

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mektovi 15 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg binimetinib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 133,5 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Gul til mørk gul, oval, bikonveks filmdrasjert tablett uten delestrek. Tablettene er omtrent 12 mm lange og 5 mm brede, preget med «A» på den ene siden og «15» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Binimetinib i kombinasjon med enkorafenib er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med binimetinib i kombinasjon med enkorafenib bør igangsettes og overvåkes av kvalifisert lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Dosering

Anbefalt dose av binimetinib er 45 mg (tre 15 mg tabletter) to ganger daglig med 12 timers mellomrom, som gir en total daglig dose på 90 mg.

Dosejusteringer

Ved bivirkninger kan det være nødvendig med dosereduksjon, midlertidig behandlingsavbrudd eller seponering av behandlingen (se under, tabell 1 og tabell 2).

For pasienter som får 45 mg binimetinib to ganger daglig er anbefalt redusert dose av binimetinib 30 mg to ganger daglig. Dosereduksjon til under 30 mg to ganger daglig anbefales ikke. Behandlingen skal seponeres dersom pasienten ikke tolererer 30 mg oralt to ganger daglig.

Dersom bivirkningen som førte til en dosereduksjon er effektivt kontrollert, kan man vurdere ny doseopptapping til 45 mg to ganger daglig. Trinnvis doseeskalerting til 45 mg to ganger daglig anbefales ikke hvis dosereduksjonen skyldes reduksjon i venstre ventrikkel-dysfunksjon (LVD) eller hvilken som helst annen toksisitet av grad 4.

Anbefalinger om dosejusteringer ved eventuelle bivirkninger er oppgitt i tabell 1 og 2 under.

Dersom det oppstår behandlingsrelatert toksisitet når binimetinib brukes i kombinasjon med enkorafenib, bør doseringen reduseres, avbrytes eller seponeres for begge behandlinger samtidig. Følgende unntak gjelder i tilfeller der dosereduksjonen kun er nødvendig for enkorafenib (bivirkningene er primært relatert til enkorafenib): palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPES), uveitt inkludert iritt og iridosyklitt og QTc-forlengelse.

Ved forekomst av én av disse toksisitetene, se pkt. 4.2 i preparatomtalen for enkorafenib for veiledning om dosejustering av enkorafenib.

Dersom binimetinib avbrytes midlertidig, bør enkorafenib reduseres til 300 mg én gang daglig i perioden med doseavbrudd av binimetinib (se tabell 1 og 2) siden enkorafenib ikke tolereres godt som eneste legemiddel ved en dose på 450 mg. Dersom binimetinib seponeres permanent, bør også enkorafenib seponeres.

Dersom enkorafenib avbrytes midlertidig (se pkt. 4.2 i preparatomtalen for enkorafenib), bør også binimetinib avbrytes. Dersom enkorafenib seponeres permanent, bør også binimetinib seponeres. Se pkt. 4.2 i preparatomtalen for enkorafenib for informasjon om dosering og anbefalte dosejusteringer.

Tabell 1: Anbefalte dosejusteringer for binimetinib (brukt i kombinasjon med enkorafenib) for utvalgte bivirkninger

Alvorlighetsgrad av bivirkning ^a	Binimetinib
<i>Hudreaksjoner</i>	
• Grad 2	Binimetinib bør opprettholdes. Dersom utslettet forverres eller ikke er blitt bedre i løpet av 2 uker med behandling, bør binimetinib avbrytes inntil grad 0 eller 1 og deretter gjenopptas med samme dose dersom dette er første forekomst eller gjenopptas med redusert dose ved tilbakevendende grad 2.
• Grad 3	Binimetinib bør avbrytes til forbedring til grad 0 eller 1 og deretter gjenopptas med samme dose dersom dette er første forekomst eller gjenopptas med redusert dose ved tilbakevendende grad 3.
• Grad 4	Binimetinib bør seponeres permanent.
<i>Okulære bivirkninger</i>	
• Symptomatisk retinal pigmentepitelavløsning (RPED) (grad 2 eller 3)	Binimetinib bør avbrytes i opptil 2 uker og ny oftalmologisk kontroll bør utføres, inkludert evaluering av synsskarphet. • Ved forbedring til grad 0 eller 1 bør binimetinib gjenopptas ved samme dose. • Ved forbedring til grad 2 bør binimetinib gjenopptas ved lavere dose. • Ved manglende forbedring til grad 2 bør binimetinib seponeres permanent.
• Symptomatisk RPED (grad 4) assosiert med nedsatt synsskarphet (grad 4)	Binimetinib bør seponeres permanent.
• Retinal veneokklusjon (RVO)	Binimetinib bør seponeres permanent.

Alvorlighetsgrad av bivirkning ^a	Binimetinib
<i>Kardiale hendelser</i>	
Reduksjon av grad 2 venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) eller asymptomatisk, absolutt reduksjon i LVEF på mer enn 10 % fra baseline som er under den nedre normalverdi (LLN)	LVEF bør vurderes hver 2. uke. - Hvis asymptomatisk: Binimetinib bør avbrytes i opptil 4 uker. Binimetinib bør gjenopptas ved redusert dose hvis følgende skjer innen 4 uker: - LVEF er på eller over LLN - Absolutt reduksjon fra baseline er 10 % eller mindre. - Dersom LVEF ikke forbedres innen 4 uker, bør binimetinib seponeres permanent.
Reduksjon av grad 3 eller 4 LVEF eller symptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon	Binimetinib bør seponeres permanent. LVEF bør vurderes hver 2. uke inntil bedring.
<i>Rabdomyolyse / økning i kreatinfosfokinase (CK)</i>	
Grad 3 (CK > 5–10 x øvre normalgrense (ULN)) asymptomatisk	Binimetinibdosen bør opprettholdes og det bør passes på at pasienten er tilstrekkelig hydrert.
Grad 4 (CK > 10 x ULN) asymptomatisk	Binimetinib bør avbrytes til forbedring til grad 0 eller 1. Det bør passes på at pasienten er tilstrekkelig hydrert.
Grad 3 eller grad 4 (CK > 5 x ULN) med muskelsymptomer eller nedsatt nyrefunksjon	Binimetinib bør avbrytes til forbedring til grad 0 eller 1. - Dersom bivirkningen forsvinner innen 4 uker, bør binimetinib gjenopptas ved redusert dose, eller - Binimetinib bør seponeres permanent.
<i>Venøs tromboembolisme (VTE)</i>	
Ukomplisert dyp venetrombose (DVT) eller lungeembolisme (PE) ≤ grad 3	Binimetinib bør avbrytes. - Ved forbedring til grad 0 eller 1 bør binimetinib gjenopptas med redusert dose, eller - Binimetinib bør seponeres permanent ved manglende forbedring.
Grad 4 PE	Binimetinib bør seponeres permanent.
<i>Unormale leververdier</i>	
Grad 2 aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) > 3x – ≤ 5x over normalgrense (ULN)	Binimetinibdosen bør opprettholdes. Ved manglende forbedring innen 2 uker bør binimetinib avbrytes til forbedring til grad 0 eller 1 eller baseline, og deretter gjenopptas ved samme dose.
Første forekomst av grad 3 (ASAT eller ALAT > 5 x ULN og bilirubin i blod > 2 x ULN)	Binimetinib bør avbrytes i opptil 4 uker. - Ved forbedring til grad 0 eller 1 eller baseline bør binimetinib gjenopptas med redusert dose, eller - Binimetinib bør seponeres permanent ved manglende forbedring.

Alvorlighetsgrad av bivirkning ^a	Binimetinib
Første forekomst av grad 4 (ASAT eller ALAT > 20 ULN)	Binimetinib bør avbrytes i opptil 4 uker. - Ved forbedring til grad 0 eller 1 eller baseline bør binimetinib gjenopptas med redusert dose, eller - Binimetinib bør seponeres permanent ved manglende forbedring. Ellers bør binimetinib seponeres permanent.
Tilbakevendende grad 3 (ASAT eller ALAT > 5 x ULN og bilirubin i blodet > 2 x ULN)	Det bør vurderes å seponere binimetinib permanent.
Tilbakevendende grad 4 (ASAT eller ALAT > 20 ULN)	Binimetinib bør seponeres permanent.
<i>Interstitiell lungesykdom (ILD) / pneumonitt</i>	
Grad 2	Binimetinib bør avbrytes i opptil 4 uker. - Ved forbedring til grad 0 eller 1 bør binimetinib gjenopptas med redusert dose, eller - Hvis bivirkningen ikke forsvinner innen 4 uker, bør binimetinib seponeres permanent.
Grad 3 eller grad 4	Seponer binimetinib permanent.

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (felles terminologikriterier for bivirkninger) versjon 4.03

Tabell 2: Anbefalte dosejusteringer for binimetinib (brukt i kombinasjon med enkorafenib) for andre bivirkninger

Alvorlighetsgrad av bivirkning	Binimetinib
- Tilbakevendende eller ikke-tolererbare bivirkninger av grad 2 - Første forekomst av bivirkninger av grad 3	Binimetinib bør avbrytes i opptil 4 uker. - Ved forbedring til grad 0 eller 1 eller baseline bør binimetinib gjenopptas med redusert dose, eller - Binimetinib bør seponeres permanent ved manglende forbedring.
Første forekomst av bivirkninger av grad 4	Binimetinib bør avbrytes i opptil 4 uker. - Ved forbedring til grad 0 eller 1 eller baseline bør binimetinib gjenopptas med redusert dose, eller - Binimetinib bør seponeres permanent ved manglende forbedring. Ellers bør binimetinib seponeres permanent.
Tilbakevendende bivirkninger av grad 3	Permanent seponering av binimetinib bør vurderes.
Tilbakevendende bivirkninger av grad 4	Binimetinib bør seponeres permanent.

Behandlingsvarighet

Behandlingen bør fortsette inntil pasienten ikke har noen nytte av den eller inntil utvikling av uakseptabel toksisitet.

Glemte doser

Dersom pasienten glemmer en dose med binimetinib, skal den ikke tas hvis det er mindre enn 6 timer til neste dose.

Oppkast

Dersom en pasient kaster opp etter at han/hun har tatt binimetinib, bør pasienten ikke ta en ny dose før det er tid for neste planlagte dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). Siden enkorafenib ikke anbefales hos pasienter med moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), anbefales ikke administrering av binimetinib hos disse pasientene (se pkt. 4.2 i preparatomtalen for enkorafenib).

Nedsatt nyrefunksjon

Det anbefales ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av binimetinib hos barn og ungdom har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Mektovi er til oral bruk.

Tablettene skal svelges hele med vann. De kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Binimetinib skal gis i kombinasjon med enkorafenib. For ytterligere informasjon om advarsler og forsiktighetsregler vedrørende behandling med enkorafenib, se pkt. 4.4 i preparatomtalen for enkorafenib.

BRAF mutasjonstesting

Før behandling med binimetinib i kombinasjon med enkorafenib igangsettes må BRAF V600-mutasjon bekreftes med en validert test. Effekt og sikkerhet av binimetinib i kombinasjon med enkorafenib er kun fastslått hos pasienter med tumorer som uttrykker BRAF V600E- og V600K-mutasjoner. Binimetinib i kombinasjon med enkorafenib bør ikke brukes hos pasienter med villtype BRAF malignt melanom.

Binimetinib i kombinasjon med enkorafenib hos pasienter som har progrediert på en BRAF-hemmer

Det foreligger begrensede data om bruk av binimetinib og enkorafenib i kombinasjon hos pasienter som har progrediert på en tidligere BRAF-hemmer, for behandling av inoperabelt eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon. Disse dataene viser at kombinasjonen vil ha mindre effekt hos disse pasientene.

Binimetinib i kombinasjon med enkorafenib hos pasienter med hjernemetastaser

Det foreligger begrensede effektdata om binimetinib og enkorafenib i kombinasjon hos pasienter med BRAF V600-mutasjonspositivt melanom som har metastasert til hjernen (se pkt. 5.1).

Venstre ventrikkeldysfunksjon (LVD)

LVD definert som symptomatisk eller asymptomatisk redusert ejeksjonsfraksjon kan forekomme ved administrering av binimetinib.

Det anbefales at LVEF vurderes ved EKG- eller MUGA (multi-gated acquisition)-undersøkelse før oppstart av behandling med binimetinib, 1 måned etter oppstart og deretter med ca. 3 måneders intervaller eller oftere, som klinisk indisert, mens behandlingen pågår. Forekomst av reduksjon av LVEF kan håndteres med behandlingsavbrudd, dosereduksjon eller seponering (se pkt. 4.2).

Sikkerheten av binimetinib i kombinasjon med enkorafenib er ikke fastslått hos pasienter med en baseline LVEF som er enten under 50 % eller under institusjonens nedre normalverdi (LLN). Binimetinib skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Hos pasienter med enhver symptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon, LVEF av grad 3–4 eller absolutt reduksjon av LVEF på ≥ 10 % fra baseline, skal binimetinib seponeres og LVEF vurderes hver 2. uke inntil bedring.

Blødninger

Blødningstilfeller, inkludert større blødninger, kan forekomme ved administrering av binimetinib (se pkt. 4.8). Risikoen for blødning kan øke ved samtidig bruk av antikoagulantia og blodplatehemmere. Forekomsten av grad > 3 blødninger bør håndteres ved doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering (se tabell 2, pkt. 4.2) og som klinisk indisert.

Okulære bivirkninger

Okulære bivirkninger, inkludert retinal pigmentepitelavløsning (RPED) og retinal veneokklusjon (RVO), kan forekomme ved administrering av binimetinib.

Det er rapportert om uveitt, inkludert iridosyklitt og iritt, hos pasienter behandlet med binimetinib i kombinasjon med enkorafenib (se pkt. 4.8).

Binimetinib anbefales ikke til pasienter med tidligere RVO. Sikkerheten av binimetinib er ikke fastslått hos pasienter med predisponerende faktorer for RVO, inkludert ukontrollert glaukom, okulær hypertensjon, ukontrollert diabetes mellitus eller en sykehistorie med hyperviskositets- eller hyperkoaguleringssyndrom. Binimetinib skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Pasienter bør kontrolleres ved hver konsultasjon for symptomer på nyoppståtte eller forverrede synsforstyrrelser. Ved symptomer på nye eller forverrede synsforstyrrelser, som nedsatt sentralsyn, uklart syn eller synstap anbefales umiddelbar øyeundersøkelse.

Forekomst av symptomatisk RPED kan håndteres med behandlingsavbrudd, dosereduksjon eller seponering (se tabell 1, pkt. 4.2).

Binimetinib bør seponeres permanent ved forekomst av RVO (se tabell 1, pkt. 4.2).

Dersom pasienten utvikler uveitt i løpet av behandlingen, se pkt. 4.2 i preparatomtalen for enkorafenib for veiledning.

Rabdomyolyse og økning i kreatinfosfokinase (CK)

Pasienter som har vært behandlet med binimetinib har opplevd asymptomatisk økning i kreatinfosfokinase (CK) (se pkt. 4.8), og det ble rapportert om sjeldne tilfeller av rabdomyolyse. Det bør utvises særlig oppmerksomhet når det gjelder pasienter med nevromuskulære tilstander assosiert med rabdomyolyse og økning i kreatinfosfokinase (CK).

CK- og kreatininnivåer skal overvåkes månedlig i løpet av de første 6 månedene med behandling og dersom det er klinisk indisert. Pasienten skal rådes til å innta tilstrekkelig væske under behandlingen. Avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad og grad av økning i CK- eller kreatininnivåer kan dosereduksjon, doseavbrudd eller permanent seponering av binimetinib være påkrevd (se tabell 1, pkt. 4.2).

Hypertensjon

Hypertensjon, eller forverring av eksisterende hypertensjon, kan forekomme ved bruk av binimetinib. Blodtrykket bør måles ved baseline og overvåkes under behandling, og hypertensjon bør kontrolleres ved bruk av standardbehandling etter behov. Ved alvorlig hypertensjon anbefales midlertidig avbrudd av binimetinib til hypertensjonen er under kontroll (se tabell 2, pkt. 4.2).

Venøs tromboembolisme (VTE)

VTE kan forekomme ved administrering av binimetinib (se pkt. 4.8). Binimetinib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for VTE eller som tidligere har hatt VTE. Dersom pasienten utvikler VTE eller lungeembolisme i løpet av behandlingen, bør det behandles med doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering (se tabell 1, pkt. 4.2).

Pneumonitt / interstitiell lungesykdom (ILD)

Pneumonitt/ILD kan forekomme ved bruk av binimetinib. Pasienter med mistenkt pneumonitt eller ILD bør avbryte behandling med binimetinib, det gjelder også pasienter med nye eller progressive lungesymptomer eller funn som blant annet hoste, dyspné, hypoksi, retikulær opasitet eller lungeinfiltrat (se tabell 1, pkt. 4.2). Binimetinib skal seponeres permanent hos pasienter som er diagnostisert med behandlingsrelatert pneumonitt eller ILD.

Nye primære maligniteter

Nye primære maligniteter, kutane og ikke-kutane, er observert hos pasienter behandlet med BRAF-hemmere og kan forekomme når binimetinib administreres i kombinasjon med enkorafenib (se pkt. 4.8).

Kutane maligniteter

Kutane maligniteter som kutant plateepitelkarsinom (cuSCC), inkludert keratoakantom, er observert hos pasienter behandlet med binimetinib i kombinasjon med enkorafenib.

Pasientene bør gjennomgå dermatologiske undersøkelser før igangsetting av behandling med binimetinib i kombinasjon med enkorafenib annenhver måned under behandlingen og i opptil 6 måneder etter seponering av behandlingen. Mistenkelige hudlesjoner håndteres ved dermatologisk kirurgi og dermatopatologisk vurdering. Pasienter skal få beskjed om å umiddelbart informere legen ved utvikling av nye hudlesjoner. Binimetinib og enkorafenib bør fortsettes uten dosejusteringer.

Ikke-kutane maligniteter

Basert på stoffets virkningsmekanisme kan enkorafenib føre til økt risiko for maligniteter assosiert med aktivering av RAS gjennom mutasjon eller andre mekanismer. Før behandlingsstart, under behandlingen og på slutten av behandlingen bør pasientene som får binimetinib i kombinasjon med enkorafenib gjennomgå en hode- og nakkeundersøkelse, computertomografi (CT)-undersøkelse av bryst/buk, anal- og bekkenundersøkelser (for kvinner) og fullstendig blodtelling, som klinisk indisert. Det bør vurderes å seponere binimetinib og enkorafenib permanent hos pasienter som utvikler RAS-mutasjonspositive, ikke-kutane maligniteter. Nytte og risiko bør vurderes nøye før administrering av binimetinib i kombinasjon med enkorafenib til pasienter med tidligere eller nåværende kreft assosiert med RAS-mutasjoner.

Tumorlysesyndrom (TLS)

Forekomsten av TLS, som kan være dødelig, har vært assosiert med bruk av binimetinib i forbindelse med enkorafenib (se pkt. 4.8). Risikofaktorer for TLS inkluderer høy tumorbyrde, eksisterende kronisk nedsatt nyrefunksjon, oliguri, dehydrering, hypotensjon og sur urin. Disse pasientene bør overvåkes nøye og behandles umiddelbart som klinisk indisert. Profylaktisk hydrering bør vurderes.

Unormale leververdier

Unormale leververdier, inkludert forhøyet ASAT og ALAT kan forekomme med binimetinib (se pkt. 4.8). Leververdier bør overvåkes med leverfunksjonsprøver før oppstart av behandling med binimetinib og enkorafenib, minst én gang i måneden i løpet av de 6 første månedene av behandlingen og deretter som klinisk indisert. Unormale leververdier bør håndteres med doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering (se tabell 1, pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Levermetabolisme, hovedsakelig via glukuronidering, er den viktigste eliminasjonsveien for binimetinib (se pkt. 5.2). Siden enkorafenib ikke anbefales hos pasienter med moderat (Child-Pugh B) og alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), anbefales ikke administrering av binimetinib hos disse pasientene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Laktoseintoleranse

Mektovi inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers effekt på binimetinib

Binimetinib metaboliseres primært gjennom UGT1A1-mediert glukuronidering. Det er lite sannsynlig at det vil forekomme klinisk relevante legemiddelinteraksjoner mediert via UGT1A1 (se pkt. 5.2), men siden dette ikke er evaluert i en formell klinisk studie, bør imidlertid UGT1A1-induktorer (som rifampicin og fenobarbital) og -hemmere (som indinavir, atazanavir, sorafenib) brukes med forsiktighet ved samtidig administrasjon.

Enkorafenib er en relativt potent reversibel hemmer av UGT1A1, men det ikke er observert noen kliniske forskjeller i binimetinib-eksponering ved samtidig administrasjon av binimetinib og enkorafenib (se pkt. 5.2).

Induktorer av CYP1A2-enzymet (som karbamazepin og rifampicin) og induktorer av Pgp-transport (som johannesurt eller fenytoin) kan redusere binimetinib-eksponering, som kan føre til redusert effekt.

Binimetinibs effekt på andre legemidler

Binimetinib er en potensiell induktor av CYP1A2, og det bør utvises forsiktighet ved bruk med sensitive substrater (som duloksetin eller teofyllin).

Binimetinib er en svak hemmer av OAT3, og det bør utvises forsiktighet ved bruk med sensitive substrater (som pravastatin eller ciprofloksacin).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / Prevensjon hos kvinner

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen med binimetinib og i minst 1 måned etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av binimetinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Binimetinib er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Dersom binimetinib blir brukt under graviditeten, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar binimetinib, skal hun informeres om den potensielle faren for fosteret.

Amming

Det er ukjent om binimetinib eller metabolitten blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Mektovi skal avsluttes.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av binimetinib på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Binimetinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det er rapportert om synsforstyrrelser hos pasienter behandlet med binimetinib i kliniske studier. Pasienter bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever synsforstyrrelser eller andre bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av binimetinib (45 mg oralt to ganger daglig) i kombinasjon med enkorafenib (450 mg oralt én gang daglig) (heretter kalt Combo 450) ble undersøkt hos 274 pasienter med BRAF V600-mutasjonspositivt, inoperabelt eller metastaserende melanom, basert på to fase II-studier (CMEK162X2110 og CLGX818X2109) og én fase III-studie (CMEK162B2301, del 1) (heretter kalt den samlede Combo 450-populasjonen). Ved anbefalt dose (n=274) hos pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom, var de vanligste bivirkningene ($\geq 25\%$) hos pasienter behandlet med binimetinib administrert samtidig med enkorafenib: fatigue, kvalme, diaré, oppkast, netthinneløsning, magesmerter, artralgi, økt blodkreatinfosfokinase (CK) og myalgi.

Sikkerheten av enkorafenib (300 mg oralt én gang daglig) i kombinasjon med binimetinib (45 mg oralt to ganger daglig) ble undersøkt hos 257 pasienter med BRAF V600-mutasjonspositivt, inoperabelt eller metastaserende melanom (heretter kalt Combo 300-populasjonen), basert på fase III-studien (CMEK162B2301, del 2). De vanligste bivirkningene ($> 25\%$) hos pasienter behandlet med 300 mg enkorafenib administrert samtidig med binimetinib var fatigue, kvalme og diaré.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppgitt nedenfor etter MedDRA organklasser og følgende frekvenskonvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), Sjeldne

($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger som forekommer hos pasienter som får binimetinib i kombinasjon med enkorafenib ved anbefalt dose (n = 274)

Organklasser	Bivirkning	Frekvens (alle grader)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster	Kutant plateepitelkarsinom ^a	Vanlige
	Basalcellekarsinom [*]	Vanlige
	Hudpapillom [*]	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	Svært vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet ^b	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Tumorlysesyndrom	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Perifer nevropati [*]	Svært vanlige
	Svimmelhet [*]	Svært vanlige
	Hodepine [*]	Svært vanlige
	Dysgeusi	Vanlige
	Facialisparese ^c	Mindre vanlige
Øyesykdommer	Svekket syn [*]	Svært vanlige
	RPED [*]	Svært vanlige
	Uveitt [*]	Vanlige
Hjertesykdommer	Venstre ventrikel-dysfunksjon ^d	Vanlige
Karsykdommer	Blødninger ^c	Svært vanlige
	Hypertensjon [*]	Svært vanlige
	Venøs tromboembolisme ^f	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter [*]	Svært vanlige
	Diaré [*]	Svært vanlige
	Oppkast [*]	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	Forstoppelse	Svært vanlige
	Kolitt ^g	Vanlige
	Pankreatitt [*]	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Hyperkeratose [*]	Svært vanlige
	Utslett [*]	Svært vanlige
	Tørr hud [*]	Svært vanlige
	Pruritus [*]	Svært vanlige
	Alopesi [*]	Svært vanlige
	Lysfølsomhet [*]	Vanlige
	Akneiform dermatitt [*]	Vanlige
	Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom (PPES)	Vanlige
	Erytem [*]	Vanlige
	Pannikulitt [*]	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi [*]	Svært vanlige
	Muskelsykdommer/myalgi ^h	Svært vanlige
	Ryggsmerter	Svært vanlige
	Smerter i ekstremiteter	Svært vanlige
	Rabdomyolyse	Mindre vanlige

Organklasser	Bivirkning	Frekvens (alle grader)
Sykdommer i nyre og urinveier	Nyresvikt*	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi*	Svært vanlige
	Perifert ødem ⁱ	Svært vanlige
	Fatigue*	Svært vanlige
Undersøkelser	Forhøyet blodnivå av kreatinfosfokinase	Svært vanlige
	Forhøyede transaminaser*	Svært vanlige
	Økt gammaglutamyltransferase*	Svært vanlige
	Økt kreatinin i blodet*	Vanlige
	Forhøyet blodnivå av alkalinfosfatase	Vanlige
	Økt amylase	Vanlige
	Økt lipase	Vanlige

*sammensatte termer som omfattet mer enn én foretrukket term

^a omfatter keratoakantom, plateepitelkarsinom, plateepitelkarsinom på leppe og plateepitelkarsinom i hud

^b omfatter angioødem, overfølsomhet for legemiddel, overfølsomhet, hypersensitivitetsvaskulitt og -urtikaria

^c omfatter nervesykdom som rammer ansiktet, facialisparesse, facialisparalyse

^d omfatter venstre ventrikel-dysfunksjon, redusert ejeksjonsfraksjon, hjertesvikt og unormal ejeksjonsfraksjon

^e omfatter blødning på forskjellige steder, inkludert hjerneblødning

^f omfatter lungeembolisme, dyp venetrombose, embolisme, tromboflebitt, overfladisk tromboflebitt og trombose

^g omfatter kolitt, ulcerøs kolitt, enterokolitt og proktitt

^h omfatter myalgi, muskelsvakhet, muskelspasmer, muskelskade, myopati, myositt

ⁱ omfatter væskeretensjon, perifert ødem, lokalt ødem

Ved bruk av enkorafenib med en dose på 300 mg én gang daglig i kombinasjon med binimetinib 45 mg to ganger daglig (Combo 300) i studien CMEK162B2301 - del 2, var frekvenskategorien lavere sammenlignet med den samlede Combo 450-populasjonen for følgende bivirkninger: anemi, perifer neuropati, blødning, hypertensjon, pruritus (vanlige) og kolitt, økt amylase og økt lipase (mindre vanlige).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kutane maligniteter

Det ble rapportert om CuSCC ved bruk av binimetinib i kombinasjon med enkorafenib (se pkt. 4.8 i preparatomtalen for enkorafenib).

Okulære bivirkninger

I den samlede Combo 450-populasjonen ble retinal pigmentepitelavløsning (RPED) rapportert hos 29,6 % (81/274) av pasientene. RPED var av grad 1 (asymptomatisk) hos 21,2 % (58/274) av pasientene, grad 2 hos 6,6 % (18/274) av pasientene og grad 3 hos 1,8 % (5/274) av pasientene. De fleste tilfellene ble rapportert som retinopati, netthinneløsning, subretinal væske, makulaødem og korioretinopati, og førte til doseavbrudd eller dosejusteringer hos 4,7 % (13/274) av pasientene. Median tid til første forekomst av RPED (alle grader) var 1,5 måneder (område: 0,03 til 17,5 måneder).

Synsforstyrrelser, inkludert tåkesyn og redusert skarpsyn, forekom hos 21,5 % (59/274) av pasientene. Synsforstyrrelser var vanligvis reversible.

Det ble også rapportert om uveitt ved bruk av binimetinib i kombinasjon med enkorafenib (se pkt. 4.8 i preparatomtalen for enkorafenib).

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, ble RPED observert hos 12,5 % (32/257) av pasientene med grad 4 bivirkninger hos 0,4 % (1/257).

Venstre ventrikel-dysfunksjon

I den samlede Combo 450-populasjonen ble LVD rapportert hos 8,4 % (23/274) av pasientene. Bivirkninger av grad 3 forekom hos 1,1 % (3/274) av pasientene. LVD førte til seponering av behandling hos 0,4 % (1/274) av pasientene og førte til doseavbrudd eller dosereduksjon hos 6,6 % (18/274) av pasientene.

Median tid til første forekomst av LVD (alle grader) var 4,4 måneder (område: 0,03 til 21,3 måneder) hos pasienter som utviklet en LVEF under 50 %. Gjennomsnittlig LVEF-verdi falt med 5,9 % i den samlede Combo 450-populasjonen fra et gjennomsnitt på 63,9 % ved baseline til 58,1 %. LVD var vanligvis reversibelt etter dosereduksjon eller doseavbrudd.

Blødninger

Blødninger ble observert hos 17,9 % (49/274) av pasientene i den samlede Combo 450-populasjonen. De fleste av disse bivirkningene var av grad 1 eller 2 (14,6 %) og 3,3 % var av grad 3 eller 4. Få pasienter hadde behov for doseavbrudd eller dosereduksjoner (0,7 % eller 2/274). Blødninger førte til seponering av behandling hos 1,1 % (3/274) av pasientene. De hyppigst rapporterte blødningshendelsene var hematuri hos 3,3 % (9/274) av pasientene, rektal blødning hos 2,9 % (8/274) og hematochezi hos 2,9 % (8/274) av pasientene. Fatal blødning fra magesår med multippel organsvikt som medvirkende dødsårsak forekom hos én pasient. Hjerneblødning forekom hos 1,5 % (4/274) av pasientene med dødelig utfall hos 3 pasienter. Alle hendelser forekom i forbindelse med nye eller progressive hjernemetastaser.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, ble blødninger observert hos 6,6 % (17/257) av pasientene og var grad 3-4 hos 1,6 % (4/257) av pasientene.

Hypertensjon

Det ble rapportert om nye tilfeller av forhøyet blodtrykk eller forverring av eksisterende hypertensjon hos 11,7 % (32/274) av pasientene behandlet med Combo 450. Hypertensjon ble rapportert som grad 3 hos 5,5 % (15/274) av pasientene, inkludert hypertensiv krise (0,4 % (1/274)). Hypertensjon førte til doseavbrudd eller dosejustering hos 2,9 % av pasientene. Ytterligere behandling for hypertensive bivirkninger var nødvendig hos 8,0 % (22/274) av pasientene.

Venøs tromboembolisme (VTE)

I pasientgruppen som ble behandlet med Combo 450 forekom VTE hos 4,7 % (13/274) av pasientene, inkludert 2,2 % (6/274) som utviklet lungeembolisme. I den samlede Combo 450-populasjonen ble VTE rapportert som grad 1 eller 2 hos 3,6 % (10/274) av pasientene og som grad 3 eller 4 hos 1,1 % (3/274) av pasientene. VTE førte til doseavbrudd eller dosejusteringer hos 1,1 % (3/274) av pasientene og ytterligere behandling hos 4,7 % (13/274) av pasientene.

Pankreatitt

Det ble rapportert om pankreatitt ved bruk av binimetinib i kombinasjon med enkorafenib (se pkt. 4.8 i preparatomtalen for enkorafenib).

Dermatologiske reaksjoner

Dermatologiske reaksjoner kan forekomme når binimetinib brukes i kombinasjon med enkorafenib.

Utslett

I den samlede Combo 450-populasjonen forekom utslett hos 19,7 % (54/274) av pasientene. De fleste tilfellene var milde, med rapporterte bivirkninger av grad 3 eller 4 hos 0,7 % (2/274) av pasientene. Utslett førte til seponering av behandling hos 0,4 % (1/274) av pasientene og doseavbrudd eller dosejusteringer hos 1,1 % (3/274) av pasientene.

Akneiform dermatitt

Hos pasienter behandlet med Combo 450 forekom akneiform dermatitt hos 4,4 % (12/274) av pasientene som grad 1 og 2, og ingen tilfeller førte til seponering av behandling. Dosejustering ble rapportert hos 0,7 % (2/274) av pasientene.

Palmar-plantar erythrodysestesi-syndrom

Det ble rapportert om PPES ved bruk av binimetinib i kombinasjon med enkorafenib (se pkt. 4.8 i preparatomtalen for enkorafenib).

Lysfølsomhet

I den samlede Combo 450-populasjonen ble lysfølsomhet observert hos 4,0 % (11/274) av pasientene. De fleste tilfellene var av grad 1–2, med grad 3 rapportert hos 0,4 % (1/274) av pasientene og ingen tilfeller førte til seponering. Doseavbrudd eller dosejustering ble rapportert hos 0,4 % (1/274) av pasientene.

Facialisparese

Facialisparese ble rapportert når binimetinib ble bruk i kombinasjon med enkorafenib (se pkt. 4.8 i preparatomtalen for enkorafenib).

Økt kreatinfosfokinase (CK)/rabdomyolyse

I den samlede Combo 450-populasjonen ble det hovedsakelig rapportert om milde asymptomatiske tilfeller av økt CK i blod hos 27,0 % (74/274) av pasientene. Forekomst av bivirkninger av grad 3 eller 4 var 5,8 % (16/274). Median tid til første forekomst var 2,7 måneder (område: 0,5 til 17,5 måneder).

Det ble rapportert om rabdomyolyse hos 0,4 % (1/274) av pasientene som ble behandlet med enkorafenib i kombinasjon med binimetinib. Hos denne pasienten ble rabdomyolyse observert samtidig med symptomatisk økning i kreatinfosfokinase av grad 4.

Nedsatt nyrefunksjon

Forhøyet blodkreatinin og nyresvikt forekom ved samtidig bruk av binimetinib og enkorafenib (se pkt. 4.8 i preparatomtalen for enkorafenib).

Unormale leververdier

Forekomsten av rapporterte, unormale leververdier i den samlede Combo 450-populasjonen er listet opp under:

- Økte transaminaser: 15,7 % (43/274) totalt – grad 3-4: 5,5% (15/274)
- Økt GGT: 14,6 % (40/274) totalt – grad 3-4: 8,4 % (23/274)

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, er forekomsten av unormale leververdier listet opp under:

- Økte transaminaser: 13,2 % (34/257) totalt – grad 3–4: 5,4 % (14/257)
- Økt GGT: 14,0 % (36/257) totalt – grad 3–4: 4,7 % (12/257)

Gastrointestinale sykdommer

I den samlede Combo 450-populasjonen ble diaré observert hos 38 % (104/274) av pasientene, og var av grad 3 eller 4 hos 3,3 % (9/274) av pasientene. Diaré førte til seponering av behandling hos 0,4 % av pasientene og doseavbrudd eller dosejusteringer hos 4,4 % av pasientene. Forstoppelse forekom hos 24,1 % (66/274) av pasientene og var av grad 1 eller 2. Det ble rapportert om magesmerter hos 27,4 % (75/274) av pasientene, og magesmertene var av grad 3 hos 2,6 % (7/274) av pasientene. Kvalme forekom hos 41,6 % (114/274) og grad 3 eller 4 ble observert hos 2,6 % (7/274) av pasientene. Oppkast forekom hos 28,1 % (77/274) av pasientene, og det ble rapportert om grad 3 eller 4 hos 2,2 % (6/274) av pasientene.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, ble kvalme observert hos 27,2 % (70/257) av pasientene, med grad 3 hos 1,6 % (4/257) av pasientene. Oppkast forekom hos 15,2 % (39/257) av pasientene, med grad 3 rapportert hos 0,4 % (1/257) av pasientene. Diaré forekom hos 28,4 % (73/257) av pasientene, med grad 3 rapportert hos 1,6 % (4/257) av pasientene.

Gastrointestinale sykdommer ble vanligvis håndtert med standardbehandling.

Anemi

I den samlede Combo 450-populasjonen ble anemi rapportert hos 19,7 % (54/274) av pasientene, og 4,7 % (13/274) av pasientene opplevde grad 3 eller 4. Ingen pasienter seponerte behandlingen på grunn av anemi, mens 1,5 % (4/274) hadde behov for doseavbrudd eller dosejustering.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, ble anemi observert hos 9,7 % (25/257) av pasientene, med grad 3-4 rapportert hos 2,7 % (7/257) av pasientene.

Hodepine

I den samlede Combo 450-populasjonen forekom hodepine hos 21,5 % (59/274) av pasientene, inkludert grad 3 hos 1,5 % (4/274) av pasientene.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, ble hodepine rapportert hos 12,1 % (31/257) av pasientene, med grad 3 hos 0,4 % (1/257) av pasientene.

Fatigue

I den samlede Combo 450-populasjonen forekom fatigue hos 43,8 % (120/274) av pasientene, inkludert grad 3 hos 2,9 % (8/274) av pasientene.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, ble fatigue observert hos 33,5 % (86/257) av pasientene, med grad 3-4 bivirkninger hos 1,6 % (4/257) av pasientene.

Spesielle populasjoner

Eldre

Av pasientene som ble behandlet med Combo 450 (n=274) var 194 pasienter (70,8 %) < 65 år, 65 pasienter (23,7 %) var 65–74 år og 15 pasienter (5,5 %) var > 75 år. Ingen forskjeller i sikkerhet og effekt ble observert mellom eldre pasienter (≥ 65) og yngre pasienter. Pasienter ≥ 65 år opplevde ikke hyppigere forekomst av bivirkninger enn yngre pasienter. I den lille gruppen med pasienter ≥ 75 år (n=15) var pasientene mer utsatt for alvorlige bivirkninger og bivirkninger som førte til seponering av behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Den høyeste binimetinibdosen evaluert som monoterapi i kliniske studier var 80 mg administrert oralt to ganger daglig og var assosiert med okulære hendelser (korioretinopati) og hudreaksjoner (akneiform dermatitt).

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering. Dersom overdosering forekommer, bør pasienten få støttebehandling og om nødvendig overvåkes på hensiktsmessig måte. Siden binimetinib har høy grad av binding til plasmaproteiner, er hemodialyse sannsynligvis ikke effektivt som behandling ved overdosering av binimetinib.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EE03

Virkningsmekanisme

Binimetinib er en reversibel hemmer av aktiveringen av mitogenaktivert ekstracellulær signalregulert kinase 1 (MEK1) og MEK2, som virker ikke-kompetitiv med hensyn til ATP. Den halve maksimale hemmende konsentrasjon (IC_{50}) av binimetinib mot MEK1 og MEK2 ble fastslått til å være 12–46 nM i cellefrie systemer. MEK-proteiner er oppstrøms regulatorer i signalveien til ekstracellulær signalrelatert kinase (ERK), som fremmer cellevekst. Ved melanom og andre krefttyper blir denne mekanismen ofte aktivert av muterte former av BRAF som aktiverer MEK. Binimetinib hemmer aktiveringen av MEK gjennom BRAF og hemmer dermed MEK-kinaseaktiviteten. Binimetinib hemmer veksten av BRAF V600-mutasjonspositive melanom-cellelinjer og har anti-tumoreffekt i dyremodeller for BRAF V600-mutasjonspositivt melanom.

Kombinasjon med enkorafenib

Både binimetinib og enkorafenib (en BRAF-hemmer, se pkt. 5.1 i preparatomtalen for enkorafenib) hemmer MAPK-signalveien, som fører til høyere anti-tumoraktivitet.

I tillegg forsinket kombinasjonen av enkorafenib og binimetinib utvikling av resistens *in vivo* i BRAF V600E-mutasjonspositive, humane melanomxenografter.

Klinisk sikkerhet og effekt

BRAF V600-mutert, inoperabelt eller metastaserende melanom

Sikkerhet og effekt av binimetinib i kombinasjon med enkorafenib ble studert i en 2-delt randomisert (1:1:1) aktiv-kontrollert, åpen, fase III multisenterstudie hos pasienter med inoperabelt eller metastaserende BRAF V600 E- eller K-mutasjonspositivt melanom (studie CMEK162B2301), som påvist ved bruk av BRAF-assay. Pasientene hadde histologisk bekreftet kutant eller ukjent primært melanom, men de med uvealt eller mukosalt melanom ble ekskludert. Pasientene kunne ha fått tidligere adjuvant behandling og én tidligere immunterapi i første linje for inoperabel, lokalt avansert eller metastaserende sykdom. Tidligere behandling med BRAF/MEK-hemmere var ikke tillatt.

Studie CMEK162B2301, del 1

I del 1 ble pasientene i studien randomisert til å motta binimetinib 45 mg peroralt to ganger daglig og enkorafenib 450 mg peroralt daglig (Combo 450, n=192), enkorafenib 300 mg peroralt daglig (heretter kalt Enco 300, n=194) eller vemurafenib 960 mg peroralt to ganger daglig (heretter kalt Vem, n=191). Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Randomiseringen ble stratifisert etter American Joint Committee on Cancer (AJCC) stadium (IIIB, IIIC, IVM1a eller IVM1b, vs IVM1c) og Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatus (0 vs. 1) og tidligere immunterapi for inoperabel eller metastaserende sykdom (ja vs. nei).

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) ved Combo 450 sammenlignet med vemurafenib etter vurdering av en blindet, uavhengig vurderingskomité (BIRC). PFS vurdert av utprøver (utprøvers vurdering) fungerte som støttende analyse. Et ekstra sekundært endepunkt inkluderte PFS ved Combo 450 sammenlignet med Enco 300. Andre sekundære sammenligninger mellom Combo 450 og enten vemurafenib eller Enco 300 inkluderte total overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), varighet av respons (DoR) og sykdomskontrollrate (DCR) som vurdert av BIRC og utprøvers vurdering.

Gjennomsnittsalderen på pasientene var 56 år (område: 20–89), 58 % var menn, 90 % var kaukasiske og 72 % av pasientene hadde baseline ECOG-funksjonsstatus på 0. De fleste pasientene hadde metastaserende sykdom (95 %) og stadium IVM1c (64 %); 27 % av pasientene hadde forhøyet serum laktatdehydrogenase (LDH) ved baseline, 45 % av pasientene hadde minst 3 organer med

tumorinfiltrasjon ved baseline og 3,5 % hadde hjernemetastaser. 27 pasienter (5 %) hadde tidligere fått sjekkpunkthemmere (anti-PD1/PDL1 eller ipilimumab) (8 pasienter i Combo 450-armen (4 %); 7 pasienter i vemurafenib-armen (4 %); 12 pasienter i Enco 300-armen (6 %)), inkludert 22 pasienter i metastatisk setting (6 pasienter i Combo 450-armen; 5 pasienter i vemurafenib-armen; 11 pasienter i Enco 300-armen) og 5 pasienter i adjuvant setting (2 pasienter i Combo 450-armen; 2 pasienter i vemurafenib-armen; 1 pasient i Enco 300-armen).

Median eksponeringsvarighet var 11,7 måneder hos pasienter behandlet med Combo 450, 7,1 måneder hos pasienter behandlet med enkorafenib 300 mg og 6,2 måneder hos pasienter behandlet med vemurafenib. Median relativ doseintensitet (RDI) for Combo 450 var 99,6 % for binimetinib og 100 % for enkorafenib; median RDI var 86,2 % for Enco 300 og 94,5 % for vemurafenib.

Del 1 av studie CMEK162B2301 viste signifikant forbedring i PFS hos pasientene som ble behandlet med Combo 450 sammenlignet med pasienter behandlet med vemurafenib. Tabell 4 og figur 1 oppsummerer PFS og andre effektresultater basert på sentral vurdering av dataene av en blindet, uavhengig radiologisk komité.

Effektresultatene basert på utprøvers vurdering samsvarte med den uavhengige, sentrale vurderingen. Ikke-stratifiserte undergruppeanalyser viste punktestimater til fordel for Combo 450, inkludert LDH ved baseline, ECOG-funksjonsstatus og AJCC-stadium.

Tabell 4: Resultater for progresjonsfri overlevelse og bekreftet total respons (uavhengig sentral vurdering)

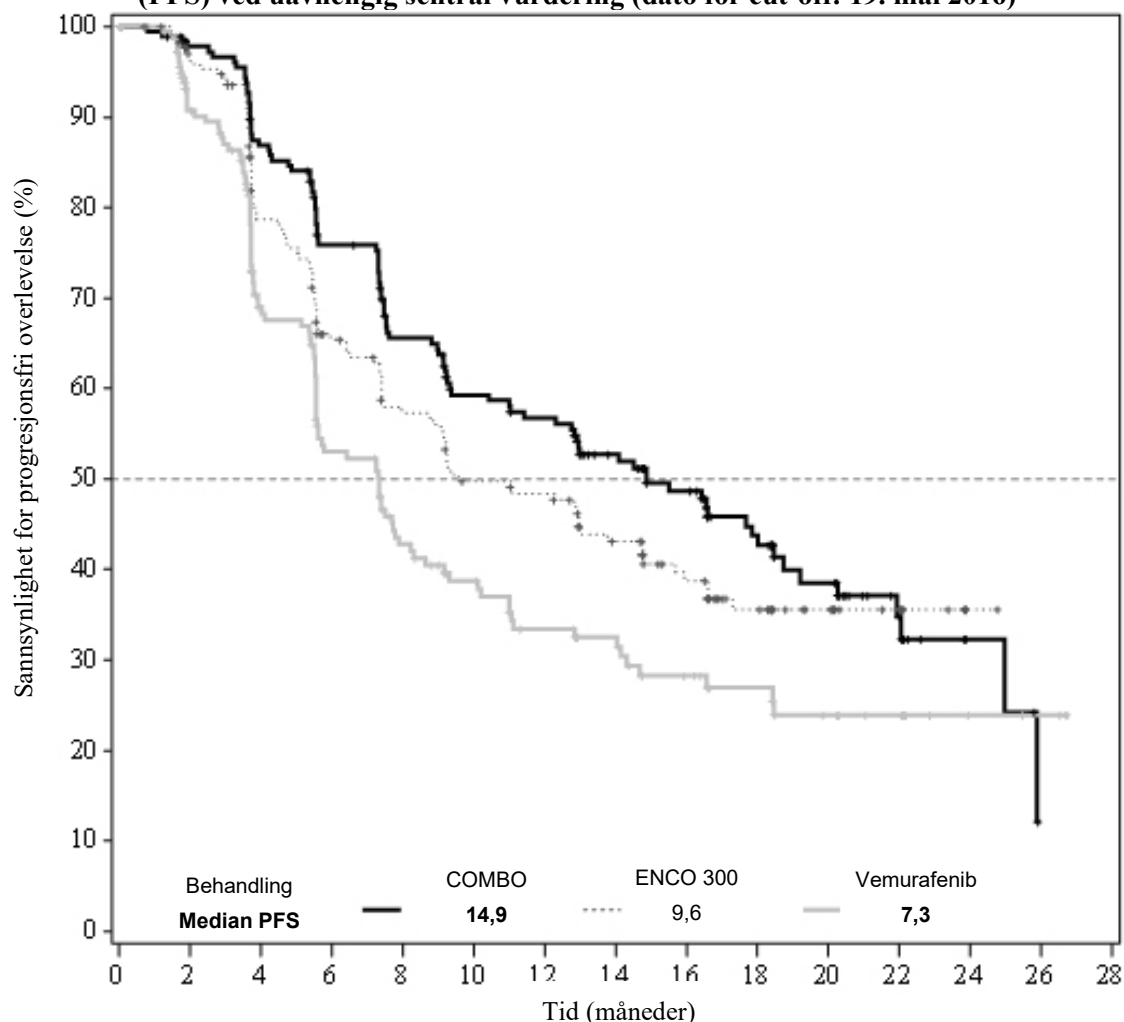
	Enkorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Enkorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Dato for cut-off: 19. mai 2016			
PFS (primær analyse)			
Antall tilfeller (progressiv sykdom (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Median, måneder (95 % KI)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
HR ^a (95 % KI) (vs. Vem) p-verdi (stratifisert log-rank) ^b	0,54 (0,41, 0,71) < 0,001		
HR ^a (95 % KI) (vs. Vem) Nominell p-verdi		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR ^a (95 % KI) (vs. Enco 300) p-verdi (stratifisert log-rank) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Bekreftet total respons			
Total responsrate, n (%) (95 % KI)	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 % KI)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Varighet av respons			
Median, måneder (95 % KI)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)
Oppdatert analyse, dato for cut-off: 7. november 2017			
PFS			
Antall tilfeller (progressiv sykdom) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Median, måneder (95 % KI)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
HR ^a (95 % KI) (vs. Vem) Nominell p-verdi	0,51 (0,39, 0,67) < 0,001		
HR ^a (95 % KI) (vs. Vem) Nominell p-verdi		0,68 (0,52, 0,88) 0,0038	
HR ^a (95 % KI) (vs. Enco 300) Nominell p-verdi	0,77 (0,59, 1,00) 0,0498		

KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; DCR = sykdomskontrollrate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gjelder bare pasienter uten mållesjon som ikke oppnådde CR eller hadde PD); HR = hazard ratio; NE = ikke evaluerbar; PFS = progresjonsfri overlevelse; PR = partiell respons; SD = stabil sykdom. Vem = vemurafenib.

^a Hazard ratio basert på stratifisert Cox Proportional Hazard Model

^b Log-rank p-verdi (2-sidig)

Figur 1: Studie CMEK162B2301, del 1: Kaplan-Meier-plott for progresjonsfri overlevelse (PFS) ved uavhengig sentral vurdering (dato for cut-off: 19. mai 2016)



Risikopasienter

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

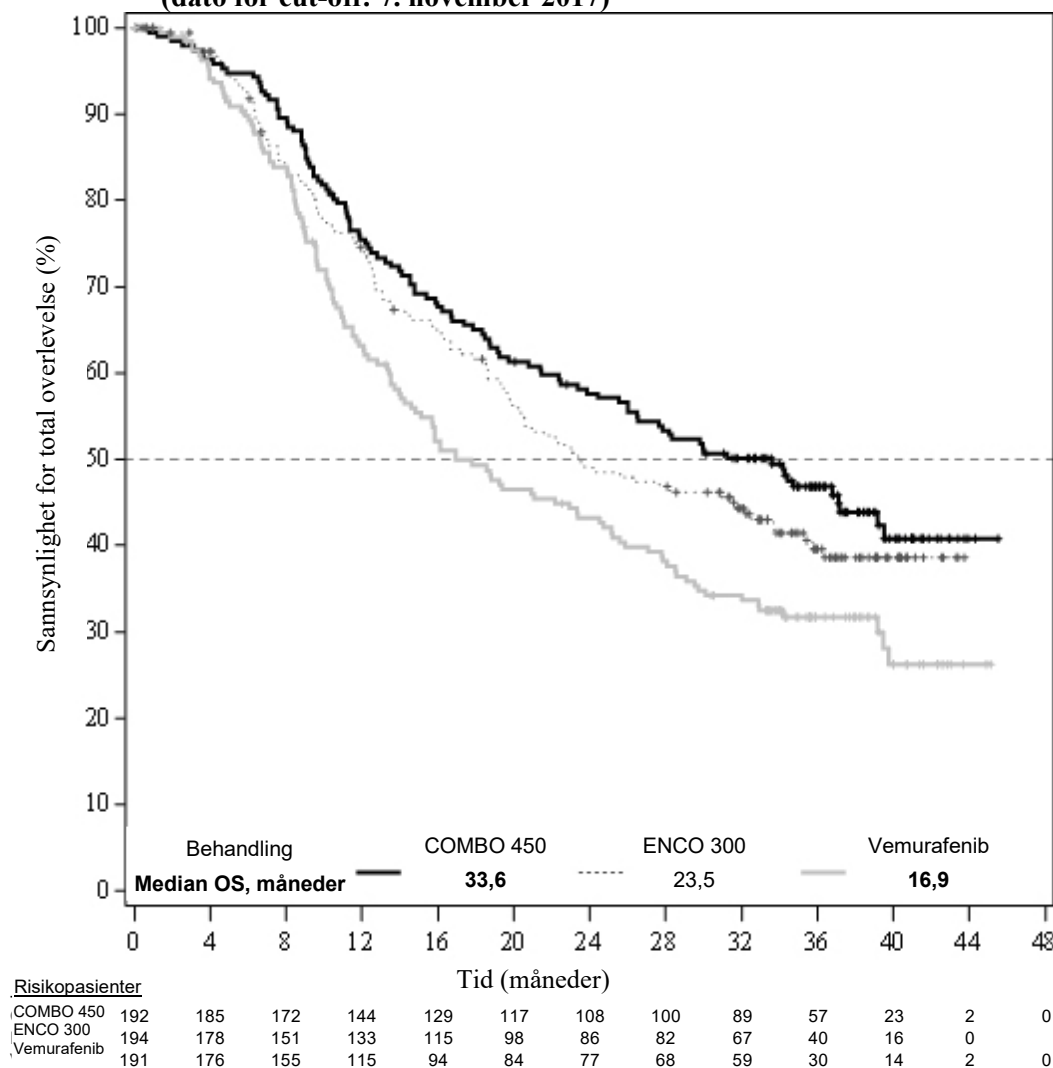
En interim OS-analyse av studie CMEK162B2301 - del 1 (dato for cut-off 7. november 2017) viste en statistisk signifikant forbedring for OS for Combo 450 sammenlignet med vemurafenib (se tabell 6 og figur 2).

En lignende andel av pasienter i hver behandlingsarm fikk påfølgende behandling med sjekkpunkthemmere, hovedsakelig pembrolizumab, nivolumab og ipilimumab (34,4 % Combo 450-arm, 36,1 % enkorafenib-arm, 39,8 % vemurafenib-arm).

Tabell 5: Studie CMEK162B2301, del 1: Interimresultater for total overlevelse (dato for cut-off: 7. november 2017)

	Enkorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Enkorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Total overlevelse (OS)			
Antall tilfeller (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Median, måneder (95 % KI)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Overlevelse ved 12 måneder (95 % KI)	75,5 % (68,8, 81,0)	74,6 % (67,6, 80,3)	63,1 % (55,7, 69,6)
Overlevelse ved 24 måneder (95 % KI)	57,6 % (50,3, 64,3)	49,1 % (41,5, 56,2)	43,2 % (35,9, 50,2)
HR (95 % KI) (vs. Vem) p-verdi (stratifisert log-rank)	0,61 (0,47, 0,79) < 0,0001		
HR (95 % KI) (vs. Enco 300) p-verdi (stratifisert log-rank)	0,81 (0,61,1,06) 0,061		

Figur 2: Studie CMEK162B2301, del 1: Kaplan-Meier-plott for interim total overlevelse (OS) (dato for cut-off: 7. november 2017)



Livskvalitet (QoL) (dato for cut-off: 19. mai 2016)

Spørreskjemaene, Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M), European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30) og EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination (EQ-5D-5L) ble brukt for å undersøke pasientrapporterte utfall (PRO), måle helserelatert livskvalitet, funksjon, melanomsymptomer og behandlingsrelaterte bivirkninger. Ifølge FACT-M og EORTC QLQ-C30 tok det signifikant lenger tid til 10 % definitiv forverring hos pasienter behandlet med Combo 450 i forhold til andre behandlinger. Median tid til 10 % definitiv forverring målt ved FACT-M ble ikke nådd i Combo 450-armen og var 22,1 måneder (95 % KI 15,2, NE) i vemurafenib-armen med en forskjell i HR på 0,46 (95 % KI 0,29, 0,72). En analyse av tid til 10 % definitiv forverring målt ved EORTC QLQ-C30 ga lignende resultater.

Pasienter som fikk Combo 450 rapporterte ingen endring eller en liten forbedring i gjennomsnittlig endring fra baseline målt ved EQ-5D-5L ved alle besøk, mens pasienter som fikk vemurafenib eller enkorafenib rapporterte reduksjoner ved alle besøk (med statistisk signifikante forskjeller). En evaluering av skår på endring over tid viste samme trend for EORTC QLQ-C30 og ved alle besøk for FACT-M.

Studie CMEK162B2301, del 2:

Del 2 av studie CMEK162B2301 ble designet for å vurdere bidraget til binimetinib til kombinasjonen enkorafenib og binimetinib.

PFS for enkorafenib 300 mg peroralt daglig brukt i kombinasjon med binimetinib 45 mg peroralt to ganger daglig (Combo 300, n=258) ble sammenlignet med PFS for Enco 300 (n=280, med

194 pasienter fra del 1 og 86 pasienter fra del 2). Studieinkludering for del 2 startet etter at del 1-pasienter var randomisert.

Foreløpige del 2-data på datoen for cut-off den 9. november 2016 viste bidraget til binimetinib med en forbedret median PFS-estimat på 12,9 måneder (95 % KI: 10,1, 14,0) for Combo 300 sammenlignet med 9,2 måneder (95 % KI: 7,4, 11,0) for Enco 300 (del 1 og 2) ved uavhengig sentral vurdering (BIRC). Tilsvarende resultater ble observert ved utprøvers vurdering.

Bekreftet ORR ved BIRC var 65,9 % (95 % KI: 59,8, 71,7) for Combo 300, og 50,4 % (95 % KI: 44,3, 56,4) for Enco 300 (del 1 og 2). Median DOR for bekreftede svar ved BIRC var 12,7 måneder [95 % KI: 9,3, 15,1] for Combo 300 og 12,9 måneder [95 % KI: 8,9, 15,5] for Enco 300. Median varighet av behandling var lengre for Combo 300 vs. Enco 300, 52,1 uker vs. 31,5 uker.

Hjertets elektrofysiologi

I sikkerhetsanalysen fra samlede studier av enkorafenib 450 mg én gang daglig i kombinasjon med 45 mg binimetinib to ganger daglig (Combo 450), var forekomsten av ny QTc-forlengelse > 500 ms på 0,7 % (2/268) i gruppen som fikk enkorafenib 450 mg pluss binimetinib, og 2,5 % (5/203) i gruppen som fikk enkorafenib som monoterapi. QTc-forlengelse på > 60 ms sammenlignet med verdier før behandling ble observert hos 4,9 % (13/268) av pasientene i enkorafenib pluss binimetinib-gruppen, og hos 3,4 % (7/204) i gruppen som fikk enkorafenib som monoterapi (se pkt. 5.1 i preparatomtalen for enkorafenib).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med binimetinib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved melanom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til binimetinib ble studert hos friske personer og pasienter med solide tumorer og avansert og inoperabelt eller metastaserende hudmelanom. Etter gjentatt dosering to ganger daglig samtidig med enkorafenib, ble steady-state for binimetinib oppnådd innen 15 dager, uten større akkumulering. Gjennomsnittlig (CV %) C_{max} var 654 ng/ml (34,7 %) og gjennomsnittlig AUC_{ss} var 2,35 mikrog.t/ml (28,0 %) i kombinasjon med enkorafenib, som estimert av populasjonsfarmakokinetisk modellering. Farmakokinetikken til binimetinib har vist seg å være omtrent doselineær.

Absorpsjon

Etter peroral administrasjon absorberes binimetinib raskt med en gjennomsnittlig t_{max} på 1,5 timer. Etter en enkeltdose peroralt på 45 mg [^{14}C]-binimetinib til friske personer ble minst 50 % av binimetinibdosen absorbert. Administrasjon av en enkeltdose på 45 mg binimetinib sammen med et fett- og kaloririkt måltid reduserte maksimal konsentrasjon av binimetinib (C_{max}) med 17 %, mens AUC (areal under konsentrasjons-tid-kurven) var uendret. En interaksjonsstudie med friske personer indikerte at eksponeringsgraden av binimetinib ikke ble endret ved tilstedeværelse av et virkestoff (rabeprazol) som endrer gastrisk pH-verdi.

Distribusjon

In vitro er 97,2 % av binimetinib bundet til humane plasmaproteiner. Binimetinib finnes distribuert i større grad til plasma enn blod. Hos mennesker er blod-til-plasma-ratio 0,718. Etter en enkeltdose peroralt på 45 mg [^{14}C]-binimetinib til friske personer var det tilsynelatende distribusjonsvolumet (V_z/F) av binimetinib 374 l.

Biotransformasjon

Etter en enkeltdose peroralt på 45 mg [¹⁴C]-binimetinib til friske personer er de viktigste metabolismeveiene for binimetinib observert hos mennesker blant annet glukuronidering, N-dealkylering, amidhydrolyse og tap av etandiol fra sidekjeden. Maksimal direkte glukuronidering til clearance av binimetinib ble estimert til 61,2 %. Etter en enkeltdose peroralt på 45 mg [¹⁴C]-binimetinib til friske personer står binimetinib for omtrent 60 % av den sirkulerende radioaktiviteten i plasma. *In vitro* katalyserer CYP1A2 og CYP2C19 dannelsen av den aktive metabolitten, som representerer mindre enn 20 % av den kliniske binimetinib-eksponeringen.

Eliminasjon

Etter en enkeltdose peroralt på 45 mg [¹⁴C]-binimetinib til friske personer ble gjennomsnittlig 62,3 % av radioaktiviteten eliminert via feces, mens 31,4 % ble eliminert via urinen. 6,5 % av radioaktiviteten ble utskilt i urinen i form av binimetinib. Gjennomsnittlig (CV %) tilsynelatende clearance (CL/F) av binimetinib var 28,2 l/time (17,5 %). Median (område) terminal halveringstid ($t_{1/2}$) for binimetinib var 8,66 timer (8,10 til 13,6 timer).

Legemiddelinteraksjoner

Effekt av UGT1A1-induktorer eller -hemmere på binimetinib

Binimetinib metaboliseres primært gjennom UGT1A1-mediert glukuronidering. I kliniske subanalyser ble det imidlertid ikke observert noen tilsynelatende sammenheng mellom binimetinib-eksponering og UGT1A1 mutasjonsstatus. I tillegg predikerte simuleringer som undersøkte effekten av 400 mg atazanavir (UGT1A1-hemmer) på eksponeringen av 45 mg binimetinib en lignende C_{max} for binimetinib både med og uten atazanavir. Legemiddelinteraksjon mediert via UGT1A1 er derfor minimal, og det er lite sannsynlig at denne vil være klinisk relevant. Siden dette ikke er evaluert i en formell klinisk studie, bør imidlertid UGT1A1-induktorer eller -hemmere brukes med forsiktighet.

Effekt av CYP-enzymet på binimetinib

In vitro katalyserer CYP1A2 og CYP2C19 dannelsen av den aktive metabolitten, AR00426032 (M3) via oksidativ N-desmetylering.

Effekt av binimetinib på CYP-substrater

Binimetinib er en svak, reversibel hemmer av CYP1A2 og CYP2C9.

Effekt av transportører på binimetinib

In vitro-eksperimenter indikerer at binimetinib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP). Hemming av P-gp eller BCRP vil sannsynligvis ikke føre til klinisk signifikant økning i binimetinib-konsentrasjoner ettersom binimetinib viser moderat til høy passiv permeabilitet.

Effekt av binimetinib på transportører

Binimetinib er en svak hemmer av OAT3. Det forventes ingen klinisk signifikant legemiddelinteraksjon mellom binimetinib og transportører.

Binimetinib metaboliseres av UGTs og CYP1A2 og er et substrat for Pgp. Spesifikke induktorer av disse enzymene er ikke studert og kan føre til tap av effekt.

Spesielle populasjoner

Alder, kroppsvekt

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at alder og kroppsvekt ikke har noen klinisk signifikant effekt på systemisk eksponering av binimetinib.

Kjønn

En populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at farmakokinetikken til binimetinib var lik hos menn og kvinner.

Etnisitet

Det finnes ikke tilstrekkelige data for å vurdere potensielle forskjeller i binimetinib-eksponering basert på etnisitet.

Nedsatt leverfunksjon

Ettersom binimetinib primært metaboliseres og elimineres via leveren, kan pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon ha økt eksponering. Resultater fra en dedikert klinisk studie med binimetinib indikerte kun lignende eksponeringer hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) og personer med normal leverfunksjon. Det ble observert to ganger høyere binimetinib-eksponering (AUC) hos pasienter med moderat (Child-Pugh klasse B) og alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Når man tar høyde for ubundet binimetinib-eksponering, blir økningen tre ganger så stor ved både moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Gilberts syndrom

Binimetinib er ikke studert hos pasienter med Gilberts sykdom. Siden eliminering av binimetinib via leveren hovedsakelig skjer via glukuronidering, bør en avgjørelse vedrørende behandling tas av behandlende lege og være basert på en individuell nytte/risikovurdering.

Nedsatt nyrefunksjon

Binimetinib elimineres minimalt via nyrene. Resultater fra en dedikert klinisk studie viste at pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($eGFR \leq 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), hadde 29 % økning i eksponering (AUC_{inf}), 21 % økning i C_{max} og 22 % reduksjon i CL/F sammenlignet med tilsvarende friske personer. Disse forskjellene lå innenfor variabiliteten som var observert for disse parametrene i begge gruppene i denne studien (25–49 %) og variabiliteten som tidligere var observert i kliniske studier med pasienter. Det er derfor lite sannsynlig at disse forskjellene vil være klinisk relevante.

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til binimetinib i kombinasjon med enkorafenib har ikke vært klinisk vurdert.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos rotter ble gjentatt oral administrering av binimetinib i opptil 6 måneder assosiert med bløtvevskalsifisering, gastriske slimhinnelesjoner og reversible, minimale til milde kliniske patologiske endringer ved 7 til 12,5 ganger human terapeutisk eksponering. En studie som undersøkte gastrisk irritasjon hos rotter, observerte økt forekomst av overfladiske slimhinnelesjoner og blødende sår. Hos cynomolgus-aper ble oral administrering av binimetinib assosiert med gastrointestinal intoleranse, moderate kliniske patologiske endringer, benmargshypercellularitet og mikroskopiske funn av gastrointestinal betennelse, som var reversible ved de laveste dosene som var under terapeutisk eksponering for mennesker.

Karsinogenitet av binimetinib ble ikke evaluert. Standard gentoksisitetsstudier med binimetinib var negative.

Potensiell embryo-/fostertoksisitet av binimetinib ble evaluert hos rotter og kaniner. Hos rotter ble det observert lavere vektøkning ved drektighet, lavere fostervekt samt redusert bendannelse av stjernebrae hos foster. Det ble ikke observert noen effekt ved 14 ganger human terapeutisk eksponering. Hos kaniner ble det observert mortalitet, fysiske tegn på maternell toksisitet, lavere vekt ved drektighet og abort. Antall levedyktige fostre og fostervekt ble redusert og post-implantasjonstap og resorpsjon økte. Det ble observert en økning i forekomst av kull med ventrikulær septumdefekt og endringer i lungearterien ved de høyeste dosene. Det ble ikke observert noen effekt ved 3 ganger human terapeutisk eksponering.

Det ble ikke utført fertilitetsstudier med binimetinib. I toksisitetsstudier med gjentatt dosering ga patologiske undersøkelser av reproduksjonsorganer hos rotter og aper ingen grunn til bekymring med hensyn til fertilitet.

Binimetinib har fototoksisk potensial *in vitro*.

Det var en minimal risiko for fotosensibilisering *in vivo* ved administrering av en oral dose som ga 3,8 ganger så høy eksponering som ved anbefalt dose hos mennesker. Disse dataene indikerer at det foreligger minimal risiko for fototoksitet ved bruk av terapeutiske doser av binimetinib hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460i)

Silika, kolloidal vannfri (E551)

Krysskarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Makrogol 3350 (E1521)

Titandioksid (E171)

Talkum (E533b)

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminiumsblister med 12 tabletter. Hver pakning inneholder enten 84 eller 168 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1315/001 84 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/18/1315/002 168 tabletter, filmdrasjerte

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. september 2018
Dato for siste fornyelse: 23. juni 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mektovi 15 mg tablett, filmdrasjert
binimetinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg binimetinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Tablettene inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

84 tabletter, filmdrasjerte
168 tabletter, filmdrasjerte

5. BRUKSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1315/001 84 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/18/1315/002 168 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

mektovi

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mektovi 15 mg tabletter
binimetinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pierre Fabre Médicament

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Mektovi 15 mg tablett, filmdrasjert binimetinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Mektovi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Mektovi
3. Hvordan du bruker Mektovi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Mektovi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Mektovi er og hva det brukes mot

Mektovi er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet binimetinib. Det brukes hos voksne sammen med et annet legemiddel som inneholder enkorafenib, til å behandle en type hudkreft som kalles melanom (føflekkreft), når det

- har en bestemt endring (mutasjon) i et gen kalt BRAF (som produserer et protein), og
- har spredd seg til andre deler av kroppen eller som ikke kan fjernes ved kirurgi.

Mutasjoner i BRAF-genet kan produsere proteiner som kan forårsake vekst i kreftceller. Mektovi angriper et annet protein kalt «MEK», som stimulerer til vekst i kreftceller. Når Mektovi brukes sammen med enkorafenib (som angriper det endrede «BRAF»-proteinet), vil kombinasjonen av legemidlene redusere eller stanse utviklingen av føflekkreft.

2. Hva du må vite før du bruker Mektovi

Før behandlingen starter vil legen din sjekke om du har BRAF-mutasjon.

Siden Mektovi skal brukes sammen med enkorafenib, bør du lese både dette pakningsvedlegget og pakningsvedlegget til enkorafenib nøye.

Bruk ikke Mektovi

- dersom du er allergisk overfor binimetinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Mektovi. Informer om alle sykdommer, spesielt dersom du har:

- hjerteproblemer
- blødningsproblemer eller hvis du tar legemidler som kan forårsake blødninger
- øyeproblemer, inkludert grønn stær (glaukom) eller forhøyet trykk i øyet

- muskelproblemer
- høyt blodtrykk
- blodpropp
- lunge- eller pusteproblemer
- leverproblemer

Informér lege dersom du tidligere har hatt blokkering av venen som transporterer blod vekk fra øyet (retinal veneokklusjon), siden Mektovi ikke anbefales i slike tilfeller.

Informér lege dersom du har hatt en annen type kreft enn føflekkreft, siden binimetinib kan forverre visse andre typer kreft når det tas samtidig med enkorafenib.

Informér lege, sykepleier eller apotek umiddelbart dersom du får noen av følgende symptomer mens du bruker dette legemidlet:

- Hjerterproblemer: Mektovi kan føre til at hjertet ditt fungerer dårligere eller at eksisterende hjerterproblemer blir verre. Legen vil sjekke om hjertet ditt fungerer som det skal, før og under behandling med dette legemidlet. Snakk med legen din umiddelbart dersom du får symptomer på hjerterproblemer, som svimmelhet, tretthet, ørhet, kortpustethet, eller hvis du føler at hjertet slår hardt, raskt eller uregelmessig, eller hvis du får hevelser i bena.
- Blødningsproblemer: Mektovi kan forårsake alvorlige blødninger. Snakk med legen din umiddelbart dersom du opplever tegn på blødningsproblemer, som at du hoster opp blod, blodklumper, oppkast med blod eller som ser ut som «kaffegrut», rød eller sort avføring som ser ut som tjære, blod i urinen, magesmerter, unormal vaginal blødning. Informér også legen din dersom du får hodepine, svimmelhet eller svakhet.
- Øyeproblemer: Mektovi kan forårsake alvorlige øyeproblemer. Snakk med legen din umiddelbart dersom du får tåkesyn, synstap eller andre synsforandringer (for eksempel fargeflekker i synsfeltet) eller haloer (sløret kontur rundt gjenstander). Legen vil undersøke øynene dine for synsproblemer mens du bruker Mektovi.
- Muskelproblemer: Mektovi kan føre til nedbrytning av muskler (rabdomyolyse). Legen vil ta blodprøver for å sjekke deg for muskelproblemer før og under behandling. For sikkerhets skyld bør du drikke rikelig med væske under behandlingen. Snakk med legen din umiddelbart dersom du får muskelsmerter, kramper, stivhet, spasmer eller mørk urin.
- Høyt blodtrykk: Mektovi kan øke blodtrykket. Legen eller sykepleieren vil sjekke blodtrykket ditt før og under behandling med Mektovi. Snakk med legen din umiddelbart dersom du får kraftig hodepine, føler deg svimmel eller ør, eller dersom blodtrykket målt på et hjemmeapparat er mye høyere enn vanlig.
- Blodpropper: Mektovi kan forårsake blodpropp i armer eller ben, og dersom en blodpropp forflytter seg til lungene dine, så kan det føre til dødsfall. Snakk med legen din umiddelbart dersom du får brystmerter, plutselig kortpustethet, pusteproblemer, smerter i bena med eller uten hevelse, hevelse i armer og ben, eller kjølig, blek arm eller ben. Om nødvendig kan legen din avbryte behandlingen midlertidig eller permanent.
- Lunge- eller pusteproblemer: Dette legemidlet kan forårsake lunge- eller pusteproblemer, inkludert betennelse i lungene (pneumonitt eller interstitiell lungesykdom). Tegn og symptomer kan inkludere: hoste, kortpustethet og utmattelse. Om nødvendig kan legen din avbryte behandlingen midlertidig eller permanent.
- Hudforandringer: Når Mektovi tas samtidig med enkorafenib, kan det forårsake andre typer hudkreft, som for eksempel kutant plateepitelkarsinom. Legen vil sjekke huden din for eventuelle nye former for hudkreft før behandlingen starter, hver 2. måned i løpet av

behandlingen og i opptil 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Kontakt legen din umiddelbart dersom du oppdager hudforandringer under og etter behandlingen, dette gjelder også nye vorter, hudsår eller rødlige kuler som blør eller ikke heles, eller en føflekk som endrer størrelse eller farge.

Legen må også sjekke deg for plateepitelkarsinom på hode, nakke, munn og lymfekjertler, og du vil få regelmessige CT-undersøkelser. Dette gjøres som en forholdsregel i tilfelle det skulle utvikle seg et plateepitelkarsinom inne i kroppen din. Det anbefales også å gjennomføre underlivsundersøkelser (for kvinner) og analundersøkelser før behandlingen starter og på slutten av behandlingen.

- **Leverproblemer:** Mektovi kan forårsake unormale blodprøver knyttet til leveren din (forhøyede nivåer av leverenzymmer). Legen vil ta blodprøver for å sjekke leveren din før og under behandling.

Kontakt legen din umiddelbart dersom du får følgende symptomer da dette kan være tegn på en livstruende tilstand: kvalme, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, muskelkramper, anfall, uklar urin, nedsatt urinproduksjon og trøtthet. Disse kan være forårsaket av en gruppe stoffskifterelaterte komplikasjoner som kan opptre under kreftbehandling og skyldes nedbrytningsprodukter av døende kreftceller (tumorlysesyndrom (TLS)). Dette kan føre til endringer i nyrefunksjonen (se også avsnitt 4: Mulige bivirkninger).

Barn og ungdom

Mektovi er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år. Dette legemidlet har ikke vært undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Mektovi

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan påvirke hvordan Mektovi virker eller øke sannsynligheten for bivirkninger. Det er spesielt viktig at du forteller legen dersom du tar noen av legemidlene på denne listen eller andre legemidler:

- legemidler til behandling av bakterieinfeksjoner, som rifampicin, ciprofloksacin
- legemidler som vanligvis brukes til behandling av epilepsi, som fenobarbital, fenytoin, karbamazepin
- legemidler til behandling av hiv, som indinavir, atazanavir
- et legemiddel til behandling av kreft kalt sorafenib
- et urtepreparat til behandling av mild depresjon: johannesurt
- legemiddel til behandling av depresjon, som duloksetin
- legemiddel som vanligvis brukes til behandling av høyt kolesterol, som pravastatin
- legemiddel som brukes til behandling av pusteproblemer, som teofyllin

Graviditet

Mektovi er ikke anbefalt under graviditet. Det kan forårsake permanent skade eller fødselsdefekter på et ufødt barn.

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er kvinne og kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon mens du tar Mektovi og i minst 1 måned etter at du har tatt den siste dosen. Kontakt legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du bruker Mektovi.

Amming

Mektovi er ikke anbefalt under amming. Det er ikke kjent om Mektovi går over i morsmelk. Rådfør deg med legen før du tar dette legemidlet dersom du ammer eller planlegger å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Mektovi kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner mens du tar Mektovi, hvis du får problemer med synet eller får andre bivirkninger som kan

påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Snakk med legen dersom du er usikker på om du kan kjøre.

Mektovi inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du snakke med legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Mektovi

Hvor mye du skal ta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Mektovi er 45 mg (3 tabletter på 15 mg) to ganger daglig med omtrent 12 timers mellomrom (tilsvarende en daglig dose på 90 mg). Du vil også bli behandlet med et annet legemiddel, enkorafenib.

Legen din kan redusere dosen eller avbryte behandlingen midlertidig eller permanent hvis du opplever alvorlige bivirkninger (som hjerte-, øye- eller hudproblemer).

Hvordan du tar Mektovi

Svelg tablettene hele med vann. Mektovi kan tas med mat eller mellom måltider.

Dersom du kaster opp

Dersom du kaster opp etter at du har tatt Mektovi, skal du ikke ta en ekstra dose. Ta neste dose som planlagt.

Dersom du tar for mye av Mektovi

Dersom du tar flere tabletter enn du skal, må du umiddelbart kontakte lege, apotek eller sykepleier. Vis dem om mulig dette pakningsvedlegget og legemiddel-pakningen.

Dersom du har glemt å ta Mektovi

Hvis du glemmer en dose med Mektovi, skal du ta dosen så snart du kommer på det. Men, dersom det er mer enn 6 timer siden du skulle tatt den glemte dosen, skal du hoppe over den og ta neste dose til vanlig tid. Fortsett så å ta tablettene regelmessig til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Mektovi

Det er viktig å fortsette å ta Mektovi så lenge legen din anbefaler det. Ikke avbryt behandlingen med mindre legen din råder deg til det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Mektovi kan forårsake alvorlige bivirkninger. Kontakt legen din umiddelbart dersom du får noen av følgende alvorlige bivirkninger, enten for første gang eller dersom de blir verre (se også avsnitt 2).

Hjerteproblemer: Mektovi kan påvirke hvor godt hjertet ditt fungerer (reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon). Tegn og symptomer omfatter:

- svimmelhet, tretthet eller ørhet

- kortpustethet
- en følelse av at hjertet slår hardt, raskt eller uregelmessig
- hevelser i bena

Høyt blodtrykk: Mektovi kan føre til forhøyet blodtrykk. Kontakt legen din umiddelbart dersom du får alvorlig hodepine, føler deg svimmel eller ør, eller dersom blodtrykket ditt målt på et hjemmeapparat er mye høyere enn normalt.

Blodpropper: Mektovi kan forårsake blodpropp (venøs tromboembolisme, inkludert lungeembolisme). Tegn og symptomer kan omfatte:

- brystmerter
- plutselig og uforklarlig kortpustethet eller problemer med å puste
- smerter i bena med eller uten hevelse
- hevelse i armer og ben
- blek og kald arm eller fot

Øyeproblemer: Mektovi kan føre til at væske lekker under netthinnen, som gjør at forskjellige lag i øyet løsner (retinal pigmentepitelavløsning), som kan gi:

- tåkesyn, synstap eller andre synsforandringer (som fargeflekker i synsfeltet)
- haloer (sløret kontur rundt gjenstander)
- øyesmerter, hevelse eller rødhet

Muskelproblemer: Mektovi kan forårsake nedbrytning av muskler (rabdomyolyse), som kan føre til nyreskade og være dødelig. Tegn og symptomer kan omfatte:

- muskelsmerter, krampe, stivhet eller spasmer
- mørk farge på urinen

Blødningsproblemer: Mektovi kan forårsake alvorlige blødningsproblemer. Kontakt legen din umiddelbart dersom du får uvanlige blødninger eller tegn på blødning, inkludert:

- hodepine, svimmelhet eller svakhet
- opphosting av blod eller blodklumper
- oppkast av blod eller oppkast som ser ut som kaffegrut
- rød eller svart avføring som ligner tjære
- blod i urinen
- magesmerter (bukkesmerter)
- uvanlig vaginalblødning

Andre former for hudkreft: Når Mektovi tas samtidig med enkorafenib, kan pasienten utvikle andre typer hudkreft, som for eksempel kutant plateepitelkarsinom. Disse hudforandringene (se også avsnitt 2) er vanligvis begrenset til et lite område og kan fjernes ved operasjon, og behandling med Mektovi (og enkorafenib) kan fortsette uten avbrudd.

Tumorlysesyndrom: Mektovi kan forårsake rask nedbrytning av kreftceller, som i noen tilfeller kan være dødelig. Symptomer kan inkludere kvalme, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, muskelkramper, anfall, uklar urin, redusert urinproduksjon og trøtthet.

Andre bivirkninger når Mektovi og enkorafenib brukes sammen

I tillegg til de alvorlige bivirkningene som er nevnt ovenfor, kan personer som tar Mektovi og enkorafenib samtidig, få følgende bivirkninger.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- redusert antall røde blodceller (anemi)
- problem med nerver, som kan føre til smerte, tap av sansefølelse eller kribling i hender og føtter
- hodepine
- svimmelhet

- blødning i ulike deler av kroppen
- problemer med synet (synsforstyrrelser)
- magesmerter
- diaré
- brekninger (oppkast)
- kvalme
- forstoppelse
- kløe
- tørr hud
- hårtap eller tynnere hår (alopesi)
- forskjellige typer utslett
- fortykkelse av det ytre hudlaget
- leddsmerter (artragi)
- muskelsmerter, svakhet eller spasmer
- ryggsmarter
- smerter i armer og ben
- feber
- hevelse i hender eller føtter (perifert ødem), lokal hevelse
- tretthet (fatigue)
- unormale blodprøveresultater for leverfunksjon
- unormal blodprøveresultater relatert til kreatinkinase, som indikerer skade på hjerte og muskulatur

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- noen typer av hudkreft, som hudpapillom og basalcellekarsinom
- allergiske reaksjoner, som kan inkludere hevelser i ansiktet og pustevansker
- endret smakssans
- øyebetennelse (uveitt)
- tarmbetennelse (kolitt)
- rødhet, ru eller sprukken hud
- betennelse i fettlaget under huden, symptomer inkluderer ømme knuter i huden
- hudutslett med et flatt, misfarget område eller vabler som ligner på akne (akneiform dermatitt)
- rødhet, flassing eller blemmer på hender eller føtter (palmar-plantar erytrodysestesi eller hånd-og-fot-syndrom)
- nyresvikt
- unormale nyrefunksjonsprøver (økt kreatinin)
- unormale blodprøveresultater for leverfunksjon (alkalinfosfatase i blodet)
- unormale blodprøveresultater for funksjonen til bukspyttkjertelen (amylase, lipase)
- økt hudsensitivitet for sollys

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- svakhet og lammelse i ansiktsmuskulaturen
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) som gir sterke magesmerter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Mektovi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet og esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Mektovi

- Virkestoff er binimetinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg binimetinib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: laktosemonohydrat, mikrokrystallinsk cellulose (E460i), kolloidal vannfri silika (E551), krysskarmellosenatrium (E468) og magnesiumstearat (E470b). Se avsnitt 2 «Mektovi inneholder laktose».
 - Filmdrasjering for tablett: poly(vinylalkohol) (E1203), makrogol 3350 (E1521), titandioksid (E171), talkum (E533b), gult jernoksid (E172) og svart jernoksid (E172).

Hvordan Mektovi ser ut og innholdet i pakningen

Mektovi tabletter er gule/mørkegule, ovale, bikonvekse filmdrasjerte tabletter uten delestrek, preget med «A» på den ene siden og «15» på den andre siden.

Mektovi finnes i pakninger med 84 tabletter (7 blisterbrett med 12 tabletter i hvert brett) eller 168 tabletter (14 blisterbrett med 12 tabletter i hvert brett).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for binimetinib har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om tumorlysesyndrom fra både kliniske studier og spontanrapporter, inklusive 3 tilfeller med nær tidsmessig sammenheng, og i lys av en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC at en årsakssammenheng mellom binimetinib og tumorlysesyndrom er minst en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for legemidler som inneholder binimetinib bør endres tilsvarende.

Etter å ha vurdert anbefalingen fra PRAC er CHMP enig med PRACs samlede konklusjoner og bakgrunn for anbefalingene.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for binimetinib mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder binimetinib er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).