

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mektovi 15 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje binimetinibum 15 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 133,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Žluté až tmavě žluté, bikonvexní, potahované tablety oválného tvaru bez půlicí rýhy, o rozměrech přibližně 12 mm na délku a 5 mm na šířku, s logem „A“ vyraženým na jedné straně a „15“ na druhé straně tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Binimetinib v kombinaci s enkorafenibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba binimetinibem v kombinaci s enkorafenibem má být zahájena a vedena lékařem se zkušenostmi s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Doporučená dávka binimetinibu je 45 mg (tři 15mg tablety) dvakrát denně, což odpovídá celkové denní dávce 90 mg s přibližně 12hodinovým odstupem.

Úprava dávkování

Zvládnutí nežádoucích účinků může vyžadovat snížení dávky, dočasné přerušování léčby nebo její ukončení (viz tabulka 1 a tabulka 2 níže).

U pacientů léčených binimetinibem v dávce 45 mg dvakrát denně je doporučeno snížit v případě potřeby dávku binimetinibu na 30 mg dvakrát denně. Snížení dávky pod 30 mg dvakrát denně se nedoporučuje. Léčba se má přerušit, pokud pacient není schopen tolerovat 30 mg perorálně dvakrát denně.

Pokud se podařilo účinně zvládnout nežádoucí účinek, který vedl ke snížení dávky, je možné zvážit opětovné zvýšení dávky na 45 mg dvakrát denně. Jestliže byla důvodem pro snížení dávky dysfunkce levé srdeční komory (LVD) nebo jakákoli toxicita stupně 4, opětovné zvýšení dávky na 45 mg dvakrát denně se nedoporučuje.

Doporučení pro úpravu dávek v případě výskytu nežádoucích účinků jsou uvedena níže a v tabulkách 1 a 2.

Pokud se při podávání kombinace binimetinibu s enkorafenibem objeví toxicita spojená s léčbou, má být dávka obou přípravků současně snížena nebo přerušeno či ukončeno jejich podávání. Výjimky, kde je úprava dávky nutná jen u enkorafenibu (nežádoucí účinky primárně související s enkorafenibem) jsou: syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES), uveitida včetně iritidy a iridocyklitidy a prodloužení intervalu QTc.

Vyskytne-li se kterákoli z uvedených toxicit, viz pokyny pro úpravu dávky enkorafenibu uvedené v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro enkorafenib.

Pokud je podávání binimetinibu dočasně přerušeno, má být dávka enkorafenibu snížena na 300 mg jednou denně po dobu přerušování léčby binimetinibem (viz tabulky 1 a 2), protože samostatně podávaný enkorafenib není v dávce 450 mg dobře tolerován. V případě trvalého ukončení léčby binimetinibem je třeba ukončit léčbu enkorafenibem.

Jestliže je léčba enkorafenibem dočasně přerušena (viz bod 4.2 SmPC enkorafenibu), má se přerušit i léčba binimetinibem. Jestliže je léčba enkorafenibem trvale ukončena, je třeba ukončit i léčbu binimetinibem.

Informace o dávkování a doporučených úpravách dávkování enkorafenibu viz bod 4.2 SmPC enkorafenibu.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkování binimetinibu (podávaného v kombinaci s enkorafenibem) – vybrané nežádoucí účinky

Závažnost nežádoucích účinků^a	Binimetinib
<i>Kožní reakce</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Stupeň 2	Má se pokračovat v léčbě binimetinibem. Pokud se vyrážka přes léčbu nezlepší do 2 týdnů nebo se zhorší, je třeba léčbu binimetinibem přerušit až do zlepšení na stupeň 0 nebo 1, a poté znovu zahájit léčbu stejnou dávkou, pokud jde o první výskyt, nebo opět zahájit léčbu sníženou dávkou, pokud jde o rekurentní výskyt stupně 2.
<ul style="list-style-type: none">• Stupeň 3	Při prvním výskytu je třeba přerušit léčbu binimetinibem až do zlepšení na stupeň 0 nebo 1 a znovu zahájit léčbu stejnou dávkou; při opakovaném výskytu nežádoucího účinku stupně 3 znovu zahájit léčbu sníženou dávkou.
<ul style="list-style-type: none">• Stupeň 4	Je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem.

Závažnost nežádoucích účinků ^a	Binimetinib
<i>Oční účinky</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatická ablace retinálního pigmentového epitelu (RPED) (stupeň 2 nebo 3) 	<p>Je třeba přerušit léčbu binimetinibem až na 2 týdny a zopakovat oftalmologické vyšetření včetně posouzení ostrosti zraku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • V případě zlepšení na stupeň 0 nebo 1 se má znovu zahájit léčba stejnou dávkou binimetinibu. • V případě zlepšení na stupeň 2 se má znovu zahájit léčba sníženou dávkou binimetinibu • Pokud nedojde ke zlepšení na stupeň 2, je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem.
<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatická RPED stupně 4 spojená se snížením ostrosti zraku (stupeň 4) 	<p>Je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Okluze retinální žíly (RVO) 	<p>Je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem.</p>
<i>Srdeční účinky</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Snížení ejekční frakce levé srdeční komory (LVEF) na stupeň 2 nebo asymptomatický, absolutní pokles LVEF větší než 10 % od výchozích hodnot, které jsou pod dolní hranicí normálních hodnot (LLN) 	<p>LVEF je třeba kontrolovat každé 2 týdny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud je asymptomatické: Léčba binimetinibem se má přerušit až na 4 týdny. Léčbu je možné znovu zahájit sníženou dávkou, pokud následující skutečnosti nastanou v průběhu těchto 4 týdnů: <ul style="list-style-type: none"> ○ LVEF je rovna nebo vyšší než LLN, ○ absolutní pokles od výchozích hodnot je 10 % nebo méně. • Jestliže se LVEF během 4 týdnů neupraví, je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem.
<ul style="list-style-type: none"> • Snížení LVEF na stupeň 3 nebo 4 nebo symptomatická dysfunkce levé srdeční komory (LVD) 	<p>Je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem. LVEF se má kontrolovat každé 2 týdny až do upravení hodnot.</p>
<i>Rhabdomyolýza / zvýšení kreatinfosfokinázy (CK)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 3 (CK > 5 – 10x horní hranice normálních hodnot (ULN) asymptomatický) 	<p>Je třeba udržovat dávku binimetinibu a zajistit přiměřenou hydrataci pacienta.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 4 (CK >10x ULN) asymptomatický 	<p>Je třeba přerušit léčbu binimetinibem až do zlepšení na stupeň 0 nebo 1. Je třeba zajistit přiměřenou hydrataci pacienta.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 3 nebo stupeň 4 (CK > 5x ULN) se svalovými příznaky nebo poruchou funkce ledvin 	<p>Je třeba přerušit léčbu binimetinibem až do zlepšení na stupeň 0 nebo 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jestliže se hodnoty během 4 týdnů upraví, znovu zahájit léčbu sníženou dávkou binimetinibu, nebo • trvale ukončit léčbu binimetinibem.
<i>Venózní tromboembolie (VTE)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Nekomplikovaná hluboká žilní trombóza (DVT) nebo plicní embolie (PE) ≤ stupeň 3 	<p>Je třeba přerušit léčbu binimetinibem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0 nebo 1, znovu zahájit léčbu sníženou dávkou, nebo • pokud nedojde ke zlepšení, trvale ukončit léčbu binimetinibem.
<ul style="list-style-type: none"> • PE stupně 4 	<p>Je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem.</p>

Závažnost nežádoucích účinků^a	Binimetinib
<i>Abnormální laboratorní výsledky jaterních funkcí</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 2 aspartátaminotransferáza (AST) nebo alaninaminotransferáza (ALT) >3x – ≤5x horní hranice normálních hodnot (ULN)) 	<p>Je třeba udržovat dávku binimetinibu. Pokud během 2 týdnů nedojde ke zlepšení, má se léčba binimetinibem přerušit až do zlepšení na stupeň 0 nebo 1 nebo na výchozí hodnoty, poté opět zahájit léčbu stejnou dávkou.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • První výskyt stupně 3 (AST nebo ALT >5x ULN a bilirubin v krvi >2x ULN) 	<p>Je třeba přerušit léčbu binimetinibem až na 4 týdny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0 nebo 1 nebo na výchozí hodnotu, má se znovu zahájit léčba sníženou dávkou, nebo • pokud nedojde ke zlepšení, je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem.
<ul style="list-style-type: none"> • První výskyt stupně 4 (AST nebo ALT >20 ULN) 	<p>Je třeba přerušit léčbu binimetinibem až na 4 týdny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0 nebo 1 nebo na výchozí hodnotu, znovu zahájit léčbu sníženou dávkou, nebo • pokud nedojde ke zlepšení, trvale ukončit léčbu binimetinibem. <p>Nebo trvale ukončit léčbu binimetinibem.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Rekurentní výskyt stupně 3 (AST nebo ALT > 5x ULN a bilirubin v krvi > 2x ULN) 	<p>Je třeba zvážit trvalé ukončení léčby binimetinibem.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Rekurentní výskyt stupně 4 (AST nebo ALT >20 ULN) 	<p>Je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem.</p>
<i>Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 2 	<p>Je třeba přerušit léčbu binimetinibem až na 4 týdny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0 nebo 1, znovu zahájit léčbu sníženou dávkou, nebo • pokud nedojde během 4 týdnů ke zlepšení, trvale ukončit léčbu binimetinibem.
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 3 nebo stupeň 4 	<p>Je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem.</p>

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) verze 4.03

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávkování binimetinibu (při použití v kombinaci s enkorafenibem) – další nežádoucí účinky

Závažnost nežádoucích účinků	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> • Rekurentní nebo netolerovatelné nežádoucí účinky stupně 2 • První výskyt nežádoucího účinku stupně 3 	<p>Je třeba přerušit léčbu binimetinibem až na 4 týdny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0 nebo 1 nebo na výchozí hodnotu, znovu zahájit léčbu sníženou dávkou, nebo • pokud nedojde ke zlepšení, trvale ukončit léčbu binimetinibem.
<ul style="list-style-type: none"> • První výskyt nežádoucího účinku stupně 4 	<p>Je třeba přerušit léčbu binimetinibem až na 4 týdny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pokud dojde ke zlepšení na stupeň 0 nebo 1 nebo na výchozí hodnotu, znovu zahájit léčbu sníženou dávkou, nebo • pokud nedojde ke zlepšení, trvale ukončit léčbu binimetinibem. <p>Nebo trvale ukončit léčbu binimetinibem.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Rekurentní výskyt nežádoucího účinku stupně 3 	<p>Je třeba zvážit trvalé ukončení léčby binimetinibem.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Rekurentní výskyt nežádoucího účinku stupně 4 	<p>Je třeba trvale ukončit léčbu binimetinibem.</p>

Délka léčby

V léčbě se má pokračovat, dokud z ní má pacient prospěch, nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Vynechání dávek

Jestliže dojde k vynechání dávky binimetinibu, má pacient tuto dávku užít jenom tehdy, pokud do další plánované dávky zbývá více než 6 hodin.

Zvracení

Při zvracení po podání binimetinibu nemá pacient tuto dávku nahrazovat a má užít až další plánovanou dávku.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a více let není nutné upravovat dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) není nutné upravovat dávkování.

Vzhledem k tomu, že enkorafenib se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou (Child-Pugh třída B) a těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C), není u těchto pacientů doporučeno ani podávání binimetinibu (viz bod 4.2 SmPC enkorafenibu).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné upravovat dávkování (viz bod 5.2).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost binimetinibu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Mektovi se podává perorálně.

Tablety se mají polykat v celku a zapít vodou. Mohou se užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Binimetinib se má podávat v kombinaci s enkorafenibem. Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu enkorafenibem viz bod 4.4 SmPC enkorafenibu.

Testování mutace BRAF

Před zahájením léčby binimetinibem v kombinaci s enkorafenibem musí být u pacientů potvrzena pozitivita mutace V600 genu BRAF validovaným testem. Účinnost a bezpečnost binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem byla stanovena pouze u pacientů s nádory exprimujícími mutace V600E a V600K genu BRAF. Binimetinib v kombinaci s enkorafenibem se nemá používat u pacientů s maligním melanomem s divokým typem genu BRAF.

Binimetinib v kombinaci s enkorafenibem u pacientů s progresí po BRAF inhibitoru

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se pacientů užívajících kombinaci enkorafenibu a binimetinibu, u nichž došlo k progresi po dřívější léčbě inhibitorem BRAF podávaným v rámci léčby neresekovatelného nebo metastazujícího melanomu s mutací V600 v genu BRAF. Údaje ukazují, že u těchto pacientů byla účinnost kombinace nižší.

Binimetinib v kombinaci s enkorafenibem u pacientů s mozkovými metastázami

U pacientů s melanomem s mutací V600 v genu BRAF, který metastazoval do mozku, jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se účinnosti kombinace binimetinibu a enkorafenibu (viz bod 5.1).

Dysfunkce levé srdeční komory (LVD)

Při podávání binimetinibu byla hlášena LVD definovaná jako symptomatické nebo asymptomatické snížení ejekční frakce.

Doporučuje se provést vyšetření LVEF pomocí echokardiogramu nebo MUGA scanu před zahájením léčby binimetinibem, 1 měsíc po zahájení léčby a poté po dobu léčby přibližně v 3měsíčních intervalech nebo častěji, pokud je klinická indikace. Jestliže se během léčby objeví pokles LVEF, je možné přerušit léčbu, snížit dávku nebo léčbu ukončit (viz bod 4.2).

Bezpečnost binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem nebyla stanovena u pacientů, kteří měli výchozí LVEF pod 50 % nebo pod dolní hranici normálních hodnot. Proto je u těchto pacientů zapotřebí podávat binimetinib s opatrností a v případě jakékoli symptomatické poruchy funkce levé srdeční komory, LVEF stupně 3-4 nebo při absolutním snížení LVEF proti výchozím hodnotám o $\geq 10\%$ má být léčba binimetinibem přerušena a LVEF se má kontrolovat každé 2 týdny, dokud se hodnoty neupraví.

Hemoragie

Při léčbě binimetinibem může dojít k hemoragii včetně těžkých hemoragických příhod (viz bod 4.8). Riziko hemoragie může být vyšší při současné antikoagulační a protidestičkové léčbě. Při výskytu

hemoragických příhod stupně ≥ 3 a podle klinické indikace je možné přerušit podávání přípravku, snížit dávku nebo léčbu ukončit (viz tabulka 2 v bodě 4.2).

Oční toxicity

U pacientů léčených binimetinibem se mohou vyskytnout oční toxicity zahrnující RPED a RVO. U pacientů léčených binimetinibem v kombinaci s enkorafenibem byla hlášena uveitida zahrnující iridocyklitidu a iritidu (viz bod 4.8).

Binimetinib se nedoporučuje u pacientů s RVO v anamnéze. U pacientů s predispozicí k RVO nebyla stanovena bezpečnost binimetinibu; predisponující faktory zahrnují nekontrolovaný glaukom, oční hypertenzi, nekontrolovaný diabetes mellitus nebo hyperviskózní či hyperkoagulační syndrom v anamnéze. U těchto pacientů se má binimetinib podávat s opatrností.

U pacientů mají být při každé návštěvě vyšetřeny příznaky nové poruchy zraku nebo zhoršení zraku. Pokud jsou zjištěny příznaky nové poruchy zraku nebo zhoršení poruchy zraku, včetně snížení rozsahu centrálního vidění, rozmazaného vidění nebo ztráty zraku, doporučuje se neodkladné oftalmologické vyšetření.

Při výskytu symptomatické RPED je možné snížit dávku, přerušit léčbu nebo léčbu ukončit (viz tabulka 1 v bodě 4.2).

V případě výskytu RVO je třeba léčbu binimetinibem trvale ukončit (viz tabulka 1 v bodě 4.2).

Pokud se během léčby u pacienta objeví uveitida, viz pokyny v bodě 4.2 v SmPC enkorafenibu.

Zvýšení CK a rhabdomyolýza

U pacientů léčených binimetinibem bylo hlášeno asymptomatické zvýšení CK (viz bod 4.8) a méně často rhabdomyolýza. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům s neuromuskulárními chorobami spojenými se zvýšením CK a rhabdomyolýzou.

Hladina CK a kreatininu se má monitorovat jednou měsíčně po dobu prvních 6 měsíců léčby a dle klinické indikace. Pacienty je zapotřebí poučit, aby měli během léčby dostatečný příjem tekutin. Podle závažnosti příznaků a stupně zvýšení CK nebo kreatininu může být nutné snížit dávku, přerušit nebo trvale ukončit léčbu binimetinibem (viz tabulka 1 v bodě 4.2).

Hypertenze

Při použití binimetinibu byla hlášena hypertenze nebo zhoršení stávající hypertenze. Při zahájení léčby má být změřen krevní tlak a monitorován během léčby, hypertenze se má kontrolovat pomocí vhodné standardní terapie. V případě těžké hypertenze se doporučuje dočasně přerušit léčbu binimetinibem, dokud se hypertenzi nepodaří zvládnout (viz tabulka 2 v bodě 4.2).

Venózní tromboembolie (VTE)

Při podávání binimetinibu se může vyskytnout VTE (viz bod 4.8). Binimetinib se má používat s opatrností u pacientů s rizikovými faktory pro VTE nebo s VTE v anamnéze.

Pokud se během léčby u pacienta vyskytne VTE nebo plicní embolie, je třeba přerušit podávání, snížit dávku nebo ukončit léčbu binimetinibem (viz tabulka 1 v bodě 4.2).

Pneumonitida/Intersticiální plicní onemocnění

Při léčbě binimetinibem se může objevit pneumonitida/ILD. Léčbu binimetinibem je třeba přerušit u pacientů s podezřením na pneumonitidu neboILD, včetně pacientů s novými nebo progredujícími plicními symptomy nebo nálezy zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, retikulární opacity nebo plicní infiltráty (viz tabulka 1 v bodě 4.2). U pacientů s diagnózou pneumonitidy neboILD související s léčbou se má podávání binimetinibu trvale ukončit.

Nové primární malignity

U pacientů léčených inhibitory BRAF byly pozorovány nové primární malignity v kožní i jiné než kožní lokalizaci, které se mohou vyskytnout při podávání binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem (viz bod 4.8).

Kožní malignity

U pacientů léčených binimetinibem v kombinaci s enkorafenibem byl pozorován výskyt kožních malignit jako je kožní spinocelulární karcinom (cuSCC) včetně keratoakantomu. Dermatologické vyšetření se má provést před zahájením léčby binimetinibem v kombinaci s enkorafenibem, každé 2 měsíce po dobu léčby a až 6 měsíců po ukončení kombinované léčby. Suspektní kožní léze mají být řešeny dermatologickou excizí a dermatopatologicky vyšetřeny. Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě informovali lékaře, pokud se objeví nové kožní léze. Léčba binimetinibem a enkorafenibem má pokračovat bez jakékoliv úpravy dávky.

Mimokožní malignity

Na základě svého mechanismu účinku může enkorafenib podporovat vznik malignit spojených s aktivací RAS, a to buď mutací, nebo jiným mechanismem. Pacienti léčení binimetinibem v kombinaci s enkorafenibem mají podstupovat vyšetření hlavy a krku, hrudníku/břicha počítačovou tomografií (CT sken), anální a pánevní vyšetření (u žen) a vyšetření krevního obrazu před zahájením léčby, během léčby a na jejím konci, dle klinického posouzení.

Pokud se u pacientů vyvinou mimokožní malignity s RAS pozitivní mutací, je nutné zvážit trvalé ukončení léčby binimetinibem a enkorafenibem. U pacientů s dřívějším výskytem nádoru spojeného s mutací RAS nebo s tímto nádorem v současnosti je zapotřebí před podáním binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem pečlivě zvážit přínosy a rizika léčby.

Abnormální laboratorní výsledky jaterních testů

Při podávání binimetinibu se mohou vyskytnout abnormální laboratorní hodnoty jaterních enzymů včetně zvýšení AST a ALT (viz bod 4.8). Před zahájením léčby binimetinibem a enkorafenibem se mají zkontrolovat hodnoty jaterních testů a mají být monitorovány alespoň jednou měsíčně po dobu prvních 6 měsíců léčby; poté dle klinické indikace. V případě abnormálních jaterních testů je možné snížit dávku nebo přerušit či ukončit léčbu (viz tabulka 1, bod 4.2).

Porucha funkce jater

Primární cestou eliminace binimetinibu je především glukuronidace, jako součást jeho metabolismu v játrech (viz bod 5.2). Vzhledem k tomu, že u pacientů se středně těžkou (Child-Pugh třída B) a těžkou (Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater se nedoporučuje enkorafenib, není u těchto pacientů doporučeno ani podávání binimetinibu (viz body 4.2 a 5.2).

Intolerance laktózy

Mektovi obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na binimetinib

Binimetinib je primárně metabolizován glukuronidací zprostředkovanou enzymem UGT1A1. Klinický význam lékových interakcí zprostředkovaných UGT1A1 není pravděpodobný (viz bod 5.2), avšak formální klinická studie, která by tuto skutečnost ověřila, nebyla provedena. Proto se mají induktory

(jako je rifampicin a fenobarbital) a inhibitory UGT1A1 (jako je indinavir, atazanavir, sorafenib) podávat současně s binimetinibem s opatrností.

Přestože je enkorafenib poměrně silným reverzibilním inhibítorem UGT1A1, nebyly klinicky pozorovány žádné rozdíly v expozici binimetinibu při současném podávání binimetinibu s enkorafenibem (viz bod 5.2).

Induktory enzymů CYP1A2 (jako je karbamazepin a rifampicin) a induktory transportu přes Pgp (jako je třezalka tečkovaná nebo fenytoin) mohou snižovat expozici binimetinibu, což může vést k poklesu jeho účinnosti.

Účinky binimetinibu na jiné léčivé přípravky

Binimetinib je potenciálním induktorem CYP1A2 a při jeho současném podávání s citlivými substráty (jako je duloxetin nebo theofylin) je zapotřebí postupovat s opatrností.

Binimetinib je slabým inhibítorem OAT3 a při jeho současném podávání s citlivými substráty (jako je pravastatin nebo ciprofloxacín) je zapotřebí postupovat s opatrností.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby binimetinibem a alespoň 1 měsíc po poslední dávce užívat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o používání binimetinibu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Binimetinib se nedoporučuje během těhotenství ani u žen schopných otěhotnět, jestliže neužívají antikoncepci. Pokud je binimetinib užíván během těhotenství, nebo pokud pacientka otěhotní během léčby binimetinibem, je třeba ji informovat o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se binimetinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojenečnou novorozence/děti nelze vyloučit. S přihlédnutím k přínosům kojení pro dítě a k přínosům léčby pro matku je třeba rozhodnout, zda ukončit kojení nebo léčbu přípravkem Mektovi.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinku binimetinibu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Binimetinib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V klinických studiích byly u pacientů léčených binimetinibem hlášeny poruchy zraku. Pacienty je třeba poučit, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje, pokud zaznamenají poruchy zraku nebo jakýkoli jiný nežádoucí účinek, který může ovlivnit jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost binimetinibu (45 mg perorálně dvakrát denně) v kombinaci s enkorafenibem (450 mg perorálně jednou denně) (nadále v textu uváděno jako Combo 450) byla hodnocena u 274 pacientů

s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací BRAF V600 (nadále v textu uváděno jako sloučená populace Combo 450), kteří byli zařazeni do dvou studií fáze II (CMEK162X2110 a CLG818X2109) a jedné studie fáze III (CMEK162B2301, část 1). U pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem (n = 274) léčených binimetinibem v kombinaci s enkorafenibem se při doporučeném dávkování nejčastěji ($\geq 25\%$) vyskytovaly následující nežádoucí účinky: únava, nauzea, průjem, zvracení, odchlípení sítnice, bolest břicha, artralgie, zvýšená hladina CK v krvi a myalgie.

Bezpečnost enkorafenibu (300 mg perorálně jednou denně) v kombinaci s binimetinibem (45 mg perorálně dvakrát denně) byla hodnocena u 257 pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací BRAF V600 (nadále v textu uváděno jako sloučená populace Combo 300), kteří byli zařazeni do studie fáze III (CMEK162B2301, část 2). U pacientů léčených enkorafenibem v dávce 300 mg spolu s binimetinibem se nejčastěji ($\geq 25\%$) vyskytovaly následující nežádoucí účinky: únava, nauzea a průjem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a kategorie frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky u pacientů léčených binimetinibem v kombinaci s enkorafenibem v doporučených dávkách (n = 274)

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence (všech stupňů)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	Kožní spinocelulární karcinom ^a	Časté
	Bazocelulární karcinom [*]	Časté
	Kožní papilom [*]	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie	Velmi časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita ^b	Časté
Poruchy nervového systému	Periferní neuropatie [*]	Velmi časté
	Závrať [*]	Velmi časté
	Bolest hlavy [*]	Velmi časté
	Dysgeuzie	Časté
	Paréza lícního nervu ^c	Méně časté
Poruchy oka	Poruchy vidění [*]	Velmi časté
	RPED [*]	Velmi časté
	Uveitida [*]	Časté
Srdeční poruchy	Dysfunkce levé srdeční komory ^d	Časté
Cévní poruchy	Hemoragie ^e	Velmi časté
	Hypertenze [*]	Velmi časté
	Venózní tromboembolie ^f	Časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha [*]	Velmi časté
	Průjem [*]	Velmi časté
	Zvracení [*]	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	Zácpa	Velmi časté
	Kolitida ^g	Časté
	Pankreatitida [*]	Méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Hyperkeratóza [*]	Velmi časté
	Vyrážka [*]	Velmi časté

	Suchá kůže*	Velmi časté
	Pruritus*	Velmi časté
	Alopecie*	Velmi časté
	Fotosenzitivita*	Časté
	Akneiformní dermatitida*	Časté
	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES)	Časté
	Erytém*	Časté
	Panikulitida*	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie*	Velmi časté
	Poruchy svalů/myalgie ^h	Velmi časté
	Bolest zad	Velmi časté
	Bolest v končetině	Velmi časté
	Rhabdomyolýza	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	Selhání ledvin*	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie*	Velmi časté
	Periferní edém ⁱ	Velmi časté
	Únava*	Velmi časté
Vyšetření	Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi	Velmi časté
	Zvýšení aminotransferáz*	Velmi časté
	Zvýšení gamaglutamyltransferázy*	Velmi časté
	Zvýšení kreatininu v krvi*	Časté
	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	Časté
	Zvýšení amylázy	Časté
	Zvýšení lipázy	Časté

*složené termíny, které zahrnují více než jeden preferovaný termín

^a zahrnuje keratoakantom, spinocelulární karcinom, spinocelulární karcinom rtu a spinocelulární karcinom kůže

^b zahrnuje angioedém, hypersenzitivitu na lék, hypersenzitivitu, hypersenzitivní vaskulitidu a kopřivku

^c zahrnuje poruchu lícního nervu, paralýzu lícního nervu, parézu lícního nervu

^d zahrnuje dysfunkci levé srdeční komory, sníženou ejekční frakci, srdeční selhání a abnormální ejekční frakci

^e zahrnuje hemoragii v různých lokalizacích včetně mozkové

^f zahrnuje plicní embolii, hlubokou žilní trombózu, embolii, tromboflebitidu, povrchovou tromboflebitidu a trombózu

^g zahrnuje kolitidu, ulcerózní kolitidu, enterokolitidu a proktitidu

^h zahrnuje myalgie, svalovou slabost, svalové spasmy, poranění svalu, myopatii, myozitidu

ⁱ zahrnuje retenci tekutin, periferní edém, lokalizovaný edém

Při podávání enkorafenibu v dávce 300 mg jednou denně v kombinaci s binimetinibem v dávce 45 mg dvakrát denně (Combo 300) ve studii CMEK162B2301, část 2, byla frekvence výskytu nižší než ve sloučené populaci Combo 450 u následujících nežádoucích účinků: anemie, periferní neuropatie, hemoragie, hypertenze, pruritus (časté); a kolitida, zvýšení hladiny amylázy a zvýšení lipázy (méně časté).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kožní malignity

Při podávání binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem byl hlášen cuSCC (viz bod 4.8 SmPC enkorafenibu).

Oční účinky

Ve sloučené populaci Combo 450 byla hlášena RPED u 29,6 % (81/274) pacientů. RPED byla stupně 1 (asymptomatická) u 21,2 % (58/274) pacientů, stupně 2 u 6,6 % (18/274) pacientů a stupně 3

u 1,8 % (5/274) pacientů. Tyto nežádoucí účinky byly většinou hlášeny jako retinopatie, odchlípení retiny, subretinální tekutina, makulární edém a chorioretinopatie, a u 4,7 % (13/274) pacientů vedly k přerušení léčby nebo k úpravě dávky. Medián doby do prvního výskytu RPED (jakéhokoli stupně) byl 1,5 měsíce (rozsah 0,03 až 17,5 měsíce).

Poruchy zraku zahrnující rozmazané vidění a snížení zrakové ostrosti se vyskytly u 21,5 % (59/274) pacientů. Poruchy zraku byly obecně reverzibilní.

Při použití binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem byla hlášena také uveitida (viz bod 4.8 SmPC enkorafenibu).

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byl výskyt RPED ve skupině Combo 300 pozorován u 12,5 % (32/257) pacientů; u 0,4 % pacientů (1/257) byl RPED stupně 4.

Dysfunkce levé srdeční komory (LVD)

Ve sloučené populaci Combo 450 byla hlášena LVD u 8,4 % (23/274) pacientů. LVD stupně 3 se vyskytla u 1,1 % (3/274) pacientů. LVD vedla k ukončení léčby u 0,4 % (1/274) pacientů, k přerušení léčby nebo ke snížení dávky u 6,6 % (18/274) pacientů.

Medián doby do prvního výskytu LVD (jakéhokoli stupně) byl 4,4 měsíce (rozsah 0,03 až 21,3 měsíce) u pacientů, kteří měli hodnotu LVEF pod 50 %. Průměrná hodnota LVEF ve sloučené populaci Combo 450 poklesla o 5,9 %, tj. z průměrných výchozích hodnot 63,9 % na 58,1 %. Po přerušení léčby nebo úpravě dávky byla LVD obecně reverzibilní.

Hemoragie

Hemoragické účinky byly pozorovány u 17,9 % (49/274) pacientů ve sloučené populaci Combo 450. Většina těchto nežádoucích příhod byla stupně 1 nebo 2 (14,6 %); 3,3 % byly stupně 3 nebo 4.

U několika pacientů bylo zapotřebí dávku snížit nebo přerušit léčbu (0,7 %, tj. 2/274). Hemoragické účinky byly příčinou ukončení léčby u 1,1 % (3/274) pacientů. Nejčastější hemoragické účinky byly hematurie u 3,3 % (9/274) pacientů, rektální hemoragie u 2,9 % (8/274) pacientů a hematochezie u 2,9 % (8/274) pacientů. U jednoho pacienta došlo k fatálnímu krvácení z peptického vředu spolu se souběžným multiorgánovým selháním, které bylo příčinou úmrtí. Krvácení do mozku bylo hlášeno u 1,5 % (4/274) pacientů s fatálním průběhem u 3 pacientů. Ke všem uvedeným účinkům došlo v souvislosti s výskytem nových metastáz v mozku nebo s jejich progresí.

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byl výskyt hemoragie ve skupině Combo 300 pozorován u 6,6 % (17/257) pacientů; u 1,6 % pacientů (4/257) byla hemoragie stupně 3 až 4.

Hypertenze

Nové zvýšení krevního tlaku nebo zhoršení preexistující hypertenze bylo hlášeno u 11,7 % (32/274) pacientů léčených Combo 450. Hypertenze, hlášená jako nežádoucí účinek stupně 3, se vyskytla u 5,5 % (15/274) pacientů a zahrnovala hypertenzní krizi (0,4 % tj. 1/274). Hypertenze vedla k přerušení léčby nebo úpravě dávky u 2,9 % pacientů. Hypertenzní nežádoucí účinky vyžadovaly další léčbu u 8,0 % (22/274) pacientů.

Venózní tromboembolie (VTE)

U pacientů léčených Combo 450 se vyskytla VTE u 4,7 % (13/274) pacientů včetně 2,2 % (6/274) pacientů, kteří měli plicní embolii. Ve sloučené populaci Combo 450 byla hlášena VTE stupně 1 nebo 2 u 3,6 % (10/274) pacientů a VTE stupně 3 nebo 4 u 1,1 % (3/274) pacientů. VTE vedla k přerušení léčby nebo k úpravě dávky u 1,1 % (3/274) pacientů a k dodatečné terapii u 4,7 % (13/274) pacientů.

Pankreatitida

Při podávání binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem byla hlášena pankreatitida (viz bod 4.8 SmPC enkorafenibu).

Dermatologické účinky

Dermatologické účinky se mohou vyskytnout, pokud je binimetinib používán v kombinaci s enkorafenibem.

Vyrážka

Ve sloučené populaci Combo 450 se vyrážka vyskytla u 19,7 % (54/274) pacientů. Většinou měla lehký průběh, stupeň 3 nebo 4 byl hlášen u 0,7 % (2/274) pacientů. K ukončení léčby z důvodu vyrážky došlo u 0,4 % (1/274) pacientů a k přerušení léčby nebo k úpravě dávky došlo u 1,1 % (3/274) pacientů.

Akneiformní dermatitida

U pacientů léčených Combo 450 se vyskytla akneiformní dermatitida u 4,4 % (12/274) pacientů, byla stupně 1 a 2 a ani v jednom případě nevedla k ukončení léčby. Úprava dávky byla hlášena u 0,7 % (2/274) pacientů.

Syndrom palmoplantární erytrodysestezie

Při podávání binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem se může vyskytnout PPES (viz bod 4,8 SmPC enkorafenibu).

Fotosenzitivita

Ve sloučené populaci Combo 450 byla pozorována fotosenzitivita u 4,0 % (11/274) pacientů. Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně 1 až 2, stupeň 3 byl hlášen u 0,4 % (1/274) pacientů, přičemž v žádném případě nedošlo k ukončení léčby. K přerušení léčby nebo úpravě dávky došlo u 0,4 % (1/274) pacientů.

Paréza lícního nervu

Při podávání binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem byl hlášen výskyt parézy lícního nervu (viz bod 4,8 SmPC enkorafenibu).

Zvýšení CK / rhabdomyolýza

Ve sloučené populaci Combo 450 bylo hlášeno většinou mírné asymptomatické zvýšení CK v krvi, které se vyskytlo u 27,0 % (74/274) pacientů. Incidence nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 byla 5,8 % (16/274) pacientů. Medián doby do prvního výskytu nežádoucího účinku byl 2,7 měsíce (rozsah 0,5 až 17,5 měsíce).

Rhabdomyolýza byla hlášena u 0,4 % (1/274) pacientů léčených enkorafenibem v kombinaci s binimetinibem. U tohoto pacienta byla rhabdomyolýza pozorována současně se symptomatickým zvýšením CK na stupeň 4.

Porucha funkce ledvin

Při podávání binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem se vyskytlo zvýšení kreatininu v krvi a selhání ledvin (viz bod 4.8 SmPC enkorafenibu).

Abnormální laboratorní výsledky jaterních testů

Ve sloučené populaci Combo 450 byly hlášeny abnormální laboratorní výsledky testů jaterních funkcí s incidencemi:

- zvýšení aminotransferáz: 15,7 % (43/274) celkem, z toho stupeň 3-4: 5,5 % (15/274)
- GGT: 14,6 % (40/274) celkem, z toho stupeň 3-4: 8,4 % (23/274)

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byla incidence abnormálních výsledků jaterních testů ve skupině Combo 300 následující:

- zvýšení aminotransferáz: 13,2 % (34/257) celkem, z toho stupeň 3-4: 5,4 % (14/257)
- zvýšení GGT: 14,0 % (36/257) celkem, z toho stupeň 3-4: 4,7 % (12/257)

Gastrointestinální poruchy

Ve sloučené populaci Combo 450 byl pozorován průjem u 38 % (104/274) pacientů, z toho u 3,3 % (9/274) pacientů byl stupně 3 nebo 4. K ukončení léčby z důvodu průjmu došlo u 0,4 % pacientů a k přerušení léčby nebo k úpravě dávky u 4,4 % pacientů. Zácpa se vyskytla u 24,1 % (66/274) pacientů a byla stupně 1 nebo 2. Bolest břicha byla hlášena u 27,4 % (75/274) pacientů a u 2,6 % (7/274) pacientů byla stupně 3.

Nauzea se vyskytla u 41,6 % (114/274) pacientů, přičemž stupeň 3 nebo 4 byl pozorován u 2,6 % (7/274) pacientů. Zvracení se vyskytlo u 28,1 % (77/274) pacientů, stupeň 3 nebo 4 byl hlášen u 2,2 % (6/274) pacientů.

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byla ve skupině Combo 300 pozorována nauzea u 27,2 % (70/257) pacientů; u 1,6 % pacientů (4/257) byla stupně 3. Zvracení se vyskytlo u 15,2 % (39/257) pacientů, z toho stupeň 3 byl hlášen u 0,4 % (1/257) pacientů. Průjem se vyskytl u 28,4 % (73/257) pacientů, z toho stupeň 3 byl hlášen u 1,6 % (4/257) pacientů.

Gastrointestinální poruchy byly obvykle zvládnuty standardní léčbou.

Anemie

Ve sloučené populaci Combo 450 byla hlášena anemie u 19,7 % (54/274) pacientů; 4,7 % (13/274) pacientů mělo anemii stupně 3 nebo 4. U žádného pacienta nebylo nutné kvůli anemii ukončit léčbu; u 1,5 % (4/274) pacientů bylo třeba léčbu přerušit nebo upravit dávku.

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byla ve skupině Combo 300 pozorována anemie u 9,7 % (25/257) pacientů; u 2,7 % pacientů (7/257) byla stupně 3-4.

Bolest hlavy

Ve sloučené populaci Combo 450 byla hlášena bolest hlavy u 21,5 % (59/274) pacientů; u 1,5 % (4/274) pacientů byla bolest hlavy stupně 3.

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byla ve skupině Combo 300 hlášena bolest hlavy u 12,1 % (31/257) pacientů; u 0,4 % pacientů (1/257) byla stupně 3.

Únava

Ve sloučené populaci Combo 450 byla hlášena únava u 43,8 % (120/274) pacientů; u 2,9 % (8/274) pacientů byla únava stupně 3.

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byla ve skupině Combo 300 hlášena únava u 33,5 % (86/257) pacientů; u 1,6 % pacientů (4/257) byla stupně 3-4.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Z pacientů léčených Combo 450 (n = 274) bylo 194 pacientů (70,8 %) ve věku <65 let, 65 pacientů (23,7 %) ve věku 65 až 74 let a 15 pacientů (5,5 %) ve věku >75 let. Mezi staršími (≥ 65 let) a mladšími pacienty nebyly celkově pozorovány žádné rozdíly v účinnosti ani bezpečnosti. Pacienti ve věku ≥65 let nezaznamenali častější nežádoucí účinky než mladší pacienti. V malé skupině pacientů ve věku ≥75 let (n = 15) se projevila vyšší tendence k závažným nežádoucím účinkům a nežádoucím účinkům, které vedly k ukončení léčby.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

B.9 Předávkování

Nejvyšší dávka binimetinibu podávaného samostatně v klinických studiích byla 80 mg perorálně dvakrát denně a byla spojena s oční (chorioretinopatie) a kožní (akneiformní dermatitida) toxicitou.

V případě předávkování neexistuje žádná specifická léčba. Pokud dojde k předávkování, má být zavedena podpůrná léčba a odpovídající monitorování pacienta dle potřeby. Vzhledem k tomu, že binimetinib se z velké části váže na plazmatické proteiny, hemodialýza nebude při léčbě předávkování binimetinibem pravděpodobně účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EE03

Mechanismus účinku

Binimetinib je ATP-nekompetitivní reverzibilní inhibitor kinázové aktivity kináz MEK1 (mitogenem aktivovaná extracelulárním signálem regulovaná kináza 1) a MEK2. V bezbuněčném systému binimetinib inhibuje MEK1 a MEK2, hodnota poloviny jeho maximální inhibiční koncentrace (IC_{50}) je 12-46 nM. Proteiny MEK jsou tzv. upstream regulátory v dráze ERK (extracelulárním signálem regulovaná kináza), která podporuje buněčnou proliferaci. U melanomu a dalších nádorů je tato dráha často aktivována mutovanými formami BRAF, které aktivují MEK. Binimetinib brání aktivaci MEK přes BRAF a inhibuje kinázovou aktivitu MEK. Binimetinib inhibuje růst melanomových linií s mutací BRAF V600 a vykazuje protinádorové účinky u zvířecích modelů melanomu s mutací BRAF V600.

Kombinace s enkorafenibem

Binimetinib i enkorafenib (inhibitor BRAF, viz bod 5.1 SmPC enkorafenibu) inhibují dráhu MAPK, což má za následek vyšší protinádorovou aktivitu.

Kombinace enkorafenibu a binimetinibu kromě toho také zabraňovala projevům rezistence na léčbu u xenotransplantátů lidských melanomových buněk s BRAF V600E mutací *in vivo*.

Klinická účinnost a bezpečnost

Neresekovatelný nebo metastazující melanom s mutací BRAF V600

Bezpečnost a účinnost binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem byla hodnocena v multicentrické, otevřené klinické studii fáze III s 2 částmi, s randomizací (1:1:1) a aktivní kontrolní skupinou. Studie byla prováděna u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací BRAF V600 E nebo K (studie CMEK162B2301), která byla potvrzena BRAF testem. Pacienti měli histologicky potvrzený kožní nebo neurčený primární melanom; pacienti s uveálním nebo mukózním melanomem byli ze studie vyloučeni. Byla povolena předchozí adjuvantní terapie a jedna předchozí imunoterapie z důvodu neresekovatelného lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění. Dřívější léčba inhibitory BRAF/MEK nebyla povolena.

Studie CMEK162B2301, část 1

V části 1 byli pacienti ve studii randomizováni do skupiny léčené binimetinibem v dávce 45 mg perorálně dvakrát denně a enkorafenibem v dávce 450 mg perorálně jednou denně (Combo 450, n = 192), do skupiny léčené enkorafenibem v dávce 300 mg perorálně jednou denně (nadále v textu uváděna jako Enco 300, n = 194), nebo do skupiny léčené vemurafenibem v dávce 960 mg perorálně dvakrát denně (nadále v textu uváděna jako Vem, n = 191). Léčba pokračovala do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Randomizace byla stratifikována podle stadia (IIIB, IIIC, IVM1a nebo IVM1b oproti IVM1c) dle kritérií AJCC (American Joint Committee on Cancer), podle stavu výkonnosti (0 nebo 1) dle kritérií ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a podle předchozí imunoterapie z důvodu neresekovatelného nebo metastazujícího onemocnění (ano / ne).

Primárním cílem účinnosti byla doba přežití bez progresu (PFS) ve skupině Combo 450 oproti vemurafenibu, což bylo hodnoceno zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (blinded independent review committee – BIRC). Podpůrnou analýzu představovala PFS hodnocená zkoušejícími (hodnocení zkoušejícího). Doplnkovým sekundárním cílovým parametrem bylo srovnání PFS ve skupině Combo 450 oproti Enco 300. Další sekundární cílové parametry účinnosti porovnávaly Combo 450 buď s vemurafenibem nebo s Enco 300 a zahrnovaly celkovou dobu přežití (OS), objektivní poměr odpovědi (ORR), délku léčebné odpovědi (DoR) a podíl kontroly nemoci (DCR) a byly hodnoceny BIRC a hodnocením zkoušejícího.

Medián věku pacientů byl 56 let (rozsah 20 – 89), 58 % byli muži, 90 % bělošská populace a 72 % pacientů měla na začátku léčby ECOG status 0. Většina pacientů měla metastazující onemocnění (95 %) ve stadiu IVM1c (64 %); 27 % pacientů mělo na začátku léčby zvýšenou hladinu laktátdehydrogenázy (LDH) v séru, 45 % pacientů mělo na začátku léčby tumorem postiženy alespoň 3 orgány a 3,5 % pacientů mělo metastázy v mozku. Dvacet sedm pacientů (5 %) bylo již dříve léčeno tzv. checkpoint inhibitory (např. anti-PD1/PDL1 nebo ipilimumab) (8 pacientů v Combo 450 (4 %), 7 pacientů ve skupině s vemurafenibem (4 %); 12 pacientů v Enco 300 (6 %)) včetně 22 pacientů s metastázami (6 pacientů v Combo 450, 5 pacientů ve skupině s vemurafenibem, 11 pacientů v Enco 300) a včetně 5 pacientů s adjuvantní léčbou (2 pacienti v Combo 450, 2 pacienti ve skupině s vemurafenibem a 1 pacient v Enco 300).

Medián doby expozice byl 11,7 měsíce u pacientů ve skupině Combo 450, 7,1 měsíce u pacientů léčených enkorafenibem 300 mg a 6,2 měsíce u pacientů léčených vemurafenibem. Medián RDI (relativní intenzita dávky) ve skupině Combo 450 byl 99,6 % pro binimetinib a 100 % pro enkorafenib; medián RDI v Enco 300 byl 86,2 % a u vemurafenibu 94,5 %.

Část 1 studie CMEK162B2301 prokázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientů léčených ve skupině Combo 450 oproti pacientům léčeným vemurafenibem. Tabulka 4 a obrázek 1 shrnují PFS a další výsledky účinnosti na základě centrálního zaslepeného nezávislého radiologického hodnocení dat.

Výsledky účinnosti na základě hodnocení zkoušejícího byly v souladu s nezávislým centrálním hodnocením. Nestratifikovaná analýza podskupin prokázala číselný odhad ve prospěch Combo 450, včetně LDH na začátku léčby, stavu výkonnosti dle ECOG a stadia dle AJCC.

Tabulka 4: Studie CMEK162B2301, část 1: Výsledky doby přežití bez progresu a potvrzené objektivní míry odpovědi (nezávislé centrální hodnocení)

	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Datum ukončení sběru dat: 19. květen 2016			
PFS (primární analýza)			
Počet příhod (progredující onemocnění (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Medián, měsíce (95% CI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Hodnota p (stratifikovaný log-rank) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,001		
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Nominální hodnota p		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95% CI) (vs. Enco 300) Hodnota p (stratifikovaný log-rank) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Potvrzená míra odpovědi			
Celková četnost odpovědi, n (%) (95% CI)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95 % CI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Trvání odpovědi			
Medián, měsíce (95 % CI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)
Aktualizovaná analýza, datum ukončení sběru dat: 7. listopad 2017			
PFS			
Počet případů (progredující onemocnění) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Medián, měsíce (95% CI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Nominální hodnota p	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Nominální hodnota p		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95% CI) (vs. Enco 300) Nominální hodnota p	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

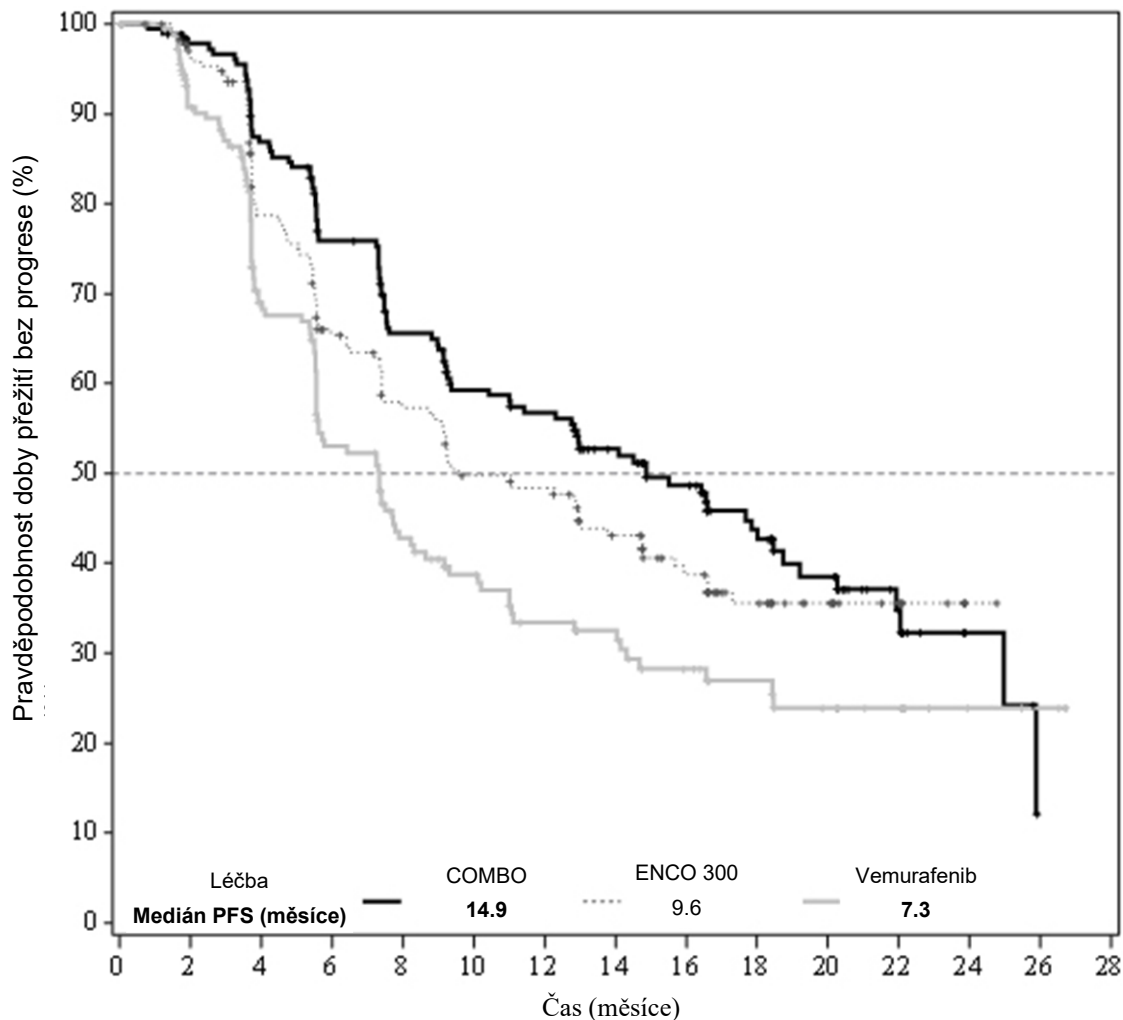
CI (confidence interval) = interval spolehlivosti; CR (complete response) = kompletní léčebná odpověď; DCR (disease control rate) = četnost kontroly onemocnění (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD, týká se pouze pacientů bez cílových lézí, kteří nedosáhli CR nebo měli PD), HR (hazard ratio) = poměr rizik; NE (not estimable) = nelze odhadnout; PFS (progression-free survival) =

doba přežití bez progresce; PR (partial response) = částečná odpověď; SD (stable disease) = stabilní onemocnění, Vem = vemurafenib

^a poměr rizik na základě stratifikovaného Coxova proporčního modelu rizik

^b p hodnota log-rank testu (2stranného)

Obrázek 1 Studie CMEK162B2301, část 1: Kaplan-Meierova křivka doby přežití bez progresce (nezávislé centrální hodnocení; datum ukončení sběru dat: 19. květen 2016)



Pacienti v riziku

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
Vemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

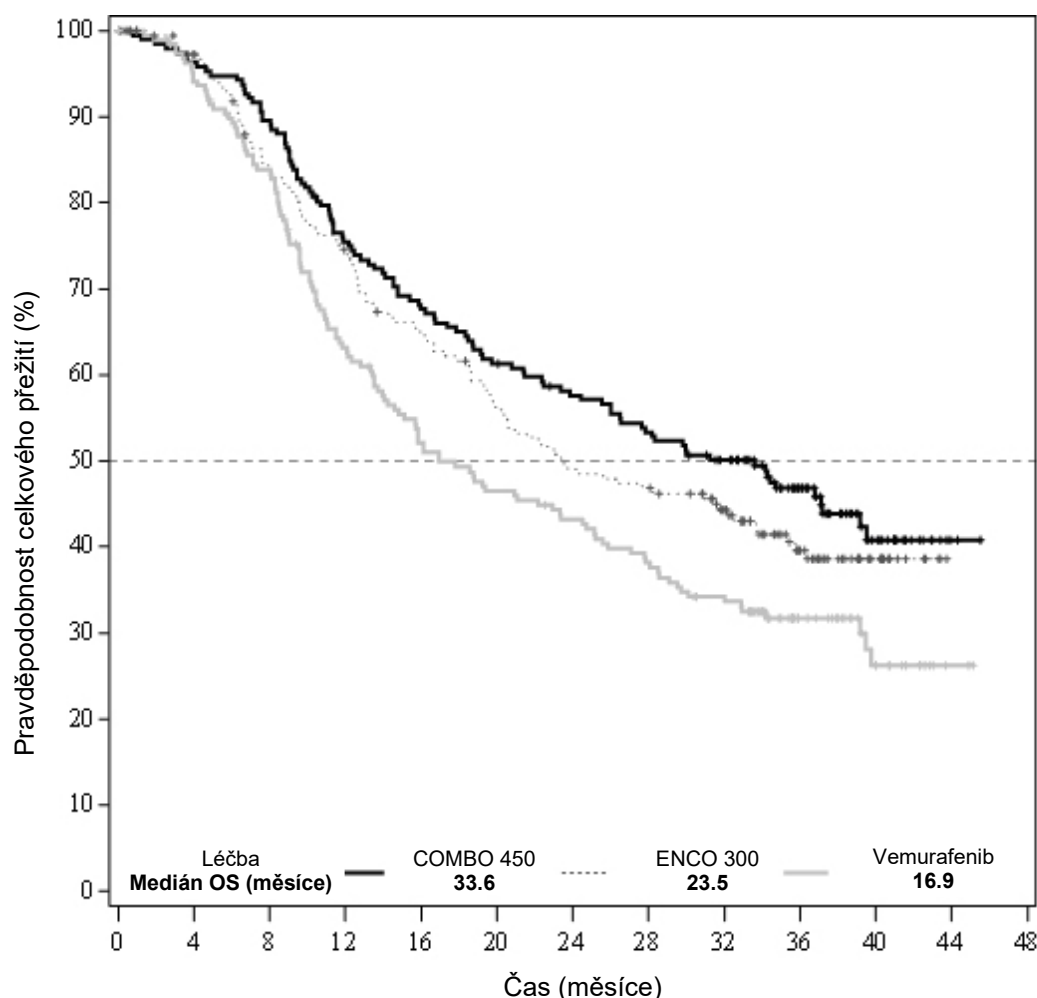
V interim analýze OS ve studii CMEK162B2301, část 1 (datum ukončení sběru dat: 7. listopad 2017) bylo prokázáno statisticky významné zlepšení OS v Combo 450 oproti vemurafenibu (viz tabulka 5 a obrázek 2).

V každé léčebné skupině dostával obdobný podíl pacientů následnou léčbu tzv. checkpoint inhibitory, především pembrolizumabem, nivolumabem a ipilimumabem (34,4 % v Combo 450, 36,1 % u enkorafenibu, 39,8 % u vemurafenibu).

**Tabulka 5: Studie CMEK162B2301, část 1: Výsledky interim analýzy celkového přežití
(datum ukončení sběru dat: 7. listopad 2017)**

	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
OS			
Počet případů (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Medián, měsíce (95% CI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Doba přežití po 12 měsících (95% CI)	75,5 % (68,8; 81,0)	74,6 % (67,6; 80,3)	63,1 % (55,7; 69,6)
Doba přežití po 24 měsících (95% CI)	57,6 % (50,3; 64,3)	49,1 % (41,5; 56,2)	43,2 % (35,9; 50,2)
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Hodnota p (stratifikovaný log-rank)	0,61 (0,47; 0,79) <0,0001		
HR ^a (95% CI) (vs. Enco 300) Hodnota p (stratifikovaný log-rank)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

Obrázek 2 Studie CMEK162B2301, část 1: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití (interim analýza; datum ukončení sběru dat 7. listopad 2017)



Pacienti v riziku

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

Kvalita života (QoL) (Datum ukončení sběru dat: 19. květen 2016)

Pro hodnocení výsledků hlášených pacientem (patient-reported outcomes, PRO) byl použit dotazník FACT-M (The Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma), dotazník kvality života EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 a dotazník EuroQoL-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L), zaměřené na kvalitu života související se zdravotním stavem, funkčností, příznaky melanomu a nežádoucí účinky spojené s léčbou.

Podle FACT-M a EORTC QLQ-C30 došlo u pacientů ve skupině Combo 450 k 10% definitivnímu zhoršení signifikantně později než v ostatních léčebných skupinách. Medián doby do 10% definitivního zhoršení ve skórovacím systému FACT-M nebyl ve skupině Combo 450 dosažen a ve skupině léčené vemurafenibem činil 22,1 měsíce (95 % CI 15,2; NE) s HR pro rozdíl 0,46 (95 % CI 0,29; 0,72). Analýza doby do definitivního 10% zhoršení v dotazníku EORTC QLQ-C30 poskytla obdobné výsledky.

Při každé z návštěv hlásili pacienti ve skupině Combo 450 buď nezměněný stav, nebo mírné zlepšení průměrné změny od výchozích hodnot v dotazníku EQ-5D-5L, zatímco pacienti léčení vemurafenibem nebo enkorafenibem hlásili při každé návštěvě zhoršení (se statisticky významnými rozdíly). Hodnocení změny skóre v čase mělo stejný trend jako v EORTC QLQ-C30 a FACT-M (při všech návštěvách).

Studie CMEK162B2301, část 2

Část 2 studie CMEK162B2301 byla navržena tak, aby zhodnotila přínos binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem oproti samotnému enkorafenibu.

PFS při podávání enkorafenibu v dávce 300 mg perorálně jednou denně v kombinaci s binimetinibem v dávce 45 mg perorálně dvakrát denně (Combo 300, n = 258) byla porovnávána oproti PFS vEnco 300 (n = 280, včetně 194 pacientů z části 1 a 86 pacientů z části 2). Zařazování pacientů do části 2 bylo zahájeno až poté, co byli randomizováni všichni pacienti v části 1.

Predběžná data z části 2 (datum ukončení sběru dat: 9. listopad 2016) ukázala, že po přidání binimetinibu do kombinace se zlepšil medián PFS na odhadovanou hodnotu 12,9 měsíce (95% CI: 10,1; 14,0) v Combo 300 oproti 9,2 měsíce (95% CI: 7,4; 11,0) v Enco 300 (část 1 a 2) v nezávislém centrálním hodnocení (BIRC). Podobné výsledky byly získány v hodnocení zkoušejících. Hodnoty ORR potvrzené BIRC byly 65,9 % (95% CI: 59,8; 71,7) pro Combo 300 a 50,4 % (95% CI: 44,3; 56,4) pro Enco 300 (část 1 a 2). Medián DOR pro odpovědi potvrzený BIRC činil 12,7 měsíce [95% CI: 9,3; 15,1] pro Combo 300 a 12,9 měsíce [95% CI: 8,9; 15,5] pro Enco 300. Medián trvání léčby byl delší v Combo 300 (52,1 týdne) než v Enco 300 (31,5 týdne).

Elektrofyzologie srdce

V analýze bezpečnosti sloučených dat ze studií enkorafenibu v dávce 450 mg jednou denně v kombinaci s binimetinibem v dávce 45 mg dvakrát denně byla incidence nového výskytu prodloužení intervalu QTc >500 ms 0,7 % (2/268) ve skupině léčené enkorafenibem v dávce 450 mg a binimetinibem, a 2,5 % (5/203) ve skupině léčené enkorafenibem samotným. Prodloužení intervalu QTc o > 60 ms oproti hodnotám před léčbou bylo pozorováno u 4,9 % (13/268) pacientů ve skupině s enkorafenibem a binimetinibem a u 3,4 % (7/204) ve skupině s enkorafenibem samotným (viz bod 5.1 SmPC enkorafenibu).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s binimetinibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s melanomem (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika binimetinibu byla studována u zdravých subjektů a pacientů se solidními tumory a pokročilým a neresekovatelným nebo metastazujícím kožním melanomem. Po opakovaných dávkách dvakrát denně současně s enkorafenibem bylo dosaženo ustáleného stavu binimetinibu během 15 dní, bez větší kumulace. Průměrná (CV %) hodnota $C_{max,ss}$ v kombinaci s enkorafenibem, odhadnutá na základě modelu populační PK, byla 654 ng/ml (34,7 %), a průměrná AUC_{ss} byla 2,35 mikrogramů.h/ml (28,0 %). Farmakokinetika binimetinibu byla přibližně lineárně závislá na dávce.

Absorpce

Po perorálním podání je binimetinib rychle absorbován s mediánem T_{max} 1,5 hodiny. Po jednorázové perorální dávce 45 mg [^{14}C] značeného binimetinibu zdravým dobrovolníkům bylo absorbováno nejméně 50 % dávky binimetinibu. Podání jednorázové dávky 45 mg binimetinibu spolu s vysoce tučným, vysoce kalorickým jídlem snížilo maximální koncentraci (C_{max}) binimetinibu o 17 %, zatímco plocha pod křivkou koncentrace (AUC) zůstala beze změn. Studie lékových interakcí u zdravých subjektů ukázala, že v přítomnosti látky ovlivňující pH v žaludku (rabeprazol) se rozsah expozice binimetinibu nezměnil.

Distribuce

Binimetinib se z 97,2 % váže na plazmatické proteiny *in vitro*. Distribuce binimetinibu je vyšší v plazmě než v krvi. U člověka je poměr v krvi/v plazmě 0,718. Po podání jednorázové perorální

dávky 45 mg [¹⁴C] značeného binimetinibu zdravým subjektům je zdánlivý distribuční objem (V_z/F) binimetinibu 374 l.

Biotransformace

Po podání jednorázové perorální dávky 45 mg [¹⁴C] značeného binimetinibu zdravým subjektům bylo zjištěno, že hlavní cesty biotransformace binimetinibu u člověka zahrnují glukuronidaci, N-dealkylaci, hydrolyzu amidu a odštěpení etylenglykolu z postranního řetězce. Maximální podíl přímé glukuronidace na clearance binimetinibu byl odhadnut na 61,2 %. Po podání jednorázové perorální dávky 45 mg [¹⁴C] značeného binimetinibu zdravým subjektům bylo přibližně 60 % radioaktivity v oběhu v plazmě odvozeno z binimetinibu. *In vitro* katalyzují enzymy CYP1A2 a CYP2C19 tvorbu aktivního metabolitu, který představuje méně než 20 % klinické expozice binimetinibu.

Eliminace

Po podání jednorázové perorální dávky 45 mg [¹⁴C] značeného binimetinibu zdravým subjektům bylo 62,3 % radioaktivity vyloučeno ve stolici a 31,4 % v moči. V moči bylo 6,5 % radioaktivity vyloučeno ve formě binimetinibu. Průměrná (CV %) zdánlivá clearance (CL/F) binimetinibu byla 28,2 l/h (17,5 %). Medián (rozsah) terminálního poločasu (T_{1/2}) binimetinibu byl 8,66 h (8,1 až 13,6 h).

Interakce s léčivými přípravky

Účinek induktorů nebo inhibitorů UGT1A1 na binimetinib

Binimetinib je primárně metabolizován glukuronidací zprostředkovanou UGT1A1. V subanalýze klinické studie však nebyl zjištěn žádný zřejmý vztah mezi expozicí binimetinibu a mutačním stavem UGT1A1. Rovněž simulace zkoumající účinek 400 mg atazanaviru (inhibitor UGT1A1) na expozici 45 mg binimetinibu predikovala obdobnou C_{max} binimetinibu bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost atazanaviru. Proto je rozsah lékových interakcí zprostředkovaných UGT1A1 pravděpodobně minimální a není klinicky relevantní; protože však nebyla provedena formální klinická studie, která by tuto skutečnost ověřila, mají se induktory nebo inhibitory UGT1A1 podávat s binimetinibem s opatrností.

Účinek enzymů CYP na binimetinib

CYP1A2 a CYP2C19 katalyzují *in vitro* vznik aktivního metabolitu AR00426032 (M3) mechanismem oxidativní N-desmetylace.

Účinek binimetinibu na substráty CYP

Binimetinib je slabým reverzibilním inhibitorem CYP1A2 a CYP2C9.

Účinek transportních proteinů na binimetinib

Experimenty *in vitro* prokázaly, že binimetinib je substrátem glykoproteinu P (P-gp) a BCRP (breast cancer resistance protein). Inhibice P-gp nebo BCRP pravděpodobně nemá klinicky důležitý důsledek ve zvýšení koncentrace binimetinibu, protože binimetinib vykazuje střední až vysokou pasivní permeabilitu.

Účinek binimetinibu na transportní proteiny

Binimetinib je slabým inhibitorem OAT3. Klinicky významné interakce typu léčivo-léčivo způsobené binimetinibem se u jiných transportérů se neočekávají.

Binimetinib je metabolizován enzymy UGT a CYP1A2 a je substrátem Pgp. Specifické induktory těchto enzymů nebyly studovány; může dojít ke ztrátě účinnosti.

Zvláštní populace

Věk, tělesná hmotnost

Na základě populační farmakokinetické analýzy neměl věk ani tělesná hmotnost klinicky významný vliv na systémovou expozici binimetinibu.

Pohlaví

Na základě populační farmakokinetické (PK) analýzy byla PK binimetinibu u mužů a žen obdobná.

Rasa

Pro hodnocení potenciálních rozdílů v expozici binimetinibu v závislosti na rase nebo etnické příslušnosti nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že binimetinib je primárně metabolizován a eliminován v játrech, mohou mít pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater zvýšenou expozici. Výsledky klinické studie pouze s binimetinibem, která byly zaměřena na poruchy funkce jater, naznačují podobné expozice u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) a subjektů s normální funkcí jater. U pacientů se středně těžkou (Child-Pugh třída B) a těžkou (Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater byla celková expozice (AUC) binimetinibu dvojnásobně zvýšena (viz bod 4.2). Pokud jde o expozici nenavázanému binimetinibu, bude u středně těžké a těžké poruchy funkce jater zvýšení až trojnásobné (viz bod 4.2).

Gilbertův syndrom

U pacientů s Gilbertovou chorobou nebyl binimetinib hodnocen. Hlavní cestou transformace binimetinibu v játrech je glukuronidace, proto má o léčbě rozhodnout ošetřující lékař a individuálně posoudit přínosy a rizika.

Porucha funkce ledvin

Binimetinib podléhá renální eliminaci jen minimálně. Výsledky klinické studie zaměřené na poruchy funkce ledvin prokázaly, že pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \leq 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) měli 29% zvýšení expozice (AUC_{inf}), 21% zvýšení C_{max} a 22% pokles CL/F při srovnání s odpovídající skupinou zdravých subjektů. Zjištěné rozdíly spadaly do variability pozorované u těchto parametrů v obou studovaných kohortách (25 % - 49 %) a do variability pozorované u pacientů v klinických studiích již dříve; je tudíž pravděpodobné, že rozdíly nejsou klinicky významné.

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku binimetinibu v kombinaci s enkorafenibem dosud nebyl klinicky hodnocen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Opakované perorální podávání binimetinibu potkanům po dobu až 6 měsíců bylo spojeno s mineralizací měkkých tkání, lézemi žaludeční sliznice a s reverzibilními minimálními až mírnými klinickými patologickými změnami při expozici odpovídající 7 až 12,5násobku terapeutické dávky u člověka. Ve studii iritace žaludku u potkanů byla pozorována zvýšená incidence povrchových lézí sliznice a hemoragických ulcerací. U makaků jávských (rod *Cynomolgus*) bylo perorální podávání binimetinibu spojeno s gastrointestinální intolerancí, středně závažnými patologickými změnami, hypercelularitou kostní dřevě a mikroskopickými nálezy gastrointestinálního zánětu; při nejnižších dávkách pod hladinou terapeutické expozice u člověka byly změny reverzibilní.

Kancerogenní potenciál binimetinibu nebyl hodnocen. Standardní studie genotoxicity binimetinibu byly negativní.

Účinky binimetinibu na embryofetální vývoj byly hodnoceny u potkanů a králíků. U potkanů byly zjištěny nižší gestační přírůstky tělesné hmotnosti, nižší tělesná hmotnost plodu a snížený počet osifikovaných částí fetální hrudní kosti. Při expozici 14násobně převyšující terapeutickou expozici u člověka nebyly pozorovány žádné účinky.

U králíků byla zjištěna mortalita, fyzické známky maternální toxicity, nižší gestační přírůstky tělesné hmotnosti a aborty. Počty životoschopných plodů a jejich tělesná hmotnost byly nižší, postimplantační ztráty a resorpce byly vyšší. Při nejvyšších dávkách byla v potomstvu zvýšená incidence fetálních defektů ventrikulárního septa a změn plicnice. Při expozici 3násobně převyšující terapeutickou expozici u člověka nebyly pozorovány žádné účinky.

Studie fertility nebyla pro binimetinib provedena. Ve studiích toxicity po opakovaném podávání nevznikly při vyšetření reprodukčních orgánů potkanů a opic žádné pochybnosti týkající se patologického vlivu na fertilitu.

Binimetinib má *in vitro* fototoxický potenciál.

In vivo bylo prokázáno minimální riziko fotosenzibilizace při podávání perorálních dávek 3,8násobně převyšujících expozici dosahovanou při doporučených dávkách u člověka. Na základě těchto údajů je riziko fototoxicity binimetinibu v terapeutických dávkách u člověka považováno za minimální.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Mikrokrytalická celulóza (E 460i)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)

Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol (E 1203)

Makrogol 3350 (E 1521)

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek (E 533b)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Perforovaný PVC/PVDC/Al blistr obsahující 12 tablet. Jedno balení obsahuje 84 nebo 168 tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous

81500 Lavaur
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1315/001 84 potahovaných tablet
EU/1/18/1315/002 168 potahovaných tablet

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. září 2018
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mektovi 15 mg potahované tablety
binimetinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje binimetinibum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Tablety také obsahují laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

84 potahovaných tablet
168 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1315/001 84 potahovaných tablet
EU/1/18/1315/002 168 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

mektovi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mektovi 15 mg tablety
binimetinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pierre Fabre Médicament

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Mektovi 15 mg potahované tablety binimetibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Mektovi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mektovi užívat
3. Jak se přípravek Mektovi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Mektovi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Mektovi a k čemu se používá

Přípravek Mektovi je protinádorový léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku binimetinib. V kombinaci s dalším lékem obsahujícím enkorafenib se používá u dospělých k léčbě kožního nádoru zvaného melanom,

- který má určitou změnu (mutaci) v genu zodpovědném za tvorbu bílkoviny nazývané BRAF,
- a který se již rozšířil do dalších částí těla, nebo jej nelze chirurgicky odstranit.

V mutovaném genu BRAF mohou vznikat bílkoviny, které způsobují růst melanomu. Přípravek Mektovi působí na jinou bílkovinu zvanou MEK, která podporuje růst nádorových buněk. Pokud se přípravek Mektovi používá v kombinaci s enkorafenibem (který působí na pozměněnou bílkovinu BRAF), růst nádoru se zpomaluje nebo zastavuje.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mektovi užívat

Před zahájením léčby lékař provede vyšetření ke stanovení mutace v genu BRAF.

Protože se má přípravek Mektovi používat v kombinaci s enkorafenibem, přečtěte si příbalovou informaci enkorafenibu stejně pečlivě jako tuto příbalovou informaci.

Neužívejte přípravek Mektovi

- jestliže jste alergický(á) na binimetinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Mektovi se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou o všech svých zdravotních problémech, především pokud máte kterékoli z následujících onemocnění:

- problémy se srdcem
- problémy s krvácením nebo v případě, že užíváte léky, které mohou krvácení zapříčinit

- problémy s očima včetně glaukomu (zelený zákal) nebo zvýšeného nitroočního tlaku
- problémy se svaly
- vysoký krevní tlak
- krevní sraženiny
- problémy s plícemi nebo s dýcháním
- problémy s játry

Informujte svého lékaře, pokud u Vás v minulosti došlo k ucpaní žíly, která odvádí krev z oka (tzv. okluze retinální žíly), protože přípravek Mektovi se v těchto případech nedoporučuje.

Informujte svého lékaře, pokud jste již někdy měl(a) jiný typ nádoru než melanom, protože binimetinib v kombinaci s enkorafenibem může zhoršit stav některých typů nádorů.

Ohledně informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud při užívání tohoto přípravku zaznamenáte:

- **Problémy se srdcem:** Přípravek Mektovi může zhoršit činnost Vašeho srdce nebo se mohou zhoršit srdeční problémy, které už máte. Před léčbou a během léčby tímto přípravkem lékař provede testy, kterými zkontroluje, že Vaše srdce pracuje správně. Informujte neodkladně lékaře, pokud zaznamenáte jakékoli problémy se srdcem, např. závrať, únavu, točení hlavy, zkrácený dech, pokud pociťujete bušení srdce, zrychlený srdeční tep nebo nepravidelnou činnost srdce, nebo pokud máte otoky dolních končetin.
- **Problémy s krvácením:** Přípravek Mektovi může způsobit závažné problémy s krvácením. Informujte neodkladně lékaře, pokud se u Vás objeví jakékoli známky krvácení, jako je vykašlávání krve, krevních sraženin nebo zvracení obsahující krev, která v tomto případě vypadá jako „káвовá sedlina“, v případě červené nebo černé „dehtovité“ stolice, v případě přítomnosti krve v moči, bolesti břicha, neobvyklého vaginálního krvácení. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví bolest hlavy, závrať nebo slabost.
- **Problémy s očima:** Přípravek Mektovi může způsobit závažné oční potíže. Informujte neodkladně lékaře, pokud zaznamenáte rozmazané vidění, ztrátu zraku, jiné poruchy zraku (např. barevné tečky v zorném poli), halo (rozmazané obrysy kolem objektů). Pokud se během léčby přípravkem Mektovi objeví jakékoli problémy s očima, lékař provede oční vyšetření.
- **Problémy se svaly:** Přípravek Mektovi může způsobit rozpad svalů (rabdomyolýzu). Před léčbou a během léčby bude lékař provádět krevní testy, aby zkontroloval případné problémy se svaly. Preventivně pijte během léčby hodně tekutin. Informujte neodkladně lékaře, pokud se u Vás objeví bolest svalů, záškuby, ztuhlost, křeče, tmavá moč.
- **Vysoký krevní tlak:** Přípravek Mektovi může způsobit zvýšení krevního tlaku. Lékař nebo zdravotní sestra budou před léčbou a během léčby přípravkem Mektovi kontrolovat Váš krevní tlak. Informujte neodkladně lékaře, pokud se u Vás objeví silná bolest hlavy, závrať, točení hlavy nebo pokud je Váš krevní tlak měřený v domácích podmínkách mnohem vyšší, než obvykle.
- **Krevní sraženiny:** Přípravek Mektovi může způsobit vznik krevních sraženin v horních nebo dolních končetinách; tyto sraženiny se pak mohou dostat do plic a způsobit úmrtí. Informujte neodkladně lékaře, pokud zaznamenáte bolest na hrudi, náhlou dušnost, obtíže s dýcháním, bolest v dolních končetinách s otokem nebo bez otoku, otok horních nebo dolních končetin nebo pokud máte chladnou, bledou horní nebo dolní končetinu. V nutných případech lékař může přerušit nebo zcela ukončit léčbu.
- **Problémy s plícemi nebo dýcháním:** Tento přípravek může způsobit problémy s plícemi nebo dýcháním včetně zánětu plic (pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění); známky a

příznaky mohou zahrnovat kašel, dušnost nebo únavu. V nutných případech lékař může přerušit nebo zcela ukončit léčbu.

- Změny na kůži: Pokud se přípravek Mektovi užívá spolu s enkorafenibem, může zapříčinit vznik jiných typů kožních nádorů, např. tzv. kožního spinocelulárního (dlaždicobuněčného) karcinomu. Proto bude lékař kontrolovat stav Vaší kůže před zahájením léčby, každé 2 měsíce během léčby a až 6 měsíců po ukončení léčby těmito přípravky, aby odhalil případné nové kožní nádory. Informujte neodkladně lékaře, pokud během léčby zjistíte změny na kůži, jako jsou nové bradavice, boláky nebo načervenalé hrbolky, které krvácejí nebo se nehojí, nebo změny velikosti a barvy mateřských znamének.
Kromě toho bude nutné, aby lékař kontroloval případný výskyt kožního spinocelulárního karcinomu a vyšetřil Vám hlavu, krk, ústa a mizní (lymfatické) uzliny, a abyste pravidelně podstupoval(a) CT vyšetření. Toto jsou preventivní opatření prováděná pro případ, kdyby došlo k rozvoji spinocelulárního karcinomu uvnitř Vašeho těla. Před zahájením léčby a po jejím ukončení se doporučuje také gynekologické vyšetření (u žen) a vyšetření konečníku.
- Problémy s játry: Přípravek Mektovi může zapříčinit abnormální výsledky krevních testů, kterými se ověřuje funkce jater (zvýšení hladiny jaterních enzymů). Před léčbou a během léčby bude lékař provádět krevní testy, aby zkontroloval funkci Vašich jater.

Děti a dospívající

Přípravek Mektovi se nedoporučuje u dětí a dospívajících do 18 let. V této věkové skupině nebyl tento léčivý přípravek studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Mektovi

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit způsob, jakým přípravek Mektovi účinkuje, nebo zvýšit pravděpodobnost, že se u Vás vyskytnou nežádoucí účinky. Zvláště upozorněte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli léčivý přípravek ze seznamu níže nebo jakékoli další léčivé přípravky:

- některé léčivé přípravky k léčbě bakteriálních infekcí, např. rifampicin, ciprofloxacín
- léčivé přípravky, které se obvykle používají k léčbě epilepsie, např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
- některé přípravky k léčbě infekce HIV, např. indinavir, atazanavir
- přípravek zvaný sorafenib, který se obvykle používá k léčbě zhoubného nádoru (karcinomu),
- rostlinný přípravek k léčbě deprese: třezalka tečkovaná
- léčivé přípravky, které se používají k léčbě deprese, např. duloxetin
- léčivé přípravky, které se obvykle používají k léčbě vysoké hladiny cholesterolu v krvi, např. pravastatin
- přípravek theofylin, který se užívá k léčbě problémů s dýcháním.

Těhotenství

Přípravek Mektovi se v průběhu těhotenství nedoporučuje. Může trvale poškodit nenarozené dítě nebo způsobit vrozené vývojové vady.

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte v průběhu léčby přípravkem Mektovi používat spolehlivou antikoncepci a musíte v jejím používání pokračovat nejméně 1 měsíc po užití poslední dávky. Pokud v průběhu léčby přípravkem Mektovi otěhotníte, sdělte to neprodleně svému lékaři.

Kojení

Přípravek Mektovi se nedoporučuje v období kojení. Není známo, zda přípravek Mektovi může přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo kojení plánujete, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Mektovi může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže máte během léčby přípravkem Mektovi jakékoli problémy se zrakem nebo jakékoli jiné nežádoucí účinky, které mohou mít na tyto schopnosti vliv, neříďte ani neobsluhujte stroje (viz bod 4). Pokud si nejste jistý(á), zda můžete řídit, poraďte se se svým lékařem.

Přípravek Mektovi obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Mektovi užívá

Jaké množství přípravku Mektovi máte užívat

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Mektovi je 45 mg (3 tablety po 15 mg) dvakrát denně, s odstupem 12 hodin (to odpovídá denní dávce 90 mg). Současně budete užívat ještě jeden další přípravek, enkorafenib.

Pokud se objeví závažné nežádoucí účinky (např. problémy se srdcem, očima nebo s kůží), může lékař snížit dávku nebo léčbu dočasně přerušit, případně trvale ukončit.

Jak se přípravek Mektovi užívá

Tablety polykejte v celku a zapijte je vodou. Přípravek Mektovi se může užívat s jídlem nebo mezi jídly.

Jestliže zvracíte

Pokud kdykoli po užití přípravku Mektovi zvracíte, neužívejte žádnou náhradní dávku. Užíjte další dávku tak, jak bylo plánováno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Mektovi, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), sdělte to okamžitě svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Je-li to možné, ukažte jim balení přípravku a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Mektovi

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Mektovi, vezměte si ji hned, jakmile si vzpomenete. Pokud si však vzpomenete déle než za 6 hodin, zapomenutou dávku již vynechte a užíjte až další dávku v obvyklé době. Poté pokračujte v užívání tablet v pravidelnou denní dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Mektovi

Je důležité užívat přípravek Mektovi tak dlouho, jak určí lékař. Nepřestávejte tento přípravek užívat bez pokynu lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Přípravek Mektovi může mít závažné nežádoucí účinky. Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků buď poprvé, nebo pokud se zhorší (viz také bod 2).

Problémy se srdcem: Přípravek Mektovi může mít vliv na činnost srdce (tzv. snížení ejekční frakce levé srdeční komory); známky a příznaky zahrnují:

- pocit závratí, únavy nebo točení hlavy
- dušnost
- pocit bušení srdce, rychlou nebo nepravidelnou činnost srdce
- otok dolních končetin

Vysoký krevní tlak: Přípravek Mektovi může zvýšit krevní tlak. Neprodleně kontaktujte svého lékaře, pokud zaznamenáte silnou bolest hlavy, závrať nebo točení hlavy, nebo pokud je Váš krevní tlak měřený v domácích podmínkách mnohem vyšší než obvykle.

Krevní sraženiny: Přípravek Mektovi může způsobit vznik krevní sraženiny (žilní tromboembolická nemoc včetně plicní embolie); známky a příznaky mohou zahrnovat:

- bolest na hrudi
- náhlé potíže s dýcháním nebo dušnost
- bolest dolních končetin s otokem nebo bez otoku
- otok horních nebo dolních končetin
- studená, bledá horní nebo dolní končetina

Problémy s očima: Přípravek Mektovi může způsobit pronikání tekutiny pod sítnici oka, které má za následek odchlípení vrstev v oku (odchlípení sítnice). Příznaky mohou být následující:

- rozmazané vidění, ztráta zraku nebo jiné změny zraku (např. barevné tečky v zorném poli)
- halo (rozmazané obrysy kolem objektů)
- bolest oka, otok nebo zčervenání

Problémy se svaly: Přípravek Mektovi může zapříčinit rozpad svalů (rabdomyolýzu), která může vést k poškození ledvin a k úmrtí; známky a příznaky mohou zahrnovat:

- bolest svalů, záškuby, ztuhlost nebo křeč
- tmavou moč

Problémy s krvácením: Užívání přípravku Mektovi může způsobit závažné problémy s krvácením. Co nejdříve informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví jakékoli neobvyklé krvácení nebo známky krvácení, které mohou zahrnovat:

- bolest hlavy, závrať nebo slabost
- vykašlávání krve nebo krevních sraženin
- zvracení s příměsí krve nebo přítomnost sražené krve ve zvracích, která může vypadat jako kávová sedlina
- červenou nebo černou stolici, která vypadá jako dehet
- přítomnost krve v moči
- bolest břicha
- neobvyklé vaginální krvácení

Jiná nádorová onemocnění kůže: Užívání přípravku Mektovi s enkorafenibem může způsobit rozvoj jiného typu kožního nádoru, který se jmenuje kožní spinocelulární (dlaždicobuněčný) karcinom. Tyto kožní nádory (viz také bod 2) jsou obvykle omezené na malé místo na kůži, lze je chirurgicky odstranit a léčba přípravkem Mektovi (a enkorafenibem) může pokračovat bez přerušení.

Další nežádoucí účinky spojené se současným užíváním přípravku Mektovi a enkorafenibu
Kromě závažných nežádoucích účinků uvedených výše se mohou u pacientů léčených přípravkem Mektovi a enkorafenibem objevit následující nežádoucí účinky.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- pokles počtu červených krvinek (anemie)
- problémy s nervy, které se mohou projevit jako bolest, ztráta citlivosti nebo brnění rukou a chodidel
- bolest hlavy
- závrať
- krvácení v různých částech těla
- problémy se zrakem (porucha zraku)
- bolest břicha
- průjem
- zvracení
- pocit na zvracení
- zácpa
- svědění
- suchá kůže
- vypadávání nebo řidnutí vlasů (alopecie)
- kožní vyrážky různých typů
- ztlustění vnějších vrstev kůže
- bolest kloubů (artralgie)
- bolest, slabost nebo křeče svalů
- bolest zad
- bolest končetin
- horečka
- otok rukou nebo chodidel (periferní edém), lokalizovaný otok
- únava
- abnormální výsledky krevních testů jaterních funkcí
- abnormální výsledky krevních testů souvisejících s hladinou kreatinfosfokinázy v krvi, které vypovídají o možném poškození srdce a svalů

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- některé typy kožních nádorů, jako je kožní papilom nebo bazaliom
- alergická reakce, která může zahrnovat otok obličeje a potíže s dýcháním
- změny vnímání chuti
- zánět oka (uveitida)
- zánět tlustého střeva (kolitida)
- zčervenání kůže, praskliny a trhliny na kůži
- zánět podkožní tukové tkáně, mezi jehož příznaky patří bolestivé podkožní uzly
- vyrážka s plochými zbarvenými místy na kůži nebo pupínky připomínajícími akné (akneiformní dermatitida)
- zčervenání, olupující se kůže nebo puchýře na rukou a chodidlech (tzv. palmoplantární erytrodysestezie neboli syndrom ruka-noha)
- selhání ledvin
- abnormální výsledky testů funkce ledvin (zvýšení kreatininu)
- abnormální výsledky krevních testů jaterních funkcí (hladina alkalické fosfatázy v krvi)
- abnormální výsledky krevních testů funkcí slinivky břišní (hladina amylázy, lipázy)
- zvýšená citlivost kůže na sluneční záření

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- slabost a ochrnutí obličejových svalů
- zánět slinivky břišní (pankreatitida) způsobující silnou bolest břicha

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Mektovi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Mektovi obsahuje

- Léčivou látkou je binimetinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje binimetinibum 15 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádrem tablety: monohydrát laktózy, mikrokrystalická celulóza (E 460i), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), sodná sůl kroskarmelózy (E 468) a magnesium-stearát (E 470b). Viz bod 2: „Přípravek Mektovi obsahuje laktózu“.
 - Potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol (E 1203), makrogol 3350 (E 1521), oxid titaničitý (E 171), mastek (E 533b), žlutý oxid železitý (E 172) a černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Mektovi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Mektovi potahované tablety jsou žluté až tmavě žluté, bikonvexní, oválné potahované tablety bez půlicí rýhy, s vyraženým „A“ na jedné straně a „15“ na druhé straně.

Přípravek Mektovi se dodává v balení obsahujícím 84 tablet (každý ze 7 blistrů obsahuje 12 tablet) nebo 168 tablet (každý ze 14 blistrů obsahuje 12 tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.