib (un inhibitor al BRAF, vezi pct. 5.1 din RCP al encorafenib) inhibă calea MAPK, ceea ce are ca rezultat creșterea activității antitumorale.

În plus, combinația de encorafenib și binimetinib a prevenit apariția rezistenței la tratament în cazul xenogrefelor de melanom uman cu mutație BRAF V600 E *in vivo*.

Eficacitate și siguranță clinică

Melanom cu mutație BRAF V600 nerezecabil sau metastatic

Siguranța și eficacitatea binimetinib în combinație cu encorafenib au fost evaluate într-un studiu în 2 părți, de fază III, randomizat (1:1:1), cu control activ, în regim deschis, multicentric, la pacienți cu melanom cu mutație BRAF V600 E sau K nerezecabil sau metastatic (studiul CMEK162B2301), depistat prin intermediul unei analize cantitative a BRAF. Pacienții aveau melanom primar cutanat sau necunoscut, confirmat histologic, însă cei cu melanom uveal sau de mucoasă au fost excluși. S-a permis ca pacienții să fi primit tratament adjuvant anterior și o linie anterioară de imunoterapie pentru boala nerezecabilă avansată local sau cea metastatică. Tratamentul anterior cu inhibitori ai BRAF/MEK nu a fost permis.

Studiul CMEK162B2301, partea 1

În partea 1, pacienții din cadrul studiului au fost randomizați pentru a li se administra binimetinib 45 mg de două ori pe zi pe cale orală și encorafenib 450 mg zilnic pe cale orală (Combo 450, n=192), encorafenib 300 mg zilnic pe cale orală (denumit în continuare Enco 300, n=194) sau vemurafenib 960 mg de două ori pe zi pe cale orală (denumit în continuare Vem, n=191). Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau până la atingerea unei toxicități inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată pe baza stadializării Comitetului American Comun pentru Cancer (American Joint Committee on Cancer – AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a sau IVM1b în comparație cu IVM1c), pe baza statutului de performanță al Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) (0 în comparație cu 1) și în funcție de imunoterapia anterioară pentru boala nerezecabilă sau metastatică (da în comparație cu nu).

Indicatorul principal al rezultatelor de eficacitate a fost reprezentat de supraviețuirea fără progresie (SFP) pentru Combo 450 în comparație cu vemurafenib, evaluată de către un comitet independent de analiză în regim orb (blinded independent review committee – BIRC). SFP conform evaluării investigatorilor a constituit o analiză suportivă. Un criteriu de evaluare secundar suplimentar a inclus SFP pentru Combo 450 în comparație cu Enco 300. Alte comparații secundare ale eficacității între Combo 450 și vemurafenib sau Enco 300 au inclus supraviețuirea generală (SG), rata de răspuns obiectiv (RRO), durata răspunsului (DR) și rata de control al bolii (RCB), evaluate de către BIRC și conform evaluării investigatorilor.

Vârsta mediană a pacienților a fost de 56 de ani (interval: 20–89), 58 % dintre pacienți au fost de sex masculin, 90 % au fost de rasă albă, iar 72 % dintre pacienți au avut statutul de performanță ECOG 0 la momentul inițial. Majoritatea pacienților aveau boală metastatică (95 %) și se înscriau în stadiul IVM1c (64 %), 27 % dintre pacienți au avut valori serice inițiale ridicate ale lactat dehidrogenazei (LDH), 45 % dintre pacienți aveau cel puțin 3 organe cu implicare tumorală la momentul inițial, iar 3,5 % aveau metastaze cerebrale. La 27 de pacienți (5 %) se administraseră anterior inhibitori ai punctelor de control (anti-PD1/PDL1 sau ipilimumab) (8 pacienți în grupul tratat cu Combo 450 [4 %], 7 pacienți în grupul tratat cu vemurafenib [4 %], 12 pacienți în grupul tratat cu Enco 300 [6 %]) inclusiv 22 de pacienți în condiții de metastază (6 pacienți în grupul tratat cu Combo 450, 5 pacienți în grupul tratat cu vemurafenib, 11 pacienți în grupul tratat cu Enco 300) și 5 pacienți în condiții de tratament adjuvant (2 pacienți în grupul tratat cu Combo 450, 2 pacienți în grupul tratat cu vemurafenib, 1 pacient în grupul tratat cu Enco 300).

Durata mediană a expunerii a fost de 11,7 luni la pacienții tratați cu Combo 450, 7,1 luni la pacienții tratați cu encorafenib 300 mg și 6,2 luni la pacienții tratați cu vemurafenib. Valoarea mediană a intensității relative a dozei (IRD) pentru Combo 450 a fost de 99,6 % pentru binimetinib și 100 % pentru encorafenib; IRD mediană a fost de 86,2 % pentru Enco 300 și de 94,5 % pentru vemurafenib.

Partea 1 a studiului CMEK162B2301 a evidențiat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP la pacienții tratați cu Combo 450 în comparație cu pacienții tratați cu vemurafenib. Tabelul 4 și Figura 1 rezumă SFP și alte rezultate de eficacitate bazate pe analiza centralizată a datelor de către un comitet independent de radiologie în regim orb.

Rezultatele de eficacitate bazate pe evaluarea investigatorilor au corespuns evaluării centralizate independente. Analizele nestratificate ale subgrupurilor au evidențiat estimări ale criteriilor de evaluare în favoarea Combo 450, inclusiv pentru LDH inițială, statutul de performanță ECOG și stadiul AJCC.

Tabelul 4: Studiul CMEK162B2301, Partea 1: Supraviețuirea fără progresie și rezultatele confirmate de răspuns general (analiză centralizată independentă)

	Encorafenib + binimetinib n=192 (Combo 450)	Encorafenib n=194 (Enco 300)	Vemurafenib n=191 (Vem)
Data-limită a colectării datelor: 19 mai 2016			
SFP (analiza primară)			
Număr de evenimente (boală progresivă [BP]) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediană, luni (Î 95 %)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
RR ^a (Î 95 %) (vs Vem) Valoarea p (test log-rank stratificat) ^b	0,54 (0,41, 0,71) < 0,001		
RR ^a (Î 95 %) (vs Vem) Valoarea p nominală		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
RR ^a (Î 95 %) (vs Enco 300)	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		

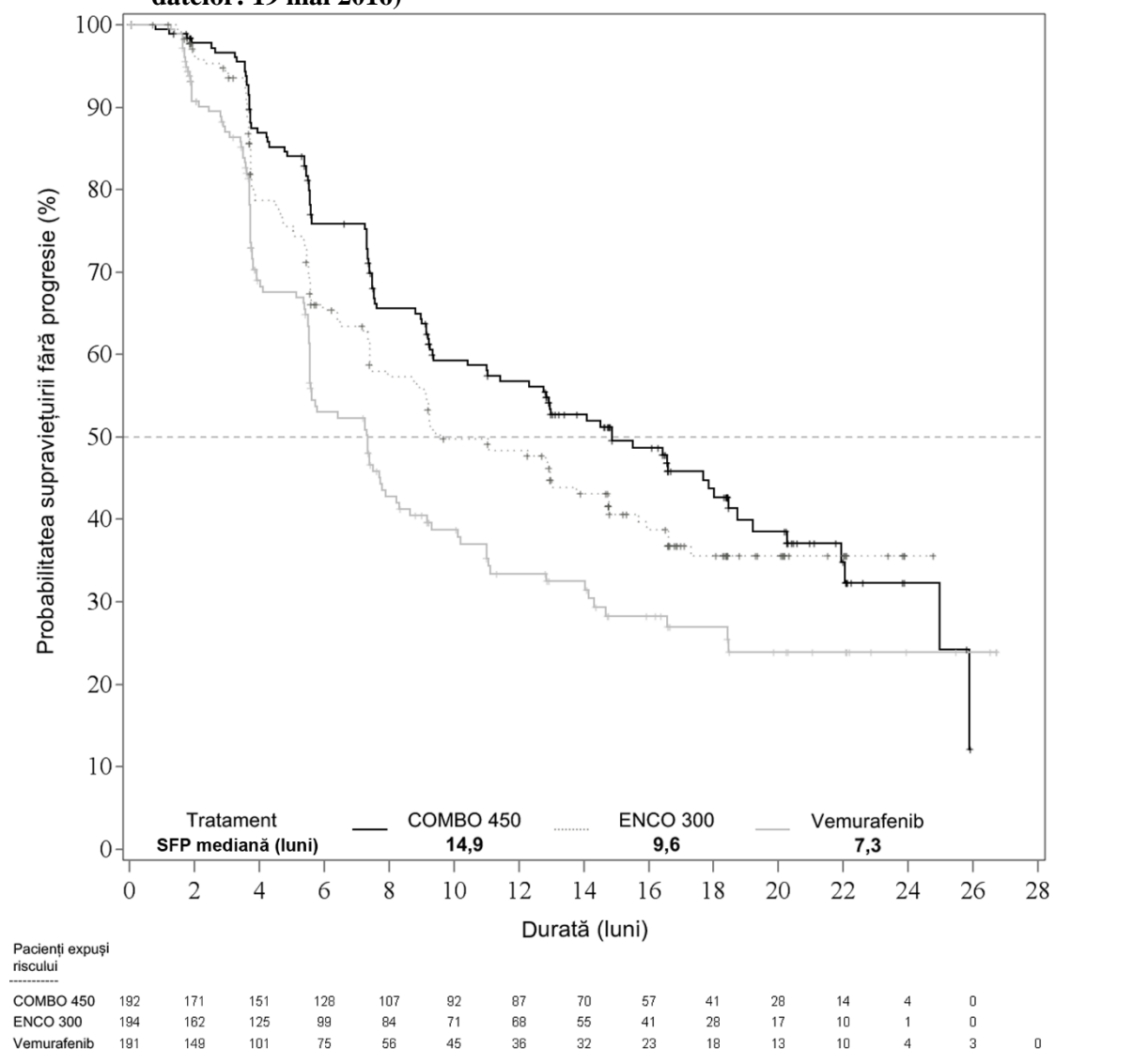
	Encorafenib + binimetinib n=192 (Combo 450)	Encorafenib n=194 (Enco 300)	Vemurafenib n=191 (Vem)
Valoarea p (test log-rank stratificat) ^b			
Răspunsuri generale confirmate			
Rată de răspuns general, n (%) (Î 95 %)	121 (63,0) (55,8, 69,9)	98 (50,5) (43,3, 57,8)	77 (40,3) (33,3, 47,6)
RC, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
RP, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
BS, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
RCB, n (%) (Î 95 %)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Durata răspunsului			
Mediană, luni (Î 95 %)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)
Analiză actualizată, data-limită a colectării datelor: 7 noiembrie 2017			
SFP			
Număr de evenimente (boală progresivă) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediană, luni (Î 95 %)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
RR ^a (Î 95 %) (vs Vem) Valoarea p nominală	0,51 (0,39, 0,67) <0,001		
RR ^a (Î 95 %) (vs Enco 300) Valoarea p nominală		0,68 (0,52, 0,88) 0,0038	
RR ^a (Î 95 %) (vs Enco 300) Valoarea p nominală	0,77 (0,59, 1,00) 0,0498		

Î=interval de încredere; RC=răspuns complet; RCB=rata de control al bolii (RC + RP + BS + Non-RC/Non-BP; Non-RC/Non-BP se aplică numai pacienților fără leziune țintă care nu au atins RC sau nu au avut BP); RR=raport de risc; NE=neestimabil; SFP=supraviețuire fără progresie; RP=răspuns parțial; BS=boală stabilă; Vem=vemurafenib.

^a Raport de risc bazat pe un model Cox stratificat de risc proporțional

^b Valoarea p a testului log-rank (bilateral)

Figura 1: Studiul CMEK162B2301, Partea 1: Reprezentare Kaplan-Meier a supraviețuirii fără progresie, conform analizei centralizate independente (data-limită a colectării datelor: 19 mai 2016)



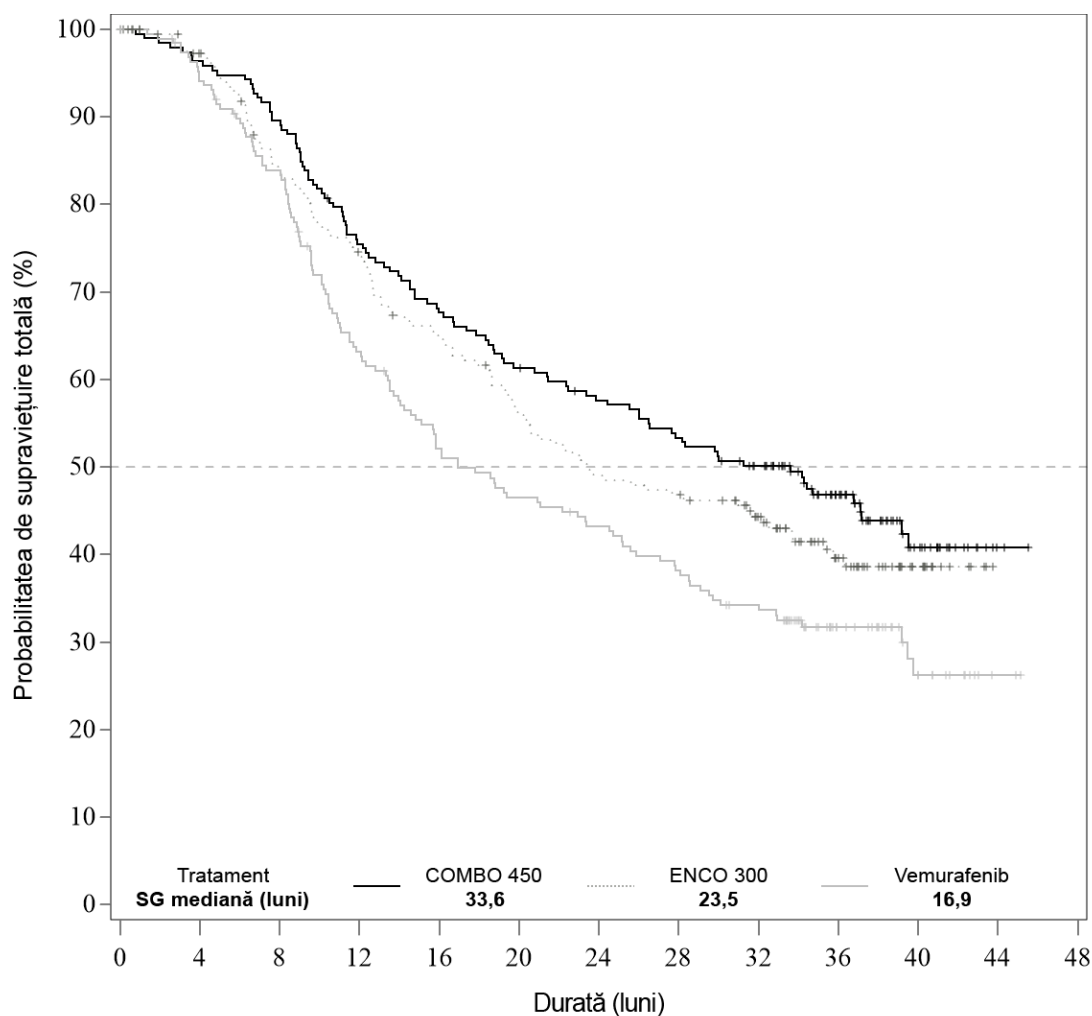
O analiză intermediară a SG din cadrul studiului CMEK162B2301, Partea 1 (dată-limită a colectării datelor 7 noiembrie 2017), a evidențiat o îmbunătățire semnificativă statistic a SG pentru Combo 450 față de vemurafenib (vezi Tabelul 5 și Figura 2).

O proporție similară de pacienți din fiecare grup de tratament a primit tratament ulterior cu inhibitori ai punctelor de control, în principal pembrolizumab, nivolumab și ipilimumab (34,4 % în grupul tratat cu Combo 450, 36,1 % în grupul tratat cu encorafenib, 39,8 % în grupul tratat cu vemurafenib).

Tabelul 5: Studiul CMEK162B2301, Partea 1: Rezultate intermediare privind supraviețuirea generală (data-limită a colectării datelor: 7 noiembrie 2017)

	Encorafenib + binimetinib n=192 (Combo 450)	Encorafenib n=194 (Enco 300)	Vemurafenib n=191 (Vem)
SG			
Număr de evenimente (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediană, luni (Î 95 %)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Supraviețuirea la 12 luni (Î 95 %)	75,5% (68,8, 81,0)	74,6% (67,6, 80,3)	63,1% (55,7, 69,6)
Supraviețuirea la 24 de luni (Î 95 %)	57,6% (50,3, 64,3)	49,1% (41,5, 56,2)	43,2% (35,9, 50,2)
RR ^a (Î 95 %) (vs Vem) Valoare p (test log-rank stratificat)	0,61 (0,47, 0,79) < 0,0001		
RR ^a (Î 95 %) (vs Enco 300) Valoare p (test log-rank stratificat)	0,81 (0,61, 1,06) 0,061		

Figura 2 Studiul CMEK162B2301, Partea 1: Reprezentarea Kaplan-Meier a supraviețuirii generale, rezultate intermediare (data-limită a colectării datelor:7 noiembrie 2017)



Pacienți expuși riscului

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

Calitatea vieții (CV) (data-limită a colectării datelor: 19 mai 2016)

Evaluarea funcțională a tratamentului antineoplazic pentru melanom (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma – FACT-M), Chestionarul principal privind calitatea vieții produs de Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – EORTC QLQ-C30) și examinarea EuroQoL cu 5 dimensiuni și pe 5 niveluri (EQ-5D-5L) au fost utilizate pentru explorarea rezultatelor raportate de pacienți (RRP) privind indicatorii pentru calitatea vieții asociată stării de sănătate, funcționare, simptomele melanomului și reacțiile adverse asociate tratamentului. O deteriorare de 10 % definitivă a FACT-M și EORTC QLQ-C30 a fost întârziată semnificativ la pacienții tratați cu Combo 450, în comparație cu celelalte tratamente. Timpul median până la deteriorarea definitivă de 10 % a scorului FACT-M nu a fost atins în grupul tratat cu Combo 450 și a fost de 22,1 luni (Î 95 % 15,2, NE) în grupul tratat cu vemurafenib, cu un RR pentru diferență de 0,46 (Î 95 % 0,29, 0,72). O analiză a timpului până la deteriorarea definitivă de 10 % a scorului EORTC QLQ-C30 a furnizat rezultate similare.

Pacienții la care s-a administrat Combo 450 nu au raportat nicio schimbare sau au raportat o îmbunătățire ușoară a modificării medii de la scorul inițial a indicelui EQ-5D-5L în cadrul tuturor vizitelor, în timp ce pacienții la care s-a administrat vemurafenib sau encorafenib au raportat scăderi în cadrul tuturor vizitelor (cu diferențe semnificative statistice). O evaluare a modificării în timp a scorului a indicat aceeași tendință pentru EORTC QLQ-C30 și, la toate vizitele, pentru FACT-M.

Studiul CMEK162B2301, partea 2

Partea 2 a studiului CMEK162B2301 a fost concepută pentru a evalua contribuția binimetinib în combinația de encorafenib și binimetinib.

SFP pentru encorafenib 300 mg administrat oral o dată pe zi, utilizat în combinație cu binimetinib 45 mg administrat oral de două ori pe zi (Combo 300, n=258) a fost comparată cu SFP pentru Enco 300 (n=280, incluzând 194 de pacienți din Partea 1 și 86 de pacienți din Partea 2). Înscrierea în Partea 2 a început după randomizarea tuturor pacienților participanți la Partea 1.

Datele preliminare pentru Partea 2, la data-limită a colectării datelor de 9 noiembrie 2016, au demonstrat contribuția binimetinib prin îmbunătățiri ale valorilor mediane estimate pentru SFP, de 12,9 luni (Î 95 %: 10,1, 14,0) pentru Combo 300, comparativ cu 9,2 luni (Î 95 %: 7,4, 11,0) pentru Enco 300 (Părțile 1 și 2), conform evaluării centralizate independente (a BIRC). Rezultate similare au fost observate și în evaluarea investigatorilor.

Valoarea RRO confirmată conform BIRC a fost de 65,9 % (Î 95 %: 59,8, 71,7) pentru Combo 300 și de 50,4 % (Î 95 %: 44,3, 56,4) pentru Enco 300 (Părțile 1 și 2). Valoarea mediană a DR pentru răspunsurile confirmate conform BIRC a fost de 12,7 luni [Î 95 %: 9,3, 15,1] pentru Combo 300 și 12,9 luni [Î 95 %: 8,9, 15,5] pentru Enco 300. Durata mediană a tratamentului a fost mai lungă pentru Combo 300 față de Enco 300, respectiv 52,1 săptămâni față de 31,5 săptămâni.

Electrofiziologie cardiacă

În cadrul analizei de siguranță a studiilor grupate efectuate cu encorafenib 450 mg administrat o dată pe zi în combinație cu binimetinib 45 mg de două ori pe zi (Combo 450), incidența aparițiilor noi de prelungire a intervalului QTc > 500 ms a fost de 0,7 % (2/268) în grupul tratat cu encorafenib 450 mg plus binimetinib și de 2,5 % (5/203) în grupul tratat cu encorafenib ca medicament unic. O prelungire a intervalului QTc de > 60 ms în comparație cu valorile anterioare tratamentului a fost observată la 4,9 % (13/268) dintre pacienții din grupul tratat cu encorafenib și binimetinib și la 3,4 % (7/204) în grupul tratat cu encorafenib ca medicament unic (vezi pct. 5.1 din RCP pentru encorafenib).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu binimetinib la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în melanom (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica binimetinib a fost studiată la subiecți sănătoși și pacienți cu tumori solide, inclusiv cu melanom cutanat avansat și nerezecabil sau metastatic. După doze repetate administrate de două ori pe zi concomitent cu encorafenib, condițiile stării de echilibru pentru binimetinib au fost atinse în 15 zile, fără acumulare majoră. Valoarea medie (CV %) a C_{max} a fost de 654 ng/ml (34,7 %), iar valoarea medie a ASC_{se} a fost de 2,35 $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{ml}$ (28,0 %) în combinație cu encorafenib, conform estimărilor rezultate din modelarea farmacocinetică (FC) la nivel de populație. S-a evidențiat că farmacocinetica binimetinib este aproximativ liniară în raport cu doza.

Absorbție

După administrarea orală, binimetinib este absorbit rapid, cu o valoare mediană a T_{max} de 1,5 ore. În urma administrării orale a unei doze unice de binimetinib [^{14}C] 45 mg la subiecți sănătoși, doza de binimetinib a fost absorbită în proporție de cel puțin 50 %. Administrarea unei doze unice de binimetinib 45 mg împreună cu alimente cu conținut lipidic și caloric înalt a redus concentrația maximă (C_{max}) a binimetinib cu 17 %, fără a aduce nicio modificare ariei de sub curba de concentrație plasmatice în funcție de timp (ASC). Un studiu privind interacțiunile medicamentoase, efectuat la subiecți sănătoși, a indicat faptul că gradul de expunere la binimetinib nu a fost modificat în prezența unui medicament modificador al pH-ului gastric (rabeprazol).

Distribuție

Binimetinib se leagă în proporție de 97,2 % la proteinele plasmatice umane, în condiții *in vitro*. Binimetinib este distribuit în proporție mai mare în plasmă decât în sânge. La om, raportul sânge-plasmă este de 0,718. În urma administrării orale a unei doze unice de binimetinib [^{14}C] 45 mg la subiecți sănătoși, volumul de distribuție aparent (V_z/F) al binimetinib a fost de 374 l.

Metabolizare

În urma administrării orale a unei doze unice de binimetinib [^{14}C] 45 mg la subiecți sănătoși, principalele căi de metabolizare pentru binimetinib observate la om sunt glucuronoconjugarea, N-dezalchilarea, hidroliza amidică și pierderea etandiolului din catena laterală. Contribuția maximă a glucuronoconjugării directe la clearance-ul binimetinib a fost estimată la valoarea de 61,2 %. În urma administrării orale a unei doze unice de binimetinib [^{14}C] 45 mg la subiecți sănătoși, o proporție de aproximativ 60 % din ASC a radioactivității plasmatice circulante a putut fi atribuită binimetinib. *In vitro*, CYP1A2 și CYP2C19 catalizează formarea metabolitului activ, care reprezintă < 20 % din expunerea clinică la binimetinib.

Eliminare

În urma administrării orale a unei doze unice de binimetinib [^{14}C] 45 mg la subiecți sănătoși, radioactivitatea a fost eliminată în proporție medie de 62,3 % în materiile fecale, iar în urină – în proporție de 31,4 %. În urină, radioactivitatea a fost excretată în proporție de 6,5 % sub formă de binimetinib. Clearance-ul aparent mediu (CL/F) (CV %) al binimetinib a fost de 28,2 l/oră (17,5 %). Valoarea mediană a (intervalul) timpului terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($T_{1/2}$) al binimetinib a fost de 8,66 ore (între 8,10 și 13,6 ore).

Interacțiuni cu alte medicamente

Efectele inductorilor sau inhibitorilor UGT1A1 asupra binimetinib

Binimetinib este metabolizat în principal prin glucuronoconjugaremediată de UGT1A1. În cadrul subanalizei din cadrul studiilor clinice, nu a fost observată, însă, nicio relație evidentă între expunerea la binimetinib și statusul mutațiilor UGT1A1. În plus, simulările având ca scop investigarea efectului atazanavir 400 mg (inhibitor UGT1A1) asupra expunerii la binimetinib 45 mg au estimat o valoare similară pentru C_{max} a binimetinib în prezența și absența atazanavirului. Prin urmare, interacțiunile

medicamentoase mediate de UGT1A1 sunt minime și nu prezintă probabilitate de relevanță clinică; totuși, întrucât acestea nu au fost încă evaluate într-un studiu clinic formal, inductorii și inhibitorii UGT1A1 trebuie administrați cu precauție.

Efectele enzimelor CYP asupra binimetinib

In vitro, CYP1A2 și CYP2C19 catalizează formarea metabolitului activ, AR00426032 (M3), prin N-demetilarea oxidativă.

Efectul binimetinib asupra substraturilor CYP

Binimetinib este un inhibitor reversibil slab al CYP1A2 și CYP2C9.

Efectele transportorilor asupra binimetinib

Experimentele *in vitro* indică faptul că binimetinib este un substrat al glicoproteinei P (gp-P) și al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP). Inhibarea gp-P sau a BCRP nu prezintă probabilitatea de a duce la o creștere importantă din punct de vedere clinic a concentrațiilor de binimetinib, deoarece binimetinib prezintă o permeabilitate pasivă de nivel moderat până la înalt.

Efectele binimetinib asupra transportorilor

Binimetinib este un inhibitor slab al OAT3. Nu se preconizează nicio interacțiune medicamentoasă semnificativă clinic cauzată de binimetinib asupra altor transportori.

Binimetinib este metabolizat de toate enzimele UGT și de CYP1A2 și este un substrat al gp-P. Inductorii specifici acestor enzime nu au fost studiați și este posibil să genereze o pierdere a eficacității.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, greutate corporală

În urma unei analize farmacocinetice la nivel de populație, s-a determinat că vârsta sau greutatea corporală nu au niciun efect important din punct de vedere clinic asupra expunerii sistemice la binimetinib.

Sex

În urma unei analize farmacocinetice (FC) la nivel de populație, s-a determinat că farmacocinetica binimetinib este similară la bărbați și la femei.

Rasă

Datele disponibile sunt insuficiente pentru evaluarea potențialelor diferențe privind expunerea la binimetinib în funcție de rasă sau etnie.

Insuficiență hepatică

Deoarece binimetinib este metabolizat și eliminat în principal prin intermediul ficatului, pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă pot manifesta o expunere sporită. Rezultatele unui studiu clinic dedicat, realizat numai pentru binimetinib, indică expuneri similare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) și la subiecții cu funcție hepatică normală. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B) și severă (Child-Pugh clasa C), s-a observat dublarea expunerii totale la binimetinib (ASC) (vezi pct. 4.2). Atunci când s-a luat în considerare expunerea la binimetinib nelegat, expunerea s-a triplat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (vezi pct. 4.2).

Sindrom Gilbert

Binimetinib nu a fost evaluat la pacienții cu sindrom Gilbert. Deoarece principala cale de metabolizare hepatică a binimetinib este glucuronoconjugarea, decizia terapeutică trebuie luată întotdeauna de către medicul curant, în urma unei analize a raportului beneficiu/risc individual.

Insuficiență renală

Binimetinib este eliminat renal în foarte mică măsură. Rezultatele unui studiu clinic dedicat au evidențiat că pacienții cu insuficiență renală severă ($RFGe \leq 29$ ml/minut/1,73 m²) au manifestat o creștere de 29 % a expunerii (ASC_{inf}), o creștere de 21 % a C_{max} și o scădere de 22 % a CL/F în comparație cu subiecții sănătoși corespunzători. Aceste diferențe s-au înscris în intervalul de variabilitate observat pentru acești parametri la ambele cohorte ale acestui studiu (25-49 %) și în intervalul de variabilitate observat în cadrul studiilor clinice anterioare; prin urmare, este puțin probabil ca aceste diferențe să fie relevante din punct de vedere clinic.

Efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii combinației de binimetinib și encorafenib nu au fost evaluate clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolani, administrarea orală repetată a binimetinib pe perioade de până la 6 luni a fost asociată cu mineralizarea țesuturilor moi, leziuni ale mucoasei gastrice și modificări clinicopatologice reversibile cu nivel de severitate minim până la ușor, la expuneri de 7 până la 12,5 ori mai mari decât expunerea terapeutică la om. În cadrul unui studiu privind iritația gastrică efectuat la șobolani s-a observat o incidență crescută a leziunilor superficiale ale mucoase și a ulcerelor hemoragice. La macaci, administrarea orală de binimetinib a fost asociată cu intoleranța gastro-intestinală, modificări clinicopatologice moderate, hipercelularitatea măduvei osoase și inflamații gastrointestinale constatate microscopic, reversibile la cele mai mici doze, aflate sub nivelul expunerii terapeutice la om.

Potențialul carcinogen al binimetinib nu a fost evaluat. Studiile de genotoxicitate standard ale binimetinib au avut rezultate negative.

Efectele embriofetale potențiale ale binimetinib au fost evaluate la șobolani și iepuri. La șobolani, s-au observat o creștere mai redusă a greutatei corporale în timpul gestației și a greutatei corporale fetale, precum și scăderea numărului sternbrelelor fetale osificate. Nu s-a observat niciun efect la expuneri de 14 ori mai mari decât expunerea terapeutică la om.

La iepuri, s-au observat mortalitate, semne fizice de toxicitate maternă, greutate corporală scăzută în timpul gestației și avort. S-au observat o reducere a numărului de fete viabile și a greutatei corporale fetale și o creștere a numărului de pierderi și resorbții postimplantare. La cele mai mari doze, s-a observat o incidență crescută, în cadrul grupurilor de pui fâțați, a defectelor septului ventricular fetal și a modificărilor trunchiului pulmonar fetal. Nu s-a observat niciun efect la expuneri de 3 ori mai mari decât expunerea terapeutică la om.

Nu s-au efectuat studii referitoare la fertilitate cu binimetinib. În cadrul studiilor privind toxicitatea după doze repetate, nu au apărut motive de îngrijorare referitoare la fertilitate în urma examinărilor patologice ale organelor reproducătoare la șobolani și maimuțe.

Binimetinib are potențial fototoxic în condiții *in vitro*.

In vivo, a fost evidențiat un risc minim de fotosensibilizare, la o doză orală corespunzătoare unei expuneri de 3,8 ori mai mari decât cea obținută cu doza recomandată la om. Aceste date indică existența unui risc minim de fototoxicitate pentru pacienții tratați cu binimetinib la dozele terapeutice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină (E460i)

Dioxid de siliciu anhidru coloidal (E551)

Croscarmeloză sodică (E468)

Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)

Macrogol 3350 (E1521)

Dioxid de titan (E171)

Talc (E533b)

Oxid galben de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/PVDC/Al, conținând 12 comprimate. Fiecare cutie conține 84 sau 168 de comprimate. Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de cutii.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1315/001 84 de comprimate filmate

EU/1/18/1315/002 168 de comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 septembrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mektovi 15 mg comprimate filmate
binimetinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține binimetinib 15 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Comprimatele conțin, de asemenea, lactoză. Vezi prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

84 de comprimate filmate
168 de comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1315/001 84 de comprimate filmate
EU/1/18/1315/002 168 de comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

mektovi

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mektovi 15 mg comprimate
binimetinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pierre Fabre Médicament

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru pacient

Mektovi 15 mg comprimate filmate binimetinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Mektovi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mektovi
3. Cum să luați Mektovi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Mektovi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Mektovi și pentru ce se utilizează

Mektovi este un medicament împotriva cancerului, care conține substanța activă binimetinib. Acesta este utilizat la adulți, în combinație cu un alt medicament care conține encorafenib, pentru tratarea unui tip de cancer al pielii numit melanom, atunci când acesta:

- prezintă o anumită schimbare (mutație) a unei gene responsabile pentru producerea unei proteine numite BRAF și
- s-a răspândit în alte părți ale corpului sau nu poate fi îndepărtat chirurgical.

Mutațiile genei BRAF pot produce proteine care provoacă creșterea melanomului. Mektovi acționează asupra unei proteine numite „MEK”, care stimulează creșterea celulelor canceroase. Atunci când Mektovi este utilizat în combinație cu encorafenib (care acționează asupra proteinei „BRAF” modificate), această combinație încetinește sau oprește dezvoltarea cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mektovi

Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră va verifica dacă prezentați mutația BRAF.

Deoarece Mektovi trebuie utilizat în combinație cu encorafenib, citiți cu atenție prospectul medicamentului encorafenib împreună cu acest prospect.

Nu luați Mektovi

- dacă sunteți alergic la binimetinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Mektovi, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale cu privire la toate problemele dumneavoastră medicale, în special dacă aveți oricare dintre următoarele probleme:

- probleme cu inima,

- probleme legate de sângerări sau dacă luați medicamente care cauzează sângerarea,
- probleme oculare, inclusiv glaucom sau presiune crescută în interiorul ochilor,
- probleme musculare,
- tensiune arterială mare,
- cheaguri de sânge,
- probleme cu plămâni sau de respirație,
- probleme cu ficatul.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată o blocare a venei care transportă sângele de la ochi (ocluzie venoasă retiniană), întrucât Mektovi nu este recomandat în astfel de cazuri.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut un alt tip de cancer decât melanomul, întrucât binimetinib luat împreună cu encorafenib poate agrava alte tipuri de cancer.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă, în timpul tratamentului cu acest medicament, aveți:

- Probleme cu inima: Mektovi poate face ca inima dumneavoastră să funcționeze mai puțin bine sau poate agrava problemele existente ale inimii. Medicul dumneavoastră se va asigura că inima dumneavoastră funcționează corect înainte de tratament și în timpul tratamentului dumneavoastră cu acest medicament. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare din simptomele problemelor cu inima, cum sunt: senzație de amețală, oboseală, senzație de leșin, dificultăți de respirație, bătăi puternice, rapide sau neregulate ale inimii sau umflare a picioarelor.
- Probleme de sângerare: Mektovi poate cauza probleme grave de sângerare. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați orice simptome ale problemelor de sângerare, cum sunt: tuse cu sânge, cheaguri de sânge, vărsături cu sânge sau care arată ca zățul de cafea, scaune roșii sau negre care arată ca smoala, sânge în urină, dureri de stomac (abdominale), sângerări neobișnuite ale vaginului. De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți dureri de cap, amețeli sau stări de slăbiciune.
- Probleme cu ochii: Mektovi poate cauza probleme grave ale ochilor. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vedere neclară, pierdere a vederii sau alte modificări ale acesteia (cum sunt apariția unor puncte colorate în câmpul vizual), halouri (apariția unor contururi neclare în jurul obiectelor). Medicul dumneavoastră vă va examina ochii pentru a depista orice probleme de vedere în timpul tratamentului cu Mektovi.
- Probleme musculare: Mektovi poate cauza distrugerea mușchilor (rabdmioliză). Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a depista problemele mușchilor înainte de tratament și în timpul acestuia. Ca măsură de precauție, beți multe lichide în timpul tratamentului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri, crampe, rigiditate sau spasme musculare sau urină închisă la culoare.
- Tensiune arterială mare: Mektovi poate crește tensiunea arterială. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor verifica tensiunea arterială înainte de tratamentul cu Mektovi și în timpul acestuia. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri de cap severe, senzație de amețală, senzație de leșin sau dacă tensiunea dumneavoastră arterială, măsurată acasă cu un tensiometru, este mult mai mare decât de obicei.
- Cheaguri de sânge: Mektovi poate cauza formarea de cheaguri de sânge în brațe sau picioare și, dacă un cheag ajunge la plămâni, acesta poate cauza decesul. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri la nivelul pieptului, senzație bruscă de lipsă de aer, dificultăți de respirație, durere la nivelul picioarelor, însoțită sau nu de umflarea acestora, umflare a brațelor și picioarelor sau un braț sau picior care devine rece și palid. Dacă este necesar, medicul poate întrerupe temporar sau opri definitiv tratamentul.

- Probleme cu plămâni sau de respirație: Acest medicament poate cauza probleme cu plămâni sau de respirație, inclusiv inflamarea plămânilor (pneumonită sau boală pulmonară interstițială); printre semne și simptome se pot număra: tuse, dificultăți de respirație sau oboseală. Dacă este necesar, medicul poate întrerupe temporar sau opri definitiv tratamentul.
- Modificări ale pielii: Mektovi, luat împreună cu encorafenib, poate cauza alte tipuri de cancer al pielii, cum este carcinomul cu celule scuamoase cutanat. Medicul dumneavoastră vă va verifica pielea înainte de începerea tratamentului, la intervale de 2 luni în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după încheierea tratamentului cu aceste medicamente, pentru a depista orice cancer al pielii nou apărut. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă depistați orice modificări ale pielii în timpul tratamentului și după acesta, inclusiv: apariții noi de negi, ulceratii ale pielii sau umflături roșii care sângerează și nu se vindecă sau modificări ale dimensiunii sau culorii unei alunițe. De asemenea, medicul dumneavoastră trebuie să verifice prezența carcinomului cu celule scuamoase al capului, gâtului, gurii și ganglionilor limfatici; în plus, veți efectua periodic tomografie computerizată. Aceasta este o măsură de precauție pentru cazul în care în corpul dumneavoastră s-ar dezvolta carcinomul cu celule scuamoase. Examinările genitale (pentru femei) și examinările anale sunt de asemenea recomandate înainte de începerea tratamentului și la încheierea acestuia.
- Probleme cu ficatul: Mektovi poate provoca rezultate anormale ale analizelor dumneavoastră de sânge legate de ficat (valori ridicate ale enzimelor ficatului în sânge). Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a vă verifica funcția ficatului înainte de tratament și în timpul acestuia.

Dacă experimentați următoarele simptome, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece aceasta poate fi o afecțiune care vă poate pune viața în pericol: greață, dificultăți de respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, crize convulsive, aspect tulbure al urinei, scădere a volumului de urină eliminat și oboseală. Acestea pot fi cauzate de o grupă de complicații metabolice care pot apărea în timpul tratării cancerului, cauzate de producția de degradare ai celulelor canceroase care mor (sindrom de liză tumorală (SLT)) și pot duce la modificări ale funcției rinichilor (vezi și pct. 4. Reacții adverse posibile).

Copii și adolescenți

Mektovi nu este recomandat la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani. Acest medicament nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Mektovi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot afecta modul în care acționează Mektovi sau pot crește probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse. În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare din medicamentele din lista de mai jos sau orice alte medicamente:

- unele medicamente pentru tratarea infecțiilor bacteriene, cum sunt rifampicina sau ciprofloxacina,
- medicamente utilizate de obicei pentru tratarea epilepsiei, cum sunt fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina,
- unele medicamente pentru tratarea HIV, cum sunt indinavir, atazanavir,
- un medicament pentru tratarea carcinomului, numit sorafenib,
- un tratament naturist contra depresiei: sunătoarea,
- un medicament utilizat pentru tratarea depresiei, cum este duloxetina,
- un medicament utilizat de obicei pentru tratarea valorilor mari ale colesterolului, cum este prevastatina,
- un medicament utilizat pentru tratarea problemelor de respirație, teofilina.

Sarcina

Mektovi nu este recomandat în timpul sarcinii. Acesta poate cauza vătămări permanente sau defecte congenitale unui copil nenăscut.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timp ce luați Mektovi și trebuie să continuați să utilizați măsuri contraceptive eficiente timp de cel puțin 1 lună după ce luați ultima doză de medicament. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Mektovi.

Alăptarea

Mektovi nu este recomandat în timpul alăptării. Nu se cunoaște dacă binimetinib trece în laptele uman. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Mektovi vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Evitați conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor dacă aveți orice probleme cu vederea sau orice alte reacții adverse care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau folosi utilaje (vezi pct. 4) în timp ce luați Mektovi. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur că puteți conduce vehicule.

Mektovi conține lactoză.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Mektovi

Ce cantitate trebuie să luați

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Mektovi este de 45 mg (3 comprimate de 15 mg) de două ori pe zi, luate la intervale de aproximativ 12 ore (ceea ce corespunde unei doze zilnice totale de 90 mg). Veți primi tratament și cu un alt medicament, encorafenib.

Dacă manifestați reacții adverse grave (cum sunt probleme ale inimii, ochilor sau pielii), medicul dumneavoastră poate să reducă doza, să întrerupă tratamentul sau să îl oprească definitiv.

Cum să luați Mektovi

Înghițiți comprimatele întregi, cu apă. Mektovi poate fi luat cu alimente sau între mese.

În caz de vărsături

Dacă aveți vărsături în orice moment după ce luați Mektovi, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea doză la ora programată.

Dacă luați mai mult Mektovi decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Dacă este posibil, prezentați-le acest prospect și ambalajul medicamentului.

Dacă uitați să luați Mektovi

Dacă omiteți o doză de Mektovi, luați-o imediat ce vă amintiți. Dacă, însă, întârziați cu mai mult de 6 ore la luarea unei doze, omiteți doza respectivă și luați doza următoare la ora normală. Apoi, continuați să luați comprimatele la orele normale.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Mektovi

Este important să luați Mektovi pe durata de timp prescrisă de medicul dumneavoastră. Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Mektovi poate cauza reacții adverse grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave, indiferent dacă este vorba despre prima apariție sau înrăutățirea acestora (vezi și pct. 2):

Probleme ale inimii: Mektovi poate afecta modul în care funcționează inima dumneavoastră (prin reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng); semnele și simptomele acestui lucru pot include:

- senzație de amețală, oboseală sau senzație de leșin
- dificultăți de respirație
- bătaii puternice, rapide sau neregulate ale inimii
- umflarea picioarelor

Tensiune arterială mare: Mektovi poate crește tensiunea arterială. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dureri de cap severe, senzație de amețală sau de leșin sau dacă tensiunea dumneavoastră arterială, măsurată acasă cu un tensiometru, este mult mai mare decât de obicei.

Cheaguri de sânge: Mektovi poate cauza formarea de cheaguri de sânge (tromboembolie venoasă, inclusiv embolie pulmonară); semnele și simptomele pot include:

- dureri la nivelul pieptului,
- senzație bruscă de lipsă de aer sau dificultăți de respirație,
- dureri ale picioarelor, însoțite sau nu de umflarea acestora,
- umflare a brațelor și picioarelor,
- un braț sau picior care devine rece și palid.

Probleme cu ochii: Mektovi poate cauza scurgeri de lichid sub retina ochiului, care conduc la dezlipirea diferitelor straturi ale ochiului (dezlipirea stratului pigmentar retinian), ceea ce poate duce la:

- vedere neclară, pierdere a vederii sau alte modificări ale vederii (precum apariția unor puncte colorate în câmpul vizual),
- halouri (apariția unor contururi neclare în jurul obiectelor),
- durere, umflare sau înroșire a ochilor.

Probleme musculare: Mektovi poate provoca distrugerea mușchilor (rabdmioliză), care poate afecta rinichii și poate cauza deces; semnele și simptomele pot include:

- dureri, crampe, rigiditate sau spasme musculare,
- urină de culoare întunecată.

Probleme de sângerare: Mektovi poate cauza probleme grave de sângerare. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați orice sângerări neobișnuite sau semne de sângerare, inclusiv:

- dureri de cap, amețală sau senzație de slăbiciune,
- tuse cu sânge sau cheaguri de sânge,

- vărsături cu sânge sau care arată ca zațul de cafea,
- scaun roșu sau negru, care arată ca smoala,
- sânge în urină,
- dureri de stomac (abdominale),
- sângerări vaginale neobișnuite.

Alte tipuri de cancer de piele: Atunci când Mektovi este luat împreună cu encorafenib, pacientul poate dezvolta alte tipuri de cancer al pielii, cum este carcinomul cu celule scuamoase cutanate. În mod normal, aceste tipuri de cancer al pielii (vezi și pct. 2) sunt restrânse la o zonă redusă și pot fi îndepărtate chirurgical, iar tratamentul cu Mektovi (și encorafenib) poate continua fără întrerupere.

Sindrom de liză tumorală: Mektovi poate determina o degradare rapidă a celulelor canceroase, fapt care se poate dovedi letal pentru unii oameni. Simptomele pot include greață, dificultăți de respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, crize convulsive, aspect tulbure al urinei, scădere a volumului de urină eliminat și oboseală.

Alte reacții adverse atunci când Mektovi și encorafenib sunt luate împreună

În afara reacțiilor adverse grave menționate mai sus, persoanele care iau Mektovi împreună cu encorafenib pot avea și reacțiile adverse următoare.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- număr redus de globule roșii sanguine (anemie),
- probleme cu nervii, care produc durere, pierdere a senzațiilor sau furnicături ale mâinilor și picioarelor,
- durere de cap,
- amețală,
- sângerări în diverse părți ale corpului,
- probleme de vedere (tulburări vizuale),
- dureri de stomac,
- diaree,
- vărsături,
- greață,
- constipație,
- mâncărimi,
- piele uscată,
- cădere sau subțiere a părului (alopecie),
- diferite tipuri de erupții trecătoare pe piele,
- îngroșare a straturilor exterioare ale pielii,
- durere a articulațiilor (artralgie),
- dureri, slăbiciune sau spasme musculare,
- dureri de spate,
- dureri ale extremităților,
- febră,
- umflare a mâinilor sau picioarelor (edem periferic), umflături localizate,
- oboseală,
- rezultate anormale ale analizelor de sânge ale funcției ficatului,
- rezultate anormale ale analizelor de sânge asociate creatinkinazei sanguine, ceea ce indică deteriorarea inimii și mușchilor.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- unele tipuri de tumori ale pielii, cum sunt papiloame pe piele și carcinom cu celule bazale,
- reacții alergice care pot include umflarea feței și dificultăți de respirație,
- schimbare a gustului alimentelor,
- inflamare a ochilor (uveită),
- inflamare a colonului (colită),
- înroșire, crăpare sau fisurare a pielii,

- inflamarea stratului adipos de sub piele; printre simptome se numără apariția de noduli cu sensibilitate dureroasă pe piele,
- erupții trecătoare pe piele cu zone plate, decolorate sau umflături cum sunt cele de acnee (dermatită acneiformă),
- înroșire, excorieere a pielii sau apariția de bășici pe mâini și picioare (eritrodisestezie palmo-plantară sau sindromul mână-picior),
- insuficiență renală,
- rezultate anormale ale analizelor funcției rinichilor (creșterea valorilor creatininei),
- rezultate anormale ale analizelor de sânge ale funcției ficatului (fosfataza alcalină din sânge),
- rezultate anormale ale analizelor de sânge ale funcției pancreasului (amilază, lipază),
- sensibilitate crescută a pielii la lumina soarelui.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- slăbiciune și paralizie a mușchilor faciali,
- inflamare a pancreasului (pancreatită), care cauzează dureri abdominale severe.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Mektovi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Mektovi

- Substanța activă este binimetinib. Fiecare comprimat filmat conține binimetinib 15 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: lactoză monohidrat, celuloză microcristalină (E460i), dioxid de siliciu anhidru coloidal (E551), croscarmeloză sodică (E468) și stearat de magneziu (E470b). Vezi și pct. 2, „Mektovi conține lactoză”.
 - Filmul comprimatului: alcool polivinilic (E1203), macrogol 3350 (E1521), dioxid de titan (E171), talc (E533b), oxid galben de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).

Cum arată Mektovi și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Mektovi sunt comprimate filmate ovale biconvexe, fără linie mediană, de culoare galben-galben închis, având gravate litera „A” pe o parte a comprimatului și numărul „15” pe cealaltă parte.

Mektovi este disponibil în cutii cu 84 de comprimate (7 blistere a câte 12 comprimate) sau 168 de comprimate (14 blistere a câte 12 comprimate).

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de cutii.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

Franța

Fabricantul

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Franța

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru binimetinib, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Ținând cont de datele disponibile cu privire la sindromul de liză tumorală, obținute din cazurile studiului clinic și din raportări spontane, inclusiv, în 3 cazuri, o relație temporală strânsă, și ținând cont de un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între binimetinib și sindromul de liză tumorală este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre produs corespunzătoare medicamentelor care conțin binimetinib trebuie modificate în mod corespunzător.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru binimetinib, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin binimetinib este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.