

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mektovi 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg binimetinib.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 133,5 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Κίτρινα προς σκούρα κίτρινα, μη διχοτομούμενα, αμφίκυρτα, ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, μήκους περίπου 12 mm και πλάτους 5 mm, με χαραγμένο το λογότυπο "A" στη μία πλευρά του δισκίου και το "15" στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα που φέρει μετάλλαξη BRAF V600 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται υπό την ευθύνη ιατρού έμπειρου στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση binimetinib είναι 45 mg (τρία δισκία των 15 mg) δύο φορές ημερησίως, που αντιστοιχούν σε συνολική ημερήσια δόση 90 mg με μεσοδιάστημα κατά προσέγγιση 12 ωρών.

Τροποποίηση της δόσης

Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτεί μείωση της δόσης, προσωρινή διακοπή ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παρακάτω, Πίνακας 1 και Πίνακας 2).

Για ασθενείς που λαμβάνουν 45 mg binimetinib δύο φορές ημερησίως, η συνιστώμενη μειωμένη δόση του binimetinib είναι 30 mg δύο φορές ημερησίως. Δεν συνιστάται μείωση της δόσης κάτω από 30 mg δύο φορές ημερησίως. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί εάν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να ανεχθεί τη δόση των 30 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως.

Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε μείωση της δόσης αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά, μπορεί να εξετασθεί το ενδεχόμενο εκ νέου κλιμάκωσης της δόσης σε 45 mg δύο φορές ημερησίως. Η εκ νέου κλιμάκωση της δόσης σε 45 mg δύο φορές ημερησίως δεν συνιστάται εάν η μείωση της δόσης οφείλεται σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVD) ή σε οποιαδήποτε τοξικότητα Βαθμού 4.

Οι συστάσεις τροποποίησης δόσης σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάζονται παρακάτω και στους Πίνακες 1 και 2.

Εάν εμφανιστούν-σχετιζόμενες με τη θεραπεία τοξικότητες όταν το binimetinib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με encorafenib, τότε πρέπει ταυτόχρονα και για τις δύο θεραπείες να μειωθεί η δόση, να διακοπεί η χορήγηση προσωρινά ή να διακοπεί η χορήγηση οριστικά. Οι εξαιρέσεις κατά τις οποίες απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης μόνο για το encorafenib (ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες κυρίως με το encorafenib) είναι: σύνδρομο παλαμο πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES), ραγοειδίτιδα περιλαμβανομένων ιρίτιδας και ιριδοκυκλίτιδας και παράταση του QTc.

Εάν εμφανιστεί μία από αυτές τις τοξικότητες, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του encorafenib για οδηγίες σχετικά με την τροποποίηση της δόσης του encorafenib.

Εάν η χορήγηση του binimetinib διακοπεί προσωρινά, η δόση του encorafenib πρέπει να μειωθεί σε 300 mg άπαξ ημερησίως κατά τη διάρκεια της προσωρινής διακοπής της δόσης του binimetinib (βλ. Πίνακες 1 και 2), καθώς το encorafenib δεν είναι καλά ανεκτό στη δόση των 450 mg ως μονοθεραπεία. Εάν η χορήγηση του binimetinib διακοπεί οριστικά, το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Εάν η χορήγηση του encorafenib διακοπεί προσωρινά (βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του encorafenib), το binimetinib πρέπει να μειωθεί προσωρινά. Εάν η χορήγηση του encorafenib διακοπεί οριστικά, τότε το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Για πληροφορίες σχετικές με τη δοσολογία και τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του encorafenib, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του encorafenib.

Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για το binimetinib (χορηγούμενο σε συνδυασμό με encorafenib) για επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες

Βαρύτητα ανεπιθύμητης ενέργειας^a	Binimetinib
<i>Δερματικές αντιδράσεις</i>	
<ul style="list-style-type: none">Βαθμού 2	Η δόση του binimetinib πρέπει να διατηρηθεί. Εάν το εξάνθημα επιδεινωθεί ή δεν βελτιωθεί εντός 2 εβδομάδων θεραπείας, το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά έως ότου βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1 και κατόπιν να επαναχορηγηθεί στην ίδια δόση εάν πρόκειται για πρωτοεμφανιζόμενο συμβάν ή να επαναχορηγηθεί σε μειωμένη δόση εάν πρόκειται για επανεμφανιζόμενο συμβάν Βαθμού 2.
<ul style="list-style-type: none">Βαθμού 3	Το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά έως ότου βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1 και να επαναχορηγηθεί στην ίδια δόση εάν πρόκειται για πρωτοεμφανιζόμενο συμβάν ή να επαναχορηγηθεί σε μειωμένη δόση εάν πρόκειται για επανεμφανιζόμενο συμβάν Βαθμού 3.
<ul style="list-style-type: none">Βαθμού 4	Το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Βαρύτητα ανεπιθύμητης ενέργειας^a	Binimetinib
<i>Οφθαλμικά συμβάντα</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Συμπτωματικές αποκολλήσεις του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED) (Βαθμού 2 ή 3) 	<p>Το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά για διάστημα έως 2 εβδομάδων και να επαναληφθεί ο οφθαλμολογικός έλεγχος περιλαμβανομένης της εξέτασης οπτικής οξύτητας</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εάν βελτιωθούν σε Βαθμού 0 ή 1, το binimetinib πρέπει να επαναχορηγηθεί στην ίδια δόση. • Εάν βελτιωθούν σε Βαθμού 2, το binimetinib πρέπει να επαναχορηγηθεί σε χαμηλότερη δόση • Εάν δεν βελτιωθούν σε Βαθμού 2, το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.
<ul style="list-style-type: none"> • Συμπτωματικές RPED (Βαθμού 4) σχετιζόμενες με μειωμένη οπτική οξύτητα (Βαθμού 4) 	Το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.
<ul style="list-style-type: none"> • Απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας (RVO) 	Το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.
<i>Καρδιακά συμβάντα</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Βαθμού 2 μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) ή ασυμπτωματική, απόλυτη μείωση του LVEF πάνω από 10 % από την αρχική τιμή που είναι κάτω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) 	<p>Το LVEF πρέπει να αξιολογείται ανά 2 εβδομάδες.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εάν είναι ασυμπτωματική: Το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά για διάστημα έως 4 εβδομάδων. Το binimetinib πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένη δόση επί παρουσίας όλων των παρακάτω εντός 4 εβδομάδων: <ul style="list-style-type: none"> ο Το LVEF είναι στο ή πάνω από το κατώτερο φυσιολογικό όριο (LLN) ο Απόλυτη μείωση από την αρχική τιμή 10 % ή μικρότερη. • Εάν η τιμή του LVEF δεν αποκατασταθεί εντός 4 εβδομάδων, το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.
<ul style="list-style-type: none"> • Βαθμού 3 ή 4 μείωση του LVEF ή συμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVD) 	<p>Το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά. Το LVEF πρέπει να αξιολογείται ανά 2 εβδομάδες μέχρι να αποκατασταθεί.</p>
<i>Ραβδομύλωση/Αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης (CK)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Βαθμού 3 (CK > 5 – 10x του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN)) ασυμπτωματική 	Η δόση του binimetinib πρέπει να διατηρηθεί και πρέπει να διασφαλίζεται ότι ο ασθενής είναι επαρκώς ενυδατωμένος.
<ul style="list-style-type: none"> • Βαθμού 4 (CK > 10x ULN) ασυμπτωματική 	Το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι να βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1. Πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής ενυδάτωση του ασθενή.
<ul style="list-style-type: none"> • Βαθμού 3 ή βαθμού 4 (CK > 5x ULN) με μυϊκά συμπτώματα ή νεφρική δυσλειτουργία 	<p>Το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι να βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εάν υποχωρήσει εντός 4 εβδομάδων, το binimetinib πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένη δόση, ή • το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Βαρύτητα ανεπιθύμητης ενέργειας^α	Binimetinib
<i>Φλεβική θρομβοεμβολή (VTE)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Ανεπίπλεκτη εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (DVT) ή πνευμονική εμβολή (PE) ≤ Βαθμού 3 	<p>Το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά.</p> <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1, το binimetinib πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένη δόση, ή Εάν δεν βελτιωθεί, το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.
<ul style="list-style-type: none"> Βαθμού 4 PE 	Το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.
<i>Παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Βαθμού 2 ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) > 3x – ≤ 5x του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN)) 	<p>Η δόση του binimetinib πρέπει να διατηρηθεί.</p> <ul style="list-style-type: none"> Εάν δεν βελτιωθεί εντός 2 εβδομάδων, το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι να βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1 ή στα αρχικά επίπεδα και κατόπιν να επαναχορηγηθεί στην ίδια δόση.
<ul style="list-style-type: none"> Πρώτη εμφάνιση Βαθμού 3 (AST ή ALT > 5x ULN και χολερυθρίνη αίματος > 2x ULN) 	<p>Το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά για διάστημα έως 4 εβδομάδων</p> <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1 ή στα αρχικά επίπεδα, το binimetinib πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένη δόση, ή Εάν δεν βελτιωθεί, το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.
<ul style="list-style-type: none"> Πρώτη εμφάνιση Βαθμού 4 (AST ή ALT > 20 ULN) 	<p>Το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά για διάστημα έως 4 εβδομάδων.</p> <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1 ή στα αρχικά επίπεδα, το binimetinib πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένο δοσολογικό επίπεδο, ή Εάν δεν βελτιωθεί, το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά. <p>Η, το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Επανεμφάνιση Βαθμού 3 (AST ή ALT > 5x ULN και χολερυθρίνη αίματος > 2x ULN) 	Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> Επανεμφάνιση συμβάντος Βαθμού 4 (AST ή ALT > 20 ULN) 	Το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.
<i>Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/πνευμονίτιδα</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Βαθμού 2 	<p>Το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά για διάστημα έως 4 εβδομάδων.</p> <ul style="list-style-type: none"> Εάν βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1, το binimetinib πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένη δόση, ή Εάν δεν υποχωρήσει εντός 4 εβδομάδων, το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.
<ul style="list-style-type: none"> Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 	Το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.

^α Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI CTCAE) έκδοση 4.03

Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για το binimetinib (χορηγούμενο σε συνδυασμό με encorafenib) για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Βαρύτητα ανεπιθύμητης ενέργειας	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> • Επανεμφανιζόμενες ή μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2 • Πρωτοεμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 	<p>Το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά για διάστημα έως 4 εβδομάδων.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εάν βελτιωθούν σε Βαθμού 0 ή 1 ή στα αρχικά επίπεδα, το binimetinib πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένη δόση, ή • Εάν δεν βελτιωθούν, το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.
<ul style="list-style-type: none"> • Πρωτοεμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 4 	<p>Το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά για διάστημα έως 4 εβδομάδων.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εάν βελτιωθούν σε Βαθμού 0 ή 1 ή στα αρχικά επίπεδα, το binimetinib πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένο δοσολογικό επίπεδο, ή • Εάν δεν βελτιωθούν, το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά. <p>Ή, το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Επανεμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 	<ul style="list-style-type: none"> • Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> • Επανεμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Διάρκεια της θεραπείας

Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί έως ότου ο ασθενής δεν αποκομίζει πλέον όφελος ή έως την ανάπτυξη μη αποδεκτής τοξικότητας.

Παραλειπόμενες δόσεις

Εάν παραλειφθεί μία δόση του binimetinib, δεν πρέπει να ληφθεί εάν απομένουν λιγότερες από 6 ώρες έως την επόμενη δόση.

Έμετος

Σε περίπτωση εμέτου μετά τη χορήγηση του binimetinib, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει εκ νέου τη δόση και πρέπει να λάβει την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A).

Δεδομένου ότι το encorafenib δεν συνιστάται για ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh B) ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C), η χορήγηση του binimetinib σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του encorafenib).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του binimetinib δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Mektovi προορίζεται για χρήση από του στόματος.

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το binimetinib προορίζεται για χορήγηση σε συνδυασμό με το encorafenib. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις που σχετίζονται με τη θεραπεία με encorafenib, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ του encorafenib.

Έλεγχος μεταλλάξεων του γονιδίου BRAF

Πριν από τη λήψη του binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib, οι ασθενείς πρέπει να φέρουν μετάλλαξη BRAF V600 επιβεβαιωμένη με επικυρωμένη εξέταση. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib έχουν τεκμηριωθεί μόνο σε ασθενείς με όγκους που εκφράζουν τις μεταλλάξεις BRAF V600E και V600K. Το binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κακήθες μελάνωμα που φέρει φυσικού τύπου BRAF.

Binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib σε ασθενείς με εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με αναστολέα του BRAF

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση του συνδυασμού binimetinib με encorafenib, σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου υπό προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του BRAF, χορηγούμενου για μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού θα ήταν μειωμένη σε αυτούς τους ασθενείς.

Binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τον συνδυασμό binimetinib και encorafenib από ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600, που έχει εγκεφαλικές μεταστάσεις (βλ. παράγραφο 5.1).

Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVD)

LVD, οριζόμενη ως συμπτωματικές ή ασυμπτωματικές μειώσεις του κλάσματος εξώθησης μπορεί να εμφανισθεί κατά τη χορήγηση του binimetinib.

Συνιστάται αξιολόγηση του LVEF με υπερηχοκαρδιογράφημα ή ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (MUGA) πριν από την έναρξη της θεραπείας με binimetinib, 1 μήνα μετά την έναρξη, και κατόπιν σε διαστήματα περίπου 3 μηνών ή συχνότερα, όταν ενδείκνυται κλινικά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η εμφάνιση μειωμένου LVEF μπορεί να αντιμετωπισθεί με προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ασφάλεια του binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με αρχική τιμή LVEF είτε κάτω του 50 % ή κάτω από το οριζόμενο θεσμικά κατώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς, το binimetinib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και για οποιαδήποτε συμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, LVEF Βαθμού 3-4 , ή απόλυτη μείωση του LVEF από την αρχική τιμή ≥ 10 %, το

binimetinib πρέπει να διακόπτεται οριστικά και το LVEF πρέπει να αξιολογείται ανά 2 εβδομάδες έως την ανάκαμψη.

Αιμορραγία

Αιμορραγικά επεισόδια, περιλαμβανομένων επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας, μπορεί να εμφανισθούν κατά τη χορήγηση του binimetinib (βλ. παράγραφο 4.8). Ο αιμορραγικός κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η εκδήλωση αιμορραγικών επεισοδίων Βαθμού ≥ 3 πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2) και όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οφθαλμικές τοξικότητες

Οφθαλμικές τοξικότητες περιλαμβανομένων RPED και RVO μπορεί να εμφανισθούν κατά τη χορήγηση binimetinib.

Ραγοειδίτιδα, περιλαμβανομένων ιριδοκυκλίτιδας και ιρίτιδας, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib (βλ. παράγραφο 4.8).

Το binimetinib δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό RVO. Η ασφάλεια του binimetinib δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση RVO όπως μη ελεγχόμενο γλαύκωμα, οφθαλμική υπέρταση, μη ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης ή ιστορικό συνδρόμων υπεργλοιότητας ή υπερπηκτικότητας. Ως εκ τούτου, το binimetinib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε επίσκεψη για συμπτώματα νεοεμφανιζόμενων ή επιδεινούμενων οπτικών διαταραχών. Εάν εντοπισθούν συμπτώματα νεοεμφανιζόμενων ή επιδεινούμενων διαταραχών της όρασης περιλαμβανομένων μειωμένης κεντρικής όρασης, θαμπής όρασης, ή απώλειας της όρασης, συνιστάται άμεση οφθαλμολογική εξέταση.

Η εμφάνιση συμπτωματικής RPED μπορεί να αντιμετωπισθεί με προσωρινή διακοπή της θεραπείας, μείωση της δόσης ή με οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Το binimetinib πρέπει να διακόπτεται οριστικά με την εμφάνιση RVO (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής αναπτύξει ραγοειδίτιδα, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του encorafenib για οδηγίες.

Αυξημένα επίπεδα CK και ραβδομύωση

Ασυμπτωματικές αυξήσεις των επιπέδων CK έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με binimetinib (βλ. παράγραφο 4.8), και όχι συχνά έχει αναφερθεί ραβδομύωση. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με νευρομυϊκές παθήσεις που σχετίζονται με αύξηση της CK και ραβδομύωση.

Τα επίπεδα της CK και της κρεατινίνης πρέπει να παρακολουθούνται σε μηνιαία βάση κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί να διατηρεί επαρκή πρόσληψη υγρών κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, τον βαθμό αύξησης της CK ή τον βαθμό αύξησης της κρεατινίνης, μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης, προσωρινή διακοπή της δόσης ή οριστική διακοπή του binimetinib (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Υπέρταση

Υπέρταση, ή επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρτασης, μπορεί να εμφανισθεί με τη χρήση του binimetinib. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να μετράται κατά την έναρξη και να παρακολουθείται κατά τη

διάρκεια της θεραπείας, με έλεγχο της υπέρτασης μέσω καθιερωμένης θεραπείας κατά περίπτωση. Σε περίπτωση βαριάς υπέρτασης, συνιστάται προσωρινή διακοπή του binimetinib έως ότου επιτευχθεί έλεγχος της υπέρτασης (βλ. Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2).

Φλεβική θρομβοεμβολή (VTE)

VTE μπορεί να εμφανισθεί κατά τη χορήγηση binimetinib (βλ. παράγραφο 4.8). Το binimetinib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης VTE ή έχουν ιστορικό VTE.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής αναπτύξει VTE ή πνευμονική εμβολή, πρέπει να αντιμετωπισθεί με προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης, ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Πνευμονίτιδα/Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)

Πνευμονίτιδα/ILD μπορεί να εμφανισθεί με το binimetinib. Η θεραπεία με binimetinib πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς με υποψία πνευμονίτιδας ή ILD, περιλαμβανομένων των ασθενών με νεοεμφανιζόμενα ή εξελισσόμενα συμπτώματα ή ευρήματα όπως βήχας, δύσπνοια, υποξία, δικτυωτές σκιάσεις ή πνευμονικά διηθήματα (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2). Το binimetinib πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με πνευμονίτιδα ή ILD σχετιζόμενη με τη θεραπεία.

Νέες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Νέες πρωτοπαθείς κακοήθειες, δερματικές και μη δερματικές, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς του BRAF και μπορεί να εμφανισθούν όταν το binimetinib χορηγείται σε συνδυασμό με encorafenib (βλ. παράγραφο 4.8).

Δερματικές κακοήθειες

Δερματικές κακοήθειες, όπως καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο (cuSCC) περιλαμβανομένου του κερατοακανθώματος, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με binimetinib χορηγούμενο σε συνδυασμό με encorafenib.

Δερματολογικές αξιολογήσεις πρέπει να διεξάγονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib, κάθε 2 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά τη διακοπή του συνδυασμού. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να αντιμετωπίζονται με εκτομή και παθολογοανατομική αξιολόγηση της δερματικής βλάβης. Στους ασθενείς πρέπει να δίδεται η οδηγία να ενημερώνουν αμέσως τους γιατρούς τους εάν αναπτυχθούν νέες δερματικές βλάβες. Η θεραπεία με binimetinib και encorafenib πρέπει να συνεχιστεί χωρίς τροποποιήσεις της δόσης.

Μη δερματικές κακοήθειες

Με βάση τον μηχανισμό δράσης του, το encorafenib μπορεί να προάγει την εμφάνιση κακοηθειών που σχετίζονται με ενεργοποίηση του RAS μέσω μετάλλαξης ή άλλων μηχανισμών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib πρέπει να υποβληθούν σε εξέταση κεφαλής και τραχήλου, αξονική τομογραφία (CT) θώρακος/κοιλίας, εξέταση πρωκτού και πύελου (για τις γυναίκες) και γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη, κατά τη διάρκεια και κατά τη λήξη της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του binimetinib και του encorafenib σε ασθενείς που αναπτύσσουν θετικές στη μετάλλαξη RAS μη δερματικές κακοήθειες. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι πρέπει να εξετασθούν προσεκτικά προτού χορηγηθεί το binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib σε ασθενείς με προγενέστερο ή συνυπάρχοντα καρκίνο σχετιζόμενο με μετάλλαξη στο γονίδιο RAS.

Παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες

Παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες περιλαμβανομένων των αυξήσεων AST και ALT μπορεί να παρατηρηθούν με το binimetinib (βλ. παράγραφο 4.8). Οι τιμές των ηπατικών δοκιμασιών πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με binimetinib και encorafenib και τουλάχιστον σε μηνιαία βάση κατά τους 6 πρώτους μήνες της θεραπείας, και στη συνέχεια όταν ενδείκνυται κλινικά. Οι παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης, ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Ο μεταβολισμός στο ήπαρ κυρίως μέσω γλυκουρονιδίωσης είναι η κύρια οδός αποβολής του binimetinib (βλ. παράγραφο 5.2). Δεδομένου ότι το encorafenib δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια (Child Pugh B) και βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C), η χορήγηση του binimetinib δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Δυσανεξία στη λακτόζη

Το Mektovi περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο binimetinib

Το binimetinib μεταβολίζεται κυρίως μέσω διαμεσολαβούμενης από το UGT1A1 γλυκουρονιδίωσης. Η έκταση των διαμεσολαβούμενων από το UGT1A1 φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντική (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, καθώς δεν έχει αξιολογηθεί σε επίσημη κλινική μελέτη, οι επαγωγείς UGT1A1 (όπως η ριφαμπικίνη και η φαινοβαρβιτάλη) και οι αναστολείς (όπως ινδιναβίρη, αταζαναβίρη, σοραφενίμπη) πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή.

Παρότι το encorafenib είναι ένας σχετικά ισχυρός αναστρέψιμος αναστολέας του UGT1A1, δεν έχουν παρατηρηθεί κλινικά διαφορές στην έκθεση του binimetinib κατά τη συγχωρήγηση του binimetinib με encorafenib (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι επαγωγείς των ενζύμων CYP1A2 (όπως η καρβαμαζεπίνη και η ριφαμπικίνη) και οι επαγωγείς της διαμεσολαβούμενης από την P-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp) μεταφοράς (όπως το βότανο Saint John's ή η φαινυτοΐνη) μπορεί να μειώσουν την έκθεση στο binimetinib, με ενδεχόμενη συνέπεια τη μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Επιδράσεις του binimetinib σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το binimetinib είναι δυνητικός επαγωγέας του ενζύμου CYP1A2 και η χρήση του με άλλα ευαίσθητα υποστρώματα (όπως η ντουλοξετίνη ή η θεοφυλλίνη) πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Το binimetinib είναι ασθενής επαγωγέας του ενζύμου OAT3 και η χρήση του με ευαίσθητα υποστρώματα (όπως η πραβαστατίνη ή η σιπροφλοξασίνη) πρέπει να γίνεται με προσοχή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ικανότητας/Αντισύλληψη στις γυναίκες

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με binimetinib και για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του binimetinib σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το binimetinib δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ικανότητας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Εάν το binimetinib χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ή εάν η ασθενής καταστεί έγκυος ενόσω λαμβάνει binimetinib, η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το binimetinib ή ο μεταβολίτης του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Mektovi, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση του binimetinib στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το binimetinib έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Διαταραχές της όρασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν binimetinib κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν παρουσιάζουν διαταραχές της όρασης ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά τους για την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του binimetinib (45 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως) σε συνδυασμό με encorafenib (450 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως) αξιολογήθηκε σε 274 ασθενείς με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600, με βάση δύο μελέτες Φάσης II (CMEK162X2110 και CLGX818X2109) και μία μελέτη Φάσης III (CMEK162B2301, Περίοδος 1) (εφεξής αναφερόμενοι ως συγκεντρωτικός πληθυσμός Combo 450). Στη συνιστώμενη δόση (n = 274) σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό μελάνωμα, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 25\%$) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με binimetinib χορηγούμενο με encorafenib ήταν κόπωση, ναυτία, διάρροια, έμετος, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, κοιλιακό άλγος, αρθραλγία, αυξημένα επίπεδα CK στο αίμα και μυαλγία.

Η ασφάλεια του encorafenib (300 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως) σε συνδυασμό με το binimetinib (45 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως) αξιολογήθηκε σε 257 ασθενείς με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 (εφεξής αναφερόμενοι ως συγκεντρωτικός πληθυσμός Combo 300), με βάση τη μελέτη Φάσης III (CMEK162B2301, Περίοδος 2). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ($>25\%$) που εμφανίστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν encorafenib 300 mg χορηγούμενο με το binimetinib ήταν κόπωση, ναυτία και διάρροια.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος του σώματος κατά MedDRA και την ακόλουθη συνθήκη συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές

($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγοριοποίηση της συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib στη συνιστώμενη δόση (n = 274)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα	Καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο ^α	Συχνή
	Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα*	Συχνή
	Θήλωμα του δέρματος*	Συχνή
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία	Πολύ συχνή
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία ^β	Συχνή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Περιφερική νευροπάθεια*	Πολύ συχνή
	Ζάλη*	Πολύ συχνή
	Κεφαλαλγία*	Πολύ συχνή
	Δυσγευσία	Συχνή
	Πάρεση προσώπου ^γ	Όχι συχνή
Οφθαλμικές διαταραχές	Δυσλειτουργία της όρασης*	Πολύ συχνή
	RPED*	Πολύ συχνή
	Ραγοειδίτιδα*	Συχνή
Καρδιακές διαταραχές	Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ^δ	Συχνή
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγία ^ε	Πολύ συχνή
	Υπέρταση*	Πολύ συχνή
	Φλεβική θρομβοεμβολή ^{στ}	Συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος*	Πολύ συχνή
	Διάρροια*	Πολύ συχνή
	Έμετος*	Πολύ συχνή
	Ναυτία	Πολύ συχνή
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνή
	Κολίτιδα ^ζ	Συχνή
	Παγκρεατίτιδα*	Όχι συχνή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Υπερκεράτωση*	Πολύ συχνή
	Εξάνθημα*	Πολύ συχνή
	Ξηροδερμία*	Πολύ συχνή
	Κνησμός*	Πολύ συχνή
	Αλωπεκία*	Πολύ συχνή
	Φωτοευαισθησία*	Συχνή
	Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή*	Συχνή
	Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES)	Συχνή
	Ερύθημα*	Συχνή
	Υποδερματίτιδα*	Συχνή
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία*	Πολύ συχνή
	Μυϊκές διαταραχές/Μυαλγία ^η	Πολύ συχνή
	Οσφυαλγία	Πολύ συχνή
	Άλγος των άκρων	Πολύ συχνή
	Ραβδομυόλυση	Όχι συχνή

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Νεφρική ανεπάρκεια*	Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία*	Πολύ συχνή
	Περιφερικό οίδημα ^θ	Πολύ συχνή
	Κόπωση*	Πολύ συχνή
Παρακλινικές εξετάσεις	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη	Πολύ συχνή
	Τρανσαμινάσες αυξημένες*	Πολύ συχνή
	γ-Γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη*	Πολύ συχνή
	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη*	Συχνή
	Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Συχνή
	Αμυλάση αυξημένη	Συχνή
	Λιπάση αυξημένη	Συχνή

* σύνθετοι όροι που συμπεριέλαβαν περισσότερους από έναν προτιμώμενους όρους

^α περιλαμβάνει κερατοακάνθωμα, καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο, καρκίνωμα χειλέων από πλακώδες επιθήλιο και καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο

^β περιλαμβάνει αγγειοίδημα, υπερευαισθησία στο φάρμακο, υπερευαισθησία, αγγειίτιδα από υπερευαισθησία και κνίδωση

^γ περιλαμβάνει διαταραχή προσωπικού νεύρου, παράλυση προσώπου, πάρεση προσώπου

^δ περιλαμβάνει δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, κλάσμα εξώθησης μειωμένο, καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης μη φυσιολογικό

^ε περιλαμβάνει αιμορραγία σε διάφορες ανατομικές θέσεις περιλαμβανομένης της εγκεφαλικής αιμορραγίας

^{στ} περιλαμβάνει πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εμβολή, θρομβοφλεβίτιδα, επιπολής θρομβοφλεβίτιδα και θρόμβωση

^ζ περιλαμβάνει κολίτιδα, κολίτιδα ελκώδη, εντεροκολίτιδα και πρωκτίτιδα

^η περιλαμβάνει μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, μυϊκό σπασμό, κάκωση μυός, μυοπάθεια, μυοσίτιδα

^θ περιλαμβάνει κατακράτηση υγρών, περιφερικό οίδημα, εντοπισμένο οίδημα

Όταν το encorafenib χορηγήθηκε σε δόση 300 mg άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με binimetinib 45 mg δύο φορές ημερησίως (Combo 300) στη μελέτη CMEK162B2301-Περίοδος 2, η κατηγορία συχνότητας ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με τον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450 για τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: αναιμία, περιφερική νευροπάθεια, αιμορραγία, υπέρταση, κνησμός (συχνή) και κολίτιδα, αυξημένη αμυλάση και αυξημένη λιπάση (όχι συχνή).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Δερματικές κακοήθειες

Αναφέρθηκε CuSCC όταν το binimetinib χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με το encorafenib (βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ του encorafenib).

Οφθαλμικά συμβάντα

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, RPED αναφέρθηκε σε 29,6 % (81/274) των ασθενών. Η RPED ήταν Βαθμού 1 (ασυμπτωματική) σε 21,2 % (58/274) των ασθενών, Βαθμού 2 σε 6,6 % (18/274) και Βαθμού 3 σε 1,8 % (5/274) των ασθενών. Η πλειονότητα των συμβάντων αναφέρθηκαν ως αμφιβληστροειδοπάθεια, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, υπαμφιβληστροειδική συλλογή υγρού, οίδημα της ωχράς κηλίδας, και χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια και οδήγησαν σε προσωρινές διακοπές ή τροποποιήσεις της δόσης σε 4,7 % (13/274) των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος RPED (όλων των βαθμών) ήταν 1,5 μήνες (εύρος 0,03 έως 17,5 μήνες). Δυσλειτουργία της όρασης, περιλαμβανομένων θαμπής όρασης και μειωμένης οπτικής οξύτητας, παρουσιάστηκαν σε 21,5 % (59/274) των ασθενών. Οι δυσλειτουργίες της όρασης ήταν σε γενικές γραμμές αναστρέψιμες.

Ραγοειδίτιδα αναφέρθηκε επίσης όταν το binimetinib χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με το encorafenib (βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ του encorafenib).

Στη Μελέτη CMEK162B2301-Περίοδος 2, στο σκέλος Combo 300, RPED παρατηρήθηκε σε 12,5% (32/257) των ασθενών με Βαθμού 4 συμβάν σε 0,4% (1/257).

Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVD) αναφέρθηκε σε 8,4 % (23/274) των ασθενών. Βαθμού 3 συμβάντα εμφανίστηκαν σε 1,1 % (3/274) των ασθενών. Η LVD οδήγησε σε οριστική διακοπή 0,4% (1/274) των ασθενών και επέφερε προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης σε 6,6 % (18/274) των ασθενών.

Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση LVD (οποιοδήποτε βαθμού) ήταν 4,4 μήνες (εύρος 0,03 έως 21,3 μήνες) σε ασθενείς που εμφάνισαν LVEF κάτω του 50 %. Η μέση τιμή LVEF μειώθηκε κατά 5,9 % στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450 από μια μέση αρχική τιμή της τάξεως του 63,9 % σε 58,1 %. Η LVD ήταν γενικά αναστρέψιμη μετά από μείωση ή προσωρινή διακοπή της δόσης.

Αιμορραγία

Αιμορραγικά επεισόδια παρατηρήθηκαν σε 17,9 % (49/274) των ασθενών στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450. Η πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων ήταν Βαθμού 1 ή 2 (14,6 %) και 3,3 % ήταν συμβάντα Βαθμού 3 ή 4. Σε μικρό αριθμό ασθενών απαιτήθηκαν προσωρινές διακοπές ή μειώσεις της δόσης (0,7 % ή 2/274). Τα αιμορραγικά επεισόδια οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας σε 1,1 % (3/274) των ασθενών. Τα συχνότερα αιμορραγικά επεισόδια ήταν αιματοουρία σε 3,3 % (9/274) των ασθενών, αιμορραγία του ορθού σε 2,9 % (8/274) και αιματοχесία σε 2,9 % (8/274) των ασθενών. Θανατηφόρος αιμορραγία από γαστρικό έλκος με πολυοργανική ανεπάρκεια ως ταυτόχρονη αιτία θανάτου την επήλθε σε έναν ασθενή. Εγκεφαλική αιμορραγία εκδηλώθηκε σε 1,5 % (4/274) των ασθενών με θανατηφόρο έκβαση σε 3 ασθενείς. Όλα τα συμβάντα εκδηλώθηκαν επί εδάφους νεοεμφανιζόμενων ή εξελισσόμενων εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Στη Μελέτη CMEK162B2301-Περίοδος 2, στο σκέλος Combo 300, αιμορραγικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε 6,6% (17/257) των ασθενών και ήταν Βαθμού 3-4 σε 1,6% (4/257) των ασθενών.

Υπέρταση

Νεοεμφανιζόμενη αυξημένη αρτηριακή πίεση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρτασης αναφέρθηκε σε 11,7 % (32/274) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Combo 450. Τα συμβάντα υπέρτασης αναφέρθηκαν ως Βαθμού 3 σε 5,5 % (15/274) των ασθενών, περιλαμβανομένης υπερτασικής κρίσης (0,4 % (1/274)). Η υπέρταση οδήγησε σε προσωρινή διακοπή ή προσαρμογή της δόσης 2,9 % των ασθενών. Οι σχετιζόμενες με υπέρταση ανεπιθύμητες ενέργειες απαιτήσαν επιπρόσθετη θεραπεία σε 8,0 % (22/274) των ασθενών.

Φλεβική θρομβοεμβολή

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Combo 450, VTE εμφανίστηκε σε 4,7 % (13/274) των ασθενών, περιλαμβανομένου ποσοστού 2,2 % (6/274) ασθενών που ανέπτυξαν πνευμονική εμβολή. Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, η VTE αναφέρθηκε ως Βαθμού 1 ή 2 σε 3,6 % (10/274) των ασθενών και Βαθμού 3 ή 4 σε 1,1 % (3/274) των ασθενών. Η VTE οδήγησε σε προσωρινές διακοπές ή τροποποιήσεις της δόσης σε 1,1 % (3/274) των ασθενών και επιπρόσθετη θεραπεία σε 4,7 % (13/274) των ασθενών.

Παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα αναφέρθηκε όταν το binimetinib χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με το encorafenib (βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ του encorafenib).

Δερματικές αντιδράσεις

Δερματικές αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν όταν το binimetinib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το encorafenib.

Εξάνθημα

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, εξάνθημα εμφανίστηκε σε 19,7 % (54/274) των ασθενών. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια, ενώ συμβάντα Βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν σε 0,7 % (2/274)

των ασθενών. Το εξάνθημα οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας σε 0,4 % (1/274) των ασθενών και σε προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης σε 1,1 % (3/274) των ασθενών.

Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή

Στους ασθενείς που έλαβαν Combo 450, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή εμφανίστηκε σε 4,4 % (12/274) των ασθενών, ήταν Βαθμού 1 και 2 και κανένα συμβάν δεν προκάλεσε διακοπή της θεραπείας. Αναφέρθηκε τροποποίηση της δόσης σε 0,7 % (2/274) των ασθενών.

Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαιθησίας

PPES μπορεί να εμφανισθεί όταν το binimetinib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το encorafenib. (βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ του encorafenib).

Φωτοευαισθησία

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, παρατηρήθηκε φωτοευαισθησία σε 4,0 % (11/274) των ασθενών. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν Βαθμού 1-2, ενώ Βαθμού 3 αναφέρθηκε σε 0,4 % (1/274) των ασθενών και κανένα συμβάν δεν προκάλεσε οριστική διακοπή. Προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης αναφέρθηκε σε 0,4 % (1/274) των ασθενών.

Πάρεση προσώπου

Αναφέρθηκε Πάρεση προσώπου όταν το binimetinib χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με encorafenib (βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ του encorafenib).

Αυξημένα επίπεδα CK/ραβδομύωση

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, κυρίως ήπια ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων CK στο αίμα αναφέρθηκε σε 27,0 % (74/274) των ασθενών. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 ή 4 ήταν 5,8 % (16/274). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος ήταν 2,7 μήνες (εύρος: 0,5 έως 17,5 μήνες).

Ραβδομύωση αναφέρθηκε σε 0,4 % (1/274) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με encorafenib σε συνδυασμό με binimetinib. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ραβδομύωση παρατηρήθηκε με σύγχρονη συμπτωματική αύξηση Βαθμού 4 της CK.

Νεφρική δυσλειτουργία

Αύξηση της κρεατινίνης αίματος και νεφρική ανεπάρκεια εμφανίστηκαν όταν το binimetinib χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με το encorafenib (βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ του encorafenib).

Παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες

Η συχνότητα εμφάνισης παθολογικών ηπατικών δοκιμασιών που αναφέρθηκε στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450 αναφέρεται παρακάτω:

- Αυξημένες τρανσαμινάσες: 15,7% (43/274) συνολικά – Βαθμού 3-4: 5,5% (15/274)
- Αυξημένη GGT: 14,6% (40/274) συνολικά – Βαθμού 3-4: 8,4% (23/274)

Στο σκέλος Combo 300 της Μελέτης CMEK162B2301-Περίοδος 2, η συχνότητα εμφάνισης παθολογικών ηπατικών δοκιμασιών ήταν:

- Αυξημένες τρανσαμινάσες: 13,2% (34/257) συνολικά – Βαθμού 3-4: 5,4% (14/257)
- Αυξημένη GGT: 14,0% (36/257) συνολικά – Βαθμού 3-4: 4,7% (12/257)

Γαστρεντερικές διαταραχές

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, διάρροια παρατηρήθηκε σε 38 % (104/274) των ασθενών και ήταν Βαθμού 3 ή 4 σε 3,3 % (9/274) των ασθενών. Η διάρροια οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης σε 0,4 % των ασθενών και σε προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης σε 4,4 % των ασθενών. Δυσκοιλιότητα εμφανίστηκε σε 24,1 % (66/274) των ασθενών και ήταν Βαθμού 1 ή 2. Κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε σε 27,4 % (75/274) των ασθενών και ήταν Βαθμού 3 σε 2,6 % (7/274) των ασθενών.

Ναυτία εμφανίστηκε σε 41,6 % (114/274) ενώ Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε σε 2,6 % (7/274) των ασθενών. Έμετος εμφανίστηκε σε 28,1 % (77/274) των ασθενών, ενώ Βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε σε 2,2 % (6/274) των ασθενών.

Στο σκέλος Combo 300 της Μελέτης CMEK162B2301-Περίοδος 2, ναυτία παρατηρήθηκε σε 27,2% (70/257) των ασθενών και ήταν Βαθμού 3 σε 1,6% (4/257) των ασθενών. Έμετος εμφανίστηκε σε 15,2% (39/257) των ασθενών, με Βαθμού 3 αναφερόμενο σε 0,4% (1/257) των ασθενών. Διάρροια εμφανίστηκε σε 28,4% (73/257) των ασθενών, με Βαθμού 3 αναφερόμενη σε 1,6% (4/257) των ασθενών.

Οι γαστρεντερικές διαταραχές αντιμετωπίστηκαν συνήθως με καθιερωμένη θεραπεία.

Αναιμία

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, αναιμία αναφέρθηκε σε 19,7 % (54/274) των ασθενών· 4,7 % (13/274) των ασθενών εμφάνισαν συμβάντα Βαθμού 3 ή 4. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω αναιμίας, το 1,5 % (4/274) απαίτησαν προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης.

Στο σκέλος Combo 300 της Μελέτης CMEK162B2301-Περίοδος 2, αναιμία παρατηρήθηκε σε 9,7% (25/257) των ασθενών, με Βαθμού 3-4 αναφερόμενη σε 2,7% (7/257) των ασθενών.

Κεφαλαλγία

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, κεφαλαλγία αναφέρθηκε σε 21,5% (59/274) των ασθενών, περιλαμβανομένου Βαθμού 3 σε 1,5% (4/274) των ασθενών.

Στο σκέλος Combo 300 της Μελέτης CMEK162B2301-Περίοδος 2, κεφαλαλγία αναφέρθηκε σε 12,1% (31/257) των ασθενών και ήταν Βαθμού 3 σε 0,4% (1/257) των ασθενών.

Κόπωση

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, κόπωση εμφανίστηκε σε 43,8% (120/274) των ασθενών, περιλαμβανομένου Βαθμού 3 σε 2,9% (8/274) των ασθενών.

Στο σκέλος Combo 300 της Μελέτης CMEK162B2301-Περίοδος 2, κόπωση παρατηρήθηκε σε 33,5% (86/257) των ασθενών, όπου συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν 1,6% (4/257).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στους ασθενείς που έλαβαν Combo 450 (n = 274), 194 ασθενείς (70,8 %) ήταν < 65 ετών, 65 ασθενείς (23,7 %) ήταν 65 -74 ετών και 15 ασθενείς (5,5 %) ήταν ηλικίας > 75 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών (≥ 65) και ασθενών νεότερης ηλικίας. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητα συμβάντα και σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν παρεμφερές στους ασθενείς ηλικίας <65 ετών και σε εκείνους που είχαν ηλικία ≥ 65 ετών. Τα συχνότερα ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν με υψηλότερη συχνότητα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας < 65 ετών περιλάμβαναν διάρροια, κνησμό, αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση. Στη μικρή ομάδα των ασθενών ηλικίας ≥ 75 ετών (n=15), οι ασθενείς ήταν περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα και ανεπιθύμητα συμβάντα που επέφεραν διακοπή της θεραπείας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη δόση του binimetinib αξιολογούμενου ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες ήταν 80 mg χορηγούμενα από του στόματος δύο φορές ημερησίως και συσχετίστηκε με οφθαλμικές (χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια) και δερματικές τοξικότητες (δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή).

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπισθεί με υποστηρικτική αγωγή με κατάλληλη παρακολούθηση όπως απαιτείται.

Δεδομένου ότι το binimetinib συνδέεται σε υψηλό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση είναι πιθανό να είναι αναποτελεσματική για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με binimetinib.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE41

Μηχανισμός δράσης

Το binimetinib είναι ένας μη ανταγωνιστικός του ATP, αναστρέψιμος αναστολέας της δράσης των μεσολαβούμενων από μιτογόνα, ενεργοποιούμενων από εξωκυττάρια σήματα κινασών 1 (MEK1) και MEK2. Σε ελεύθερο κυττάρων σύστημα, το binimetinib αναστέλλει τις κινάσες MEK1 και MEK2 με ημίσεια μέγιστη ανασταλτική συγκέντρωση (IC₅₀) εύρους 12-46 nM. Οι πρωτεΐνες MEK είναι ανοδικοί ρυθμιστές της σηματοδοτικής οδού της ρυθμιζόμενης από εξωκυττάρια σήματα κινάσης (ERK), που προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Στο μελάνωμα και άλλες μορφές καρκίνου, αυτή η οδός ενεργοποιείται συνήθως από μεταλλαγμένες μορφές του BRAF που ενεργοποιεί την κινάση MEK. Το binimetinib αναστέλλει την ενεργοποίηση της MEK από την κινάση BRAF και αναστέλλει τη δράση της κινάσης MEK. Το binimetinib αναστέλλει την ανάπτυξη κυτταρικών σειρών μελανώματος που φέρουν μετάλλαξη BRAF V600 και καταδεικνύει αντινεοπλασματικές επιδράσεις σε ζωικά μοντέλα μελανώματος που φέρουν μετάλλαξη BRAF V600.

Συνδυασμός με encorafenib

Το binimetinib και το encorafenib (αναστολέας BRAF, βλ. παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ του encorafenib) αναστέλλουν αμφότερα την οδό MAPK, με αποτέλεσμα υψηλότερη αντινεοπλασματική δραστηριότητα.

Επιπροσθέτως, ο συνδυασμός encorafenib και binimetinib παρεμπόδισε την εμφάνιση αντίστασης στη θεραπεία σε ξενομοσχεύματα ανθρώπινου μελανώματος με μετάλλαξη BRAF V600E *in vivo*.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μη Εξαιρέσιμο ή Μεταστατικό Μελάνωμα με Μετάλλαξη BRAF V600

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του binimetinib σε συνδυασμό με encorafenib αξιολογήθηκαν σε μια 2 περιόδων, Φάσης III, τυχαιοποιημένη (1:1:1) ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη V600 E ή K στο γονίδιο BRAF (Μελέτη CMEK162B2301), που ανιχνεύτηκε μέσω ελέγχου του BRAF. Οι ασθενείς είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένο μελάνωμα του δέρματος ή μελάνωμα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας, ωστόσο αποκλείστηκαν εκείνοι με μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα ή των βλεννογόνων. Οι ασθενείς επιτράπηκε να λάβουν προηγούμενη επικουρική

θεραπεία και μία προηγούμενη γραμμή ανοσοθεραπείας για μη εξαιρέσιμη τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Δεν επιτράπη προηγούμενη θεραπεία με BRAF/MEK αναστολείς.

Μελέτη CMEK162B2301, Περίοδος 1

Στην Περίοδο 1, οι ασθενείς της μελέτης τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη binimetinib 45 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως και encorafenib 450 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως (Combo 450, n = 192), encorafenib 300 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως (σκέλος εφεξής αναφερόμενο ως Enco 300, n = 194), ή βεμουραφενίμπη 960 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως (σκέλος εφεξής αναφερόμενο ως Vem, n = 191). Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση το Στάδιο (IIIb, IIIc, IVM1a ή IVM1b, έναντι IVM1c) κατά AJCC (Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο) και την κατάσταση λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG (Συνεργατική Ομάδα Ογκολογίας Ανατολικών Πολιτειών) (0 έναντι 1) και την προηγούμενη ανοσοθεραπεία για μη εξαιρέσιμη ή μεταστατική νόσο (ναι έναντι όχι).

Το πρωτεύον μέτρο έκβασης για την αποτελεσματικότητα ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) στο σκέλος Combo 450 συγκριτικά με τη βεμουραφενίμπη, σύμφωνα με την αξιολόγηση μιας τυφλοποιημένης ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης (BIRC). Η PFS όπως αξιολογήθηκε από τους ερευνητές (αξιολόγηση ερευνητή) συνιστούσε υποστηρικτική ανάλυση. Ένα επιπρόσθετο δευτερεύον τελικό σημείο συμπεριελάμβανε την PFS στο σκέλος Combo 450 συγκριτικά με το σκέλος Enco 300. Άλλες δευτερεύουσες συγκρίσεις αποτελεσματικότητας μεταξύ των σκελών Combo 450 και βεμουραφενίμπης ή Enco 300 συμπεριελάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), τη διάρκεια ανταπόκρισης (DoR) και το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR) με βάση την αξιολόγηση της BIRC και του ερευνητή.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 56 έτη (εύρος 20-89), 58 % ήταν άνδρες, 90 % ήταν Καυκάσιοι, και 72 % των ασθενών είχαν αρχική βαθμολογία στην κλίμακα λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG 0. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο (95 %) και νόσο Σταδίου IVM1c (64 %): το 27 % των ασθενών είχαν αυξημένα αρχικά επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) στον ορό, και το 45% των ασθενών είχαν τουλάχιστον 3 όργανα με διήθηση όγκου κατά την έναρξη και το 3,5 % είχαν εγκεφαλικές μεταστάσεις. 27 ασθενείς (5 %) είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου (αντι-PD1/PDL1 αντισώματα ή ιπιλιμουμάμπη) (8 ασθενείς στο σκέλος Combo 450 (4 %)· 7 ασθενείς στο σκέλος της βεμουραφενίμπης (4 %)· 12 ασθενείς στο σκέλος Enco 300 (6 %) περιλαμβανομένων 22 ασθενών επί εδάφους μεταστάσεων (6 ασθενείς στο σκέλος Combo 450· 5 ασθενείς στο σκέλος της βεμουραφενίμπης· 11 ασθενείς στο σκέλος Enco 300) και 5 ασθενείς σε καθεστώς επικουρικής θεραπείας (2 ασθενείς στο σκέλος Combo 450· 2 ασθενείς στο σκέλος της βεμουραφενίμπης 1 ασθενής στο σκέλος Enco 300).

Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 11,7 μήνες για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Combo 450, 7,1 μήνες για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με encorafenib 300 mg και 6,2 μήνες για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βεμουραφενίμπη. Η διάμεση σχετική ένταση της δόσης (RDI) για το σκέλος Combo 450 ήταν 99,6 % για το binimetinib και 100 % για το encorafenib. Η διάμεση RDI ήταν 86,2 % για το σκέλος Enco 300 και 94,5 % για τη βεμουραφενίμπη.

Η Περίοδος 1 της μελέτης CMEK162B2301 κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Combo 450 συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βεμουραφενίμπη. Ο Πίνακας 4 και το Σχήμα 1 συνοψίζουν τα αποτελέσματα για την PFS και άλλες εκβάσεις αποτελεσματικότητας με βάση την κεντρική αξιολόγηση των δεδομένων από μια τυφλοποιημένη ανεξάρτητη επιτροπή ακτινολόγων.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν συμβατά με την ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση. Μη στρωματοποιημένες αναλύσεις υποομάδων κατέδειξαν σημειακές εκτιμήσεις υπέρ του Combo 450, περιλαμβανομένων της LDH κατά τη έναρξη, της κατάστασης λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG και του σταδίου AJCC.

Πίνακας 4: Μελέτη CMEK162B2301, Περίοδος 1: Αποτελέσματα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου και επιβεβαιωμένης συνολικής ανταπόκρισης (ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση)

	Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Βεμουραφενίμπη n = 191 (Vem)
Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 19 Μαΐου 2016			
PFS (κύρια ανάλυση)			
Αριθμός συμβάντων (προϊούσα νόσος (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Διάμεσος, μήνες (95 % ΔΕ)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
HR ^a (95 % ΔΕ) (έναντι Vem) Τιμή p (στρωματοποιημένος έλεγχος λογαριθμικής κατάταξης) ^b	0,54 (0,41, 0,71) <0,001		
HR ^a (95 % ΔΕ) (έναντι Vem) Ονομαστική τιμή p		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR ^a (95 % ΔΕ) (έναντι Enco 300) Τιμή p (στρωματοποιημένος έλεγχος λογαριθμικής κατάταξης) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Επιβεβαιωμένες συνολικές ανταποκρίσεις			
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, n (%) (95 % ΔΕ)	121 (63,0) (55,8, 69,9)	98 (50,5) (43,3, 57,8)	77 (40,3) (33,3, 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88(45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53(27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95 % ΔΕ)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Διάρκεια Ανταπόκρισης			
Διάμεσος, μήνες (95 % ΔΕ)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)
Επικαιροποιημένη ανάλυση, ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 07 Νοεμβρίου 2017			
PFS			
Αριθμός συμβάντων (προϊούσα νόσος) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Διάμεσος, μήνες (95% ΔΕ)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
HR ^a (95% ΔΕ) (έναντι Vem) Ονομαστική τιμή p	0,51 (0,39, 0,67) <0,001		
HR ^a (95% ΔΕ) (έναντι Vem) Ονομαστική τιμή p		0,68 (0,52, 0,88) 0,0038	
HR ^a (95% ΔΕ) (έναντι Enco 300) Ονομαστική τιμή p	0,77 (0,59, 1,00) 0,0498		

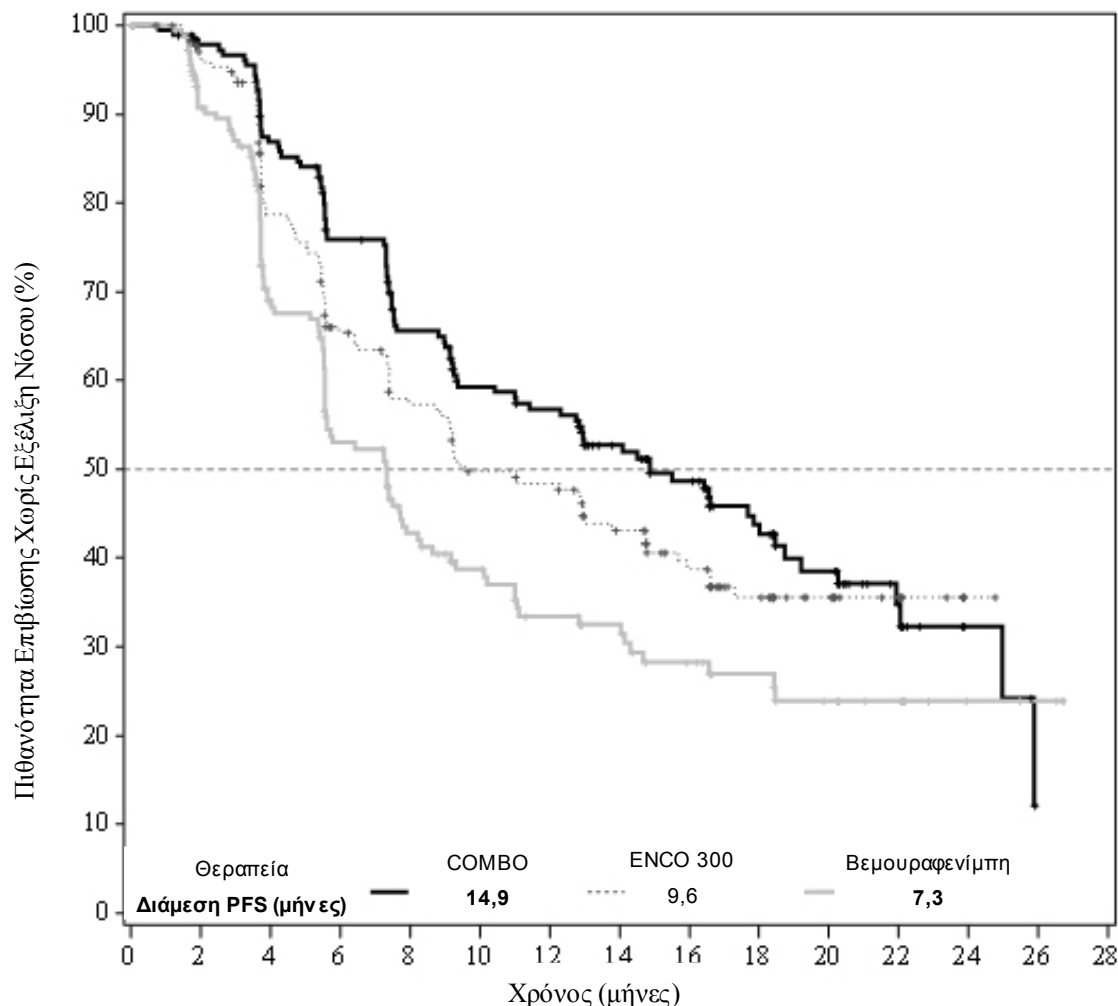
ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης· CR = πλήρης ανταπόκριση· DCR = ποσοστό ελέγχου της νόσου (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD· οι ανταποκρίσεις Non-CR/Non-PD ισχύουν μόνο για ασθενείς χωρίς

βλάβη-στόχο που δεν πέτυχαν CR ή δεν εμφάνισαν PD)· HR = λόγος κινδύνου· NE = δεν μπορεί να εκτιμηθεί· PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου· PR = μερική ανταπόκριση· SD = σταθερή νόσος· Vem = βεμουραφενίμη.

^α Λόγος κινδύνου βασισμένος σε στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox

^β Τιμή p στρωματοποιημένου ελέγχου λογαριθμικής κατάταξης (αμφίπλευρου)

Σχήμα 1: Μελέτη CMEK162B2301, Περίοδος 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 19 Μαΐου 2016)



Ασθενείς σε κίνδυνο

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

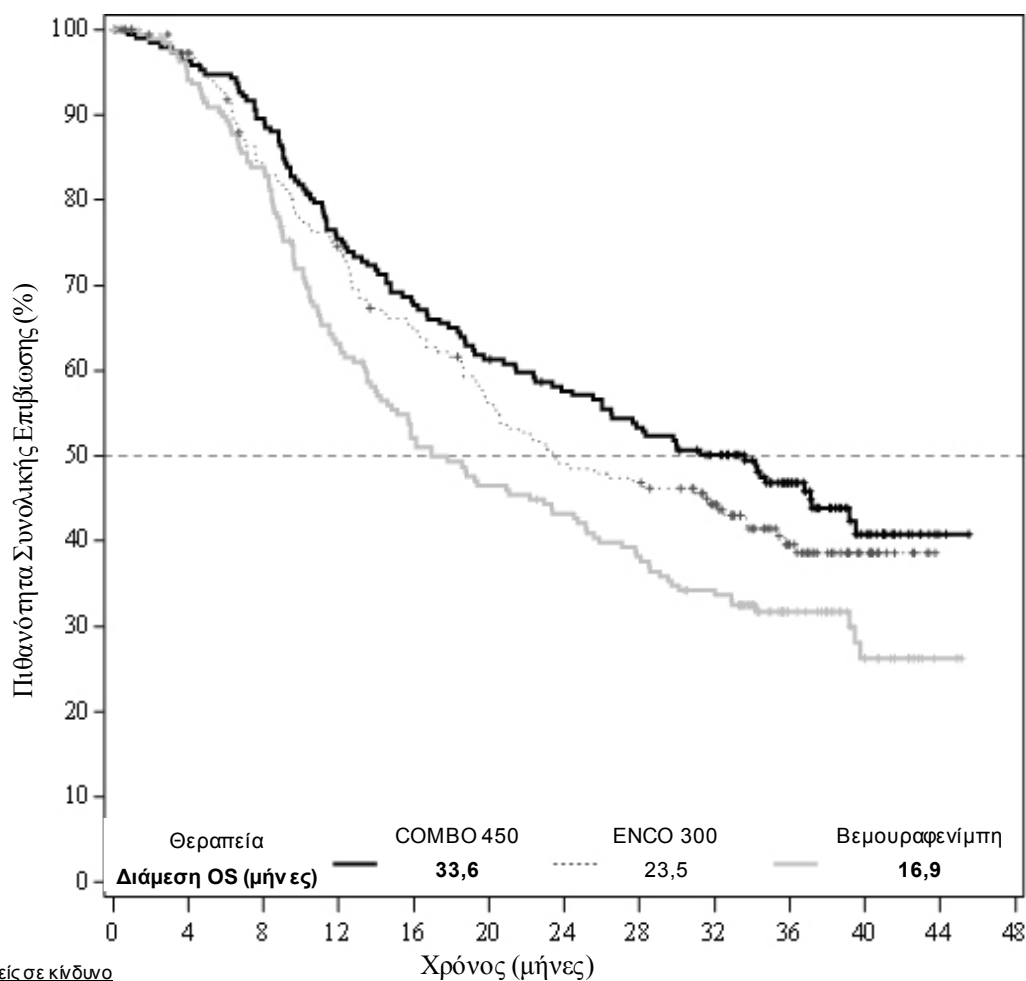
Μια ενδιάμεση ανάλυση OS της Περιόδου 1 της μελέτης CMEK162B2301 (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 07 Νοεμβρίου 2017), κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS για το Combo 450 συγκριτικά με τη βεμουραφενίμη (βλ. Πίνακα 5 και Σχήμα 2).

Παραφερής αναλογία ασθενών σε κάθε σκέλος θεραπείας έλαβε επόμενη θεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου, κυρίως πεμπρολιζουμάμη, νιβολουμάμη, και ιπιλιμουμάμη (34,4 % σκέλος Combo 450, 36,1 % σκέλος encorafenib, 39,8 % σκέλος βεμουραφενίμης).

Πίνακας 5: Μελέτη CMEK162B2301, Περίοδος 1: Ενδιάμεσα αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 7 Νοεμβρίου 2017)

	Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Βεμουραφενίμπη n = 191 (Vem)
OS			
Αριθμός Συμβάντων (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Διάρκεια, μήνες (95 % ΔΕ)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Επιβίωση στους 12 μήνες (95% CI)	75,5% (68,8, 81,0)	74,6% (67,6, 80,3)	63,1% (55,7, 69,6)
Επιβίωση στους 24 μήνες (95% CI)	57,6% (50,3, 64,3)	49,1% (41,5, 56,2)	43,2% (35,9, 50,2)
HR ^a (95 % ΔΕ) (έναντι Vem) Τιμή p (στρωματοποιημένος έλεγχος λογαριθμικής κατάταξης)	0,61 (0,47, 0,79) < 0,0001		
HR ^a (95 % ΔΕ) (έναντι Enco 300) Τιμή p (στρωματοποιημένος έλεγχος λογαριθμικής κατάταξης)	0,81 (0,61, 1,06) 0,061		

Σχήμα 2 Μελέτη CMEK162B2301, Περίοδος 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier ενδιάμεσων αποτελεσμάτων της συνολικής επιβίωσης (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 7 Νοεμβρίου 2017)



Ασθενείς σε κίνδυνο

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
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
Βεμουραφενίμπη	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

Ποιότητα Ζωής (QoL) (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 19 Μαΐου 2016)

Χρησιμοποιήθηκαν τα ερωτηματολόγια Λειτουργική Αξιολόγηση της Αντικαρκινικής Θεραπείας-Μελάνωμα (FACT-M), το βασικό ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC QLQ-C30) και το ερωτηματολόγιο 5 Διαστάσεων, 5 Επιπέδων (EQ-5D-5L) της ομάδας EuroQoL, για τη διερεύνηση των μέτρων των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων (PRO) της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, της λειτουργικότητας, των συμπτωμάτων του μελανώματος, και των σχετιζόμενων με τη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κατά 10% σαφής επιδείνωση του FACT-M και του EORTC QLQ-C30 ήταν σημαντικά καθυστερημένη στους ασθενείς υπό θεραπεία με Combo 450 σε σχέση με άλλες θεραπείες. Ο διάμεσος χρόνος έως τη σαφή επιδείνωση κατά 10 % στη βαθμολογία του FACT-M δεν επιτεύχθηκε στο σκέλος Combo 450 και ήταν 22,1 μήνες (95 % ΔΕ 15,2, NE) στο σκέλος της βεμουραφενίμπης με λόγο κινδύνου (HR) για τη διαφορά, 0,46 (95 % ΔΕ: 0,29, 0,72). Μία ανάλυση του χρόνου έως τη σαφή επιδείνωση κατά 10 % στη βαθμολογία του EORTC QLQ-C30 παρείχε παρεμφερή αποτελέσματα.

Οι ασθενείς που έλαβαν Combo 450 ανέφεραν απουσία μεταβολής ή ελαφρά βελτίωση στη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της βαθμολογίας του δείκτη EQ-5D-5L σε όλες τις επισκέψεις, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν βεμουραφενίμπη ή encorafenib ανέφεραν μειώσεις σε όλες τις επισκέψεις (με στατιστικά σημαντικές διαφορές). Μια αξιολόγηση της διαχρονικής μεταβολής στη βαθμολογία έδειξε την ίδια τάση για το EORTC QLQ-C30 και σε όλες τις επισκέψεις για το FACT-M.

Μελέτη CMEK162B2301, Περίοδος 2

Η Περίοδος 2 της μελέτης CMEK162B2301 σχεδιάστηκε προκειμένου να εκτιμηθεί η συμβολή του binimetinib στον συνδυασμό encorafenib και binimetinib.

Η PFS για το encorafenib 300 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως χορηγούμενο σε συνδυασμό με binimetinib 45 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως (Combo 300, n = 258), συγκρίθηκε με την PFS για το Enco 300 (n = 280, περιλαμβανομένων 194 ασθενών της Περιόδου 1 και 86 ασθενών της Περιόδου 2). Η ένταξη στην Περίοδο 2 άρχισε μετά την τυχαιοποίηση όλων των ασθενών της Περιόδου 1.

Τα προκαταρκτικά δεδομένα της Περιόδου 2 με ημερομηνία αποκοπής 9 Νοεμβρίου 2016 κατέδειξαν τη συμβολή του binimetinib με βελτιωμένη διάμεση εκτίμηση PFS 12,9 μηνών (95% ΔΕ: 10,1, 14,0) για το Combo 300 συγκριτικά με 9,2 μηνών (95% ΔΕ: 7,4, 11,0) για το Enco 300 (Περίοδοι 1 και 2) από την ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση (BIRC). Παρεμφερή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν από την αξιολόγηση του ερευνητή.

Το επιβεβαιωμένο ποσοστό ORR από την BIRC ήταν 65,9% (95% ΔΕ: 59,8, 71,7) για το Combo 300 και 50,4% (95% ΔΕ: 44,3, 56,4) για το Enco 300 (Περίοδοι 1 και 2). Η διάμεση DOR για τις επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις από την BIRC ήταν 12,7 μήνες [95 % ΔΕ: 9,3, 15,1] για το Combo 300 και 12,9 μήνες [95% ΔΕ: 8,9, 15,5] για το Enco 300. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν μεγαλύτερη για το Combo 300 έναντι του Enco 300, 52,1 εβδομάδες έναντι 31,5 εβδομάδες.

Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος της καρδιάς

Στην ανάλυση ασφάλειας των συγκεντρωτικών μελετών του encorafenib 450 mg άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με 45 mg binimetinib δύο φορές ημερησίως (Combo 450), η συχνότητα εμφάνισης νέας παράτασης του QTc >500 ms ήταν 0,7 % (2/268) στην ομάδα encorafenib 450 mg σε συνδυασμό με binimetinib, και 2,5 % (5/203) στην ομάδα της μονοθεραπείας με encorafenib. Παράταση του QTc > 60 ms συγκριτικά με τις τιμές προ θεραπείας παρατηρήθηκε σε 4,9 % (13/268) των ασθενών στην ομάδα του συνδυασμού encorafenib και binimetinib, και σε 3,4 % (7/204) στην ομάδα της μονοθεραπείας με encorafenib (βλ. παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ του encorafenib).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με binimetinib σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο μελάνωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του binimetinib μελετήθηκε σε υγιή άτομα και ασθενείς με συμπαγείς όγκους και προχωρημένο και μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό δερματικό μελάνωμα. Μετά από επαναλαμβανόμενη δοσολόγηση δύο φορές ημερησίως συγχρηγούμενο με το encorafenib, επιτεύχθηκαν συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης για το binimetinib εντός 15 ημερών, χωρίς υψηλό βαθμό συσσώρευσης. Η μέση (CV %) $C_{max,ss}$ ήταν 654 ng/mL (34,7 %) και η μέση AUC_{ss} ήταν 2,35 ug.h/mL (28,0 %) σε συνδυασμό με encorafenib, όπως εκτιμήθηκε μέσω μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η φαρμακοκινητική του binimetinib έχει δειχθεί ότι είναι κατά προσέγγιση γραμμική ως προς τη δόση.

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, το binimetinib απορροφάται ταχέως με διάμεσο T_{max} 1,5 ωρών. Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 45 mg [^{14}C] binimetinib σε υγιή άτομα, απορροφήθηκε τουλάχιστον το 50 % της δόσης του binimetinib. Η χορήγηση εφάπαξ δόσης 45 mg binimetinib μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας, μείωσε τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) του binimetinib κατά 17 %, ενώ η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) παρέμεινε αμετάβλητη. Μια μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιή άτομα έδειξε ότι ο βαθμός έκθεσης στο binimetinib δεν μεταβάλλεται παρουσία παράγοντα που μεταβάλλει το γαστρικό pH (ραμπεπραζόλη).

Κατανομή

Το binimetinib συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε ποσοστό 97,2 % *in vitro*. Το binimetinib κατανέμεται σε μεγαλύτερο βαθμό στο πλάσμα σε σχέση με το αίμα. Στον άνθρωπο, ο λόγος αίματος προς πλάσμα είναι 0,718. Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 45 mg [¹⁴C] binimetinib σε υγιή άτομα, ο φαινόμενος όγκος κατανομής (V_z/F) του binimetinib είναι 374 L.

Βιομετασχηματισμός

Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 45 mg [¹⁴C] binimetinib σε υγιή άτομα, οι βασικές οδοί βιομετατροπής του binimetinib που έχουν παρατηρηθεί στον άνθρωπο συμπεριλαμβάνουν γλυκουρονιδίωση, N-απακετυλίωση, υδρόλυση αμιδικής ομάδας, και απώλεια αιθανοδιόλης από την πλευρική αλυσίδα. Η μέγιστη συμβολή της άμεσης γλυκουρονιδίωσης στην κάθαρση του binimetinib εκτιμήθηκε ότι ήταν 61,2 %. Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 45 mg [¹⁴C] binimetinib σε υγιή άτομα, περίπου το 60 % της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας AUC στο πλάσμα αποδόθηκε στο binimetinib. *In vitro*, το CYP1A2 και το CYP2C19 καταλύουν τον σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη, που αντιπροσωπεύει ποσοστό μικρότερο του 20 % της έκθεσης του binimetinib κλινικά.

Αποβολή

Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 45 mg [¹⁴C] binimetinib σε υγιή άτομα, ένα μέσο ποσοστό της τάξεως του 62,3 % της ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα ενώ το 31,4 % αποβλήθηκε στα ούρα. Στα ούρα, το 6,5 % της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε ως binimetinib. Η μέση (CV %) φαινόμενη κάθαρση (CL/F) του binimetinib ήταν 28,2 L/ώρα (17,5 %). Ο διάμεσος (εύρος) χρόνος ημίσειας ζωής του binimetinib (T_{1/2}) ήταν 8,66 ώρες (8,10 έως 13,6 ώρες).

Αλληλεπιδράσεις του φαρμακευτικού προϊόντος

Επίδραση των επαγωγών ή αναστολέων του UGT1A1 στο binimetinib

Το binimetinib μεταβολίζεται κυρίως μέσω διαμεσολαβούμενης από το UGT1A1 γλυκουρονιδίωσης. Στην υποανάλυση κλινικής μελέτης, ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε εμφανής σχέση μεταξύ της έκθεσης του binimetinib και της κατάστασης μετάλλαξης του UGT1A1. Επιπροσθέτως, προσομοιώσεις για τη διερεύνηση της επίδρασης των 400 mg αταζαναβίρης (αναστολέα του UGT1A1) στην έκθεση στα 45 mg binimetinib, προέβλεψε παρεμφερές C_{max} του binimetinib παρουσία ή απουσία αταζαναβίρης. Ως εκ τούτου, η έκταση διαμεσολαβούμενων από το UGT1A1 φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων είναι ελάχιστη, και δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντική· ωστόσο, καθώς αυτό δεν έχει αξιολογηθεί σε επίσημη κλινική μελέτη, οι επαγωγείς ή αναστολείς του UGT1A1 πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

Επίδραση των ενζύμων του κυτοχρώματος (CYP) στο binimetinib

In vitro, το CYP1A2 και CYP2C19 καταλύουν τον σχηματισμό του ενεργού μεταβολίτη, AR00426032 (M3) με οξειδωτική N-απομεθυλίωση.

Επίδραση του binimetinib στα υποστρώματα του κυτοχρώματος (CYP)

Το binimetinib είναι ασθενής αναστρέψιμος αναστολέας των ισοενζύμων CYP1A2 και CYP2C9.

Επίδραση των μεταφορέων στο binimetinib

In vitro πειράματα δείχνουν ότι το binimetinib είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Η αναστολή της P-gp ή της BCRP δεν είναι πιθανό να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική αύξηση στις συγκεντρώσεις του binimetinib καθώς το binimetinib εμφανίζει μέτρια έως υψηλή παθητική διαπερατότητα.

Επίδραση του binimetinib στους μεταφορείς

Το binimetinib είναι ασθενής αναστολέας του ενζύμου OAT3. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις προκαλούμενες από το binimetinib σε άλλους μεταφορείς.

Το binimetinib μεταβολίζεται από ένζυμα UGT και το CYP1A2 και αποτελεί υπόστρωμα της Pgp. Δεν έχουν μελετηθεί συγκεκριμένοι επαγωγείς αυτών των ενζύμων και μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικία, σωματικό βάρος

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η ηλικία ή το σωματικό βάρος δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση του binimetinib.

Φύλο

Με βάση μια φαρμακοκινητική (ΦΚ) ανάλυση πληθυσμού, η ΦΚ του binimetinib ήταν παρεμφερής στους άνδρες και στις γυναίκες.

Φυλή

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση των πιθανών διαφορών στην έκθεση του binimetinib με βάση τη φυλή ή την εθνότητα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς το binimetinib μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος, οι ασθενείς με μέτρια έως βαριά ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να έχουν αυξημένη έκθεση. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από μια ειδική κλινική μελέτη με το binimetinib μόνο δείχνουν παρόμοιες εκθέσεις σε ασθενείς με ήπια δυσλειτουργία (Child-Pugh Στάδιο A) και σε άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Έχει παρατηρηθεί διπλάσια αύξηση στη συνολική έκθεση (AUC) στο binimetinib σε ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh Στάδιο B) και βαριά ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Στάδιο C) (βλ. παράγραφο 4.2). Αυτή η αύξηση είναι τριπλάσια τόσο στη μέτρια όσο και στη βαριά ηπατική δυσλειτουργία, λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση του μη δεσμευμένου binimetinib (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο Gilbert

Το binimetinib δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με νόσο Gilbert. Η κύρια οδός βιομετατροπής στο ήπαρ του binimetinib είναι η γλυκουρονιδίωση· η απόφαση για θεραπεία πρέπει να λαμβάνεται από τον θεράποντα ιατρό λαμβάνοντας υπόψη την εξατομικευμένη σχέση οφέλους-κινδύνου για κάθε ασθενή.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το binimetinib αποβάλλεται ελάχιστα μέσω των νεφρών. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από μια ειδική κλινική μελέτη έδειξαν ότι ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR \leq 29 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), είχαν αύξηση κατά 29 % στην έκθεση (AUC_{inf}), αύξηση κατά 21 % της C_{max} , και μείωση κατά 22 % της φαινόμενης κάθαρσης (CL/F) σε σύγκριση με των αντίστοιχων υγιών ατόμων. Αυτές οι διαφορές ήταν εντός του εύρους μεταβλητότητας που παρατηρήθηκε για αυτές τις παραμέτρους σε αμφοτέρως τις κοόρτες αυτής της μελέτης (25 % - 49 %) και της μεταβλητότητας που παρατηρήθηκε προηγουμένως σε κλινικές μελέτες ασθενών, επομένως αυτές οι διαφορές δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντικές.

Οι επιδράσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του binimetinib σε συνδυασμό με το encorafenib δεν έχουν αξιολογηθεί κλινικά.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση του binimetinib σε επίμυες για διάστημα έως 6 μηνών συσχετίστηκε με επιμετάλλωση των μαλακών μορίων, βλάβες του γαστρικού βλεννογόνου και αναστρέψιμες ελάχιστες έως ήπιες κλινικοπαθολογικές μεταβολές σε εκθέσεις κατά 7 έως 12,5 φορές υψηλότερες από την έκθεση του ανθρώπου στη θεραπευτική δόση. Σε μια μελέτη γαστρικού ερεθισμού σε επίμυες, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επιπολής βλεννογονικών βλαβών και αιμορραγικών ελκών. Σε πιθήκους cynomolgus, η από του στόματος

χορήγηση του binimetinib συσχετίστηκε με γαστρεντερική δυσανεξία, μέτριες κλινικοπαθολογικές μεταβολές, υπερκυττάρωση του μυελού των οστών και μικροσκοπικά ευρήματα γαστρεντερικής φλεγμονής, αναστρέψιμα στις χαμηλότερες δόσεις που ήταν κάτω από τις εκθέσεις του ανθρώπου στη θεραπευτική δόση.

Το δυναμικό καρκινογένεσης του binimetinib δεν έχει αξιολογηθεί. Οι καθιερωμένες μελέτες γονοτοξικότητας με binimetinib ήταν αρνητικές.

Οι πιθανές επιδράσεις του binimetinib στο έμβryo-κύημα αξιολογήθηκαν σε επίμυες και κονίκλους. Στους επίμυες, παρατηρήθηκε χαμηλότερη αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης και χαμηλότερο σωματικό βάρος των εμβρύων και μειωμένος αριθμός οστεοποιημένων στερνιδίων. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε έκθεση κατά 14 φορές υψηλότερη της έκθεσης του ανθρώπου στη θεραπευτική δόση.

Σε κονίκλους, παρατηρήθηκαν θνησιμότητα, σωματικά σημεία τοξικότητας στη μητέρα, χαμηλότερο σωματικό βάρος κατά τη διάρκεια της κύησης και αυτόματη αποβολή. Ο αριθμός των βιώσιμων εμβρύων και το σωματικό βάρος των εμβρύων ήταν μειωμένα και η απώλεια μετά την εμφύτευση και οι απορροφήσεις εμβρύων ήταν αυξημένες. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ελλειμμάτων μεσοκοιλιακού διαφράγματος και αλλοιώσεων του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας στα έμβρυα κατά τη γέννηση στις υψηλότερες δόσεις. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε εκθέσεις κατά 3 φορές υψηλότερες της έκθεσης του ανθρώπου στη θεραπευτική δόση.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με το binimetinib. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, δεν προέκυψε ανησυχία όσον αφορά στη γονιμότητα από την παθολογοανατομική εξέταση αναπαραγωγικών οργάνων σε επίμυες και πιθήκους.

Το binimetinib έχει δυναμικό φωτοτοξικότητας *in vitro*.

Ελάχιστος κίνδυνος φωτοευαισθησίας δείχθηκε *in vivo* σε από του στόματος χορηγούμενη δόση που παρείχε υψηλότερη κατά 3,8 φορές έκθεση από αυτή που επιτυγχάνεται με τη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο. Αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει ελάχιστος κίνδυνος φωτοτοξικότητας με το binimetinib στις θεραπευτικές δόσεις σε ασθενείς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460i)

Πυρίτιο κolloειδές άνυδρο (E551)

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Επικάλυψη υμενίου

Πολυβινυλική αλκοόλη (E1203)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Τάλκης (E533b)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη PVC/PVDC/Alu που περιέχει 12 δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει είτε 84 ή 168 δισκία. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1315/001 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/18/1315/002 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mektovi 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
binimetinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg binimetinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Τα δισκία περιέχουν επίσης λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1315/001 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/18/1315/002 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

mektovi

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mektovi 15 mg δισκία
binimetinib

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pierre Fabre Médicament

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Mektovi 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία binimetinib

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Mektovi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Mektovi
3. Πώς να πάρετε το Mektovi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Mektovi
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Mektovi και ποια είναι η χρήση του

Το Mektovi είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία binimetinib. Χρησιμοποιείται σε ενήλικες σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο που περιέχει encorafenib για τη θεραπεία ενός τύπου καρκίνου που ονομάζεται μελάνωμα, όταν έχει.

- μία συγκεκριμένη αλλαγή (μετάλλαξη) σε ένα γονίδιο υπεύθυνο για την παραγωγή μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται BRAF και
- εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος, ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά.

Οι μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF δύνανται να παράγουν πρωτεΐνες που προκαλούν την ανάπτυξη του μελανώματος. Το Mektovi στοχεύει μια άλλη πρωτεΐνη που ονομάζεται "MEK" η οποία διεγείρει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Όταν το Mektovi χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με encorafenib (το οποίο στοχεύει τη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη "BRAF"), ο συνδυασμός επιβραδύνει ή σταματά την ανάπτυξη του καρκίνου σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Mektovi

Πριν από την έναρξη της θεραπείας ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει έλεγχο για την παρουσία της μετάλλαξης BRAF.

Καθώς το Mektovi θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με encorafenib, διαβάστε προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσης του encorafenib καθώς και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Μην πάρετε το Mektovi

- σε περίπτωση αλλεργίας στο binimetinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Mektovi σχετικά με όλες τις ιατρικές παθήσεις που αντιμετωπίζετε, ιδιαίτερα οποιαδήποτε από τις παρακάτω:

- καρδιακά προβλήματα
- αιμορραγικά προβλήματα ή εάν παίρνετε φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία
- οφθαλμικά προβλήματα περιλαμβανομένου γλαυκώματος ή αυξημένης πίεσης στα μάτια σας
- μυϊκά προβλήματα
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- θρόμβοι αίματος
- προβλήματα στους πνεύμονες ή αναπνευστικά
- προβλήματα στο ήπαρ

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε οποτεδήποτε στο παρελθόν απόφραξη στη φλέβα που μεταφέρει το αίμα από το μάτι (αποφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας), καθώς το Mektovi δεν συνιστάται σε αυτές τις περιπτώσεις.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε έναν διαφορετικό τύπο καρκίνου εκτός του μελανώματος, καθώς το binimetinib όταν λαμβάνεται με encorafenib μπορεί να επιδεινώσει ορισμένους άλλους τύπους καρκίνων.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε τα ακόλουθα ενόσω λαμβάνετε αυτό το φάρμακο:

- **Καρδιακά προβλήματα:** το Mektovi μπορεί να κάνει την καρδιά σας να λειτουργεί λιγότερο καλά, ή να επιδεινώσει υφιστάμενα καρδιακά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν η καρδιά σας λειτουργεί σωστά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με αυτό το φάρμακο. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων όπως αίσθημα ζάλης, κόπωσης, τάση λιποθυμίας, εάν λαχανιάζετε, εάν αισθάνεστε ότι η καρδιά σας να χτυπάει δυνατά, πολύ γρήγορα, ακανόνιστα ή εάν έχετε πρήξιμο στα κάτω άκρα.
- **Αιμορραγικά προβλήματα:** το Mektovi μπορεί να προκαλέσει σοβαρά αιμορραγικά προβλήματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα αιμορραγικών προβλημάτων όπως αποβολή αίματος ή θρόμβων αίματος με τον βήχα, εμετό που περιέχει αίμα ή που μοιάζει με "κόκκους καφέ", κόκκινα ή μαύρα κόπρανα που φαίνονται σαν πίσσα, διέλευση αίματος στα ούρα, πόνο στο στομάχι (στην κοιλιακή χώρα), ασυνήθιστη κοιλιακή αιμορραγία. Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας εάν έχετε πονοκέφαλο, ζάλη ή αδυναμία.
- **Οφθαλμικά προβλήματα:** το Mektovi μπορεί να προκαλέσει σοβαρά οφθαλμικά προβλήματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε θαμπή όραση, απώλεια της όρασης, ή άλλες μεταβολές της όρασης (όπως χρωματιστές κουκίδες στο οπτικό σας πεδίο), οπτική άλω (θαμπό περίγραμμα γύρω από τα αντικείμενα). Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει οφθαλμολογική εξέταση για οποιαδήποτε προβλήματα με την όρασή σας ενόσω λαμβάνετε το Mektovi.
- **Μυϊκά προβλήματα:** το Mektovi μπορεί να προκαλέσει αποδόμηση των μυϊκών κυττάρων (ραβδομυόλυση). Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις για τον έλεγχο μυϊκών προβλημάτων πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ως προληπτικό μέτρο, να πίνετε άφθονα υγρά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε μυϊκό πόνο, κράμπες, δυσκαμψία, σπασμό, σκουρόχρωμα ούρα.

- Υψηλή αρτηριακή πίεση: το Mektovi μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα ελέγξει την αρτηριακή σας πίεση πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Mektovi. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε έντονο πονοκέφαλο, ζάλη, τάση λιποθυμίας ή εάν η αρτηριακή σας πίεση είναι πολύ υψηλότερη από ό,τι συνήθως, όταν τη μετράτε με πιεσόμετρο οικιακής χρήσης.
- Θρόμβοι αίματος: το Mektovi μπορεί να προκαλέσει τον σχηματισμό θρόμβων αίματος στα χέρια ή τα πόδια σας και σε περίπτωση που ένας θρόμβος μεταφερθεί στους πνεύμονες, αυτό μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν αισθανθείτε πόνο στον θώρακα, ξαφνική δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στα κάτω άκρα σας με ή χωρίς πρήξιμο, πρήξιμο στα άνω και κάτω άκρα σας ή ψυχρό, ωχρό άνω ή κάτω σκέλος. Εάν κρίνεται απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία σας.
- Προβλήματα στους πνεύμονες ή αναπνευστικά προβλήματα: αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στους πνεύμονες ή αναπνευστικά περιλαμβανομένης φλεγμονής των πνευμόνων (πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια): τα σημεία και συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: βήχα, δύσπνοια ή κόπωση. Εάν κρίνεται απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία σας.
- Αλλαγές στο δέρμα: το Mektovi, όταν λαμβάνεται με το encorafenib, μπορεί να προκαλέσει άλλες μορφές καρκίνου του δέρματος όπως καρκίνωμα του δέρματος από πλακώδες επιθήλιο. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το δέρμα σας πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε 2 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και για διάστημα έως 6 μηνών μετά τη διακοπή της λήψης αυτών των φαρμάκων για να αναζητήσει την παρουσία νέου καρκίνου του δέρματος. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν διαπιστώσετε οποιοσδήποτε αλλαγές στο δέρμα κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία όπως: νέα μυρμηγκιά, πληγή στο δέρμα ή κοκκινωπό εξόγκωμα που αιμορραγεί ή δεν επουλώνεται, ή μια μεταβολή στο μέγεθος ή στο χρώμα μιας ελιάς.
Επιπροσθέτως, ο γιατρός σας πρέπει να πραγματοποιήσει έλεγχο της κεφαλής, του λαιμού, της στοματικής κοιλότητας και των λεμφαδένων σας για την παρουσία καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο και θα πραγματοποιείτε τακτικά αξονικές τομογραφίες. Πρόκειται για μέτρο προφύλαξης για την περίπτωση που αναπτυχθεί μέσα στον οργανισμό σας καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο. Συνιστώνται επίσης εξετάσεις των γεννητικών οργάνων (για τις γυναίκες) και του πρωκτού πριν από την έναρξη και με τη λήξη της θεραπείας σας.
- Ηπατικά προβλήματα: το Mektovi μπορεί να προκαλέσει μη φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις σχετικές με το ήπαρ σας (αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων). Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο του ήπατός σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Mektovi δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Mektovi

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Mektovi, ή να αυξήσουν την πιθανότητα να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα αναφερόμενα στον κατάλογο ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα:

- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών μολύνσεων, όπως η ριφαμπικίνη και η σιπροφλοξασίνη
- ορισμένα φάρμακα που κατά κανόνα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας όπως η φαινοβαρβιτάλη, η φαινυτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία του ιού HIV όπως η ινδιναβίρη, η αταζαναβίρη
- ένα φάρμακο για τη θεραπεία καρκινωμάτων που ονομάζεται σοραφενίμπη

- μια φυτική θεραπεία για την κατάθλιψη: βαλσαμόχορτο (βότανο St. John's)
- φάρμακο για τη θεραπεία της κατάθλιψης, όπως η ντουλοξετίνη
- φάρμακο που κατά κανόνα χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης, όπως η πραβαστατίνη
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία προβλημάτων στην αναπνοή, η θεοφυλλίνη.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Το Mektovi δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μπορεί να προκαλέσει μόνιμη βλάβη ή συγγενείς διαμαρτίες στο αγέννητο μωρό.

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη ενόσω λαμβάνετε το Mektovi, και πρέπει να συνεχίσετε τη χρήση αξιόπιστης αντισύλληψης για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας σας δόσης σας. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε το Mektovi.

Θηλασμός

Το Mektovi δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Δεν είναι γνωστό εάν το Mektovi διέρχεται στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Mektovi μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

Αποφεύγετε την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας, ή έχετε οποιαδήποτε άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4), ενόσω λαμβάνετε Mektovi. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε αμφιβολίες κατά πόσο μπορείτε να οδηγήσετε.

Το Mektovi περιέχει λακτόζη

Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, ενημερώστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Mektovi

Πόσο να πάρετε

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση του Mektovi είναι 45 mg (3 δισκία των 15 mg) δύο φορές ημερησίως τα οποία λαμβάνονται με χρονική διαφορά κατά προσέγγιση 12 ωρών μεταξύ τους (αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 90 mg). Θα λάβετε επίσης θεραπεία με ένα άλλο φάρμακο, το encorafenib.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως καρδιακά, οφθαλμικά ή δερματικά προβλήματα) ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση ή να διακόψει προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία.

Πώς να πάρετε το Mektovi

Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα με νερό. Το Mektovi μπορεί να λαμβάνεται με τροφή ή μεταξύ των γευμάτων.

Εάν έχετε αδιαθεσία

Εάν κάνετε εμετό οποιαδήποτε στιγμή μετά τη λήψη του Mektovi, μην πάρετε επιπλέον δόση. Πάρτε την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Mektovi από την κανονική

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από τα κανονικά, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Εάν είναι δυνατόν, δείξτε τους το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης και τη συσκευασία του φαρμάκου.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Mektovi

Εάν παραλείψετε μια δόση του Mektovi, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 6 ώρες από τη δόση που παραλείψατε, παραλείψτε τη συγκεκριμένη δόση και πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα. Κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία σας στις τακτικές ώρες όπως συνήθως.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Mektovi

Είναι σημαντικό να παίρνετε το Mektovi για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Mektovi μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, είτε για πρώτη φορά είτε εάν επιδεινωθούν (βλ. επίσης παράγραφο 2):

Καρδιακά προβλήματα: το Mektovi μπορεί να επηρεάσει πόσο καλά λειτουργεί η καρδιά σας (μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας): τα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- αίσθημα ζάλης, κόπωσης ή τάση λιποθυμίας
- δυσκολία στην αναπνοή
- αίσθημα ότι η καρδιά σας χτυπάει δυνατά, γρήγορα ή ακανόνιστα
- πρήξιμο των κάτω άκρων

Υψηλή αρτηριακή πίεση: το Mektovi μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε έντονο πονοκέφαλο, αισθανθείτε ζάλη ή τάση λιποθυμίας ή εάν η αρτηριακή σας πίεση είναι πολύ υψηλότερη από ό,τι συνήθως, όταν τη μετράτε με πιεσόμετρο οικιακής χρήσης.

Θρόμβοι αίματος: το Mektovi μπορεί να προκαλέσει τον σχηματισμό θρόμβων αίματος (φλεβική θρομβοεμβολή περιλαμβανομένης της πνευμονικής εμβολής): τα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- πόνο στον θώρακα
- ξαφνική δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή
- πόνο στα κάτω άκρα σας με ή χωρίς πρήξιμο
- πρήξιμο στα άνω και κάτω άκρα σας
- ψυχρό, ωχρο χέρι ή πόδι

Οφθαλμικά προβλήματα: το Mektovi μπορεί να προκαλέσει διαρροή υγρού κάτω από τον αμφιβληστροειδή στον οφθαλμό, επιφέροντας την αποκόλληση διαφορετικών στιβάδων στο μάτι (αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς), που θα μπορούσε να οδηγήσει σε:

- θαμπή όραση, απώλεια της όρασης, ή άλλες μεταβολές της όρασης (όπως χρωματιστές κουκίδες στο οπτικό σας πεδίο)
- οπτική άλω (θαμπό περίγραμμα γύρω από τα αντικείμενα)
- πόνο, οίδημα ή ερυθρότητα στο μάτι

Μυϊκά προβλήματα: το Mektovi μπορεί να προκαλέσει αποδόμηση των μυών (ραβδομύωση) η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική βλάβη και μπορεί να αποβεί θανατηφόρος· τα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- μυϊκό πόνο, κράμπες, δυσκαμψία ή σπασμό
- σκουρόχρωμα ούρα

Αιμορραγικά προβλήματα: το Mektovi μπορεί να προκαλέσει σοβαρά αιμορραγικά προβλήματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή σημεία αιμορραγίας, όπως:

- πονοκεφάλους, ζάλη ή αδυναμία
- αποβολή αίματος ή θρόμβων αίματος με τον βήχα
- εμετό που περιέχει αίμα ή που μοιάζει με "κόκκους καφέ"
- κόκκινα ή μαύρα κόπρανα που φαίνονται σαν πίσσα
- διέλευση αίματος στα ούρα
- πόνο στο στομάχι (στην κοιλιακή χώρα)
- ασυνήθιστη κολπική αιμορραγία

Άλλοι καρκίνοι του δέρματος: όταν το Mektovi λαμβάνεται με encorafenib, ο ασθενής μπορεί να αναπτύξει διαφόρους τύπους καρκίνου του δέρματος όπως καρκίνωμα του δέρματος από πλακώδες επιθήλιο. Συνήθως, αυτοί οι καρκίνοι του δέρματος (βλ. επίσης παράγραφο 2) είναι περιορισμένοι σε μια μικρή περιοχή και μπορούν να αφαιρεθούν με χειρουργική επέμβαση και η θεραπευτική αγωγή με Mektovi (και encorafenib) μπορεί να συνεχιστεί χωρίς διακοπή.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όταν το Mektovi λαμβάνεται μαζί με encorafenib:

Εκτός από τις προαναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, τα άτομα που λαμβάνουν μαζί Mektovi και encorafenib μπορεί επίσης να παρουσιάσουν τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πολύ συχνές (μπορεί να εμφανισθούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία)
- νευρολογικό πρόβλημα που προκαλεί πόνο, απώλεια της αισθητικότητας ή μυρμήγκιασμα στα χέρια και τα πόδια
- πονοκέφαλος
- ζάλη
- αιμορραγία σε διάφορα σημεία του σώματος
- προβλήματα με την όρασή σας (δυσλειτουργία της όρασης)
- πόνος στο στομάχι
- διάρροια
- αδιαθεσία (εμετός)
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- δυσκοιλιότητα
- φαγούρα
- ξηροδερμία
- απώλεια ή αραίωση των τριχών (αλωπεκία)
- δερματικό εξάνθημα διαφόρων τύπων
- πάχυνση των εξωτερικών στιβάδων του δέρματος
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- πόνος, αδυναμία ή σπασμός των μυών
- οσφυαλγία
- πόνος στα άκρα
- πυρετός
- πρήξιμο των χεριών ή των ποδιών (περιφερικό οίδημα), εντοπισμένο οίδημα
- κόπωση
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων του ήπατος

- μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων που σχετίζονται με τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης στο αίμα, τα οποία υποδεικνύουν βλάβη στην καρδιά και τους μύες

Συχνές (μπορεί να εμφανισθούν σε έως 1 στα 10 άτομα)

- ορισμένοι τύποι όγκων του δέρματος όπως δερματικό θήλωμα και το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
- αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο του προσώπου και δυσκολία στην αναπνοή
- αλλοίωση στην αντίληψη της γεύσης
- φλεγμονή του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα)
- φλεγμονή του παχέος εντέρου (κολίτιδα)
- ερυθρότητα, σκασίματα ή ρωγμές του δέρματος
- φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ευαίσθητα δερματικά οζίδια
- δερματικό εξάνθημα με επίπεδη αποχρωματισμένη περιοχή ή επηρμένες βλάβες που μοιάζουν με ακμή (δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή)
- ερυθρότητα, ξεφλούδισμα του δέρματος ή φυσαλίδες στα χέρια και τα πόδια (παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία ή σύνδρομο χειρός-ποδός)
- νεφρική ανεπάρκεια
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα των εξετάσεων των νεφρών (αυξήσεις κρεατινίνης)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας (αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων της λειτουργίας του παγκρέατος (αμυλάση, λιπάση)
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο ηλιακό φως

Όχι συχνές (μπορεί να εμφανισθούν σε έως 1 στα 100 άτομα)

- αδυναμία και παράλυση των μυών του προσώπου
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) που προκαλεί έντονο κοιλιακό πόνο

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Mektovi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία κυψέλης και στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Mektovi

- Η δραστική ουσία είναι το binimetinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 15 mg binimetinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: μονοϋδρική λακτόζη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460i), πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο (E551), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468) και στεατικό μαγνήσιο (E470b). Βλ. παράγραφο 2 "το Mektovi περιέχει λακτόζη".
 - Επικάλυψη υμενίου του δισκίου: πολυβινυλική αλκοόλη (E1203), μακρογόλη 3350 (E1521), διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E533b), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) και μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Mektovi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Mektovi είναι κίτρινα/σκούρα κίτρινα, μη διχοτομούμενα αμφίκυρτα, ωοειδή επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με χαραγμένο το "A" στη μία πλευρά και το "15" στην άλλη πλευρά.

Το Mektovi διατίθεται σε συσκευασίες των 84 δισκίων (7 κυψέλες των 12 δισκίων εκάστη) ή 168 δισκίων (14 κυψέλες των 12 δισκίων εκάστη).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.