

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEKTOVI 15 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Binimetinib 15 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sıgır sütü kaynaklı) 133,5 mg

Kroskarmeloz sodyum 4,8 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Yaklaşık 12 mm uzunluğunda ve 5 mm genişliğinde, bir yüzünde "A" harfi ve diğer yüzünde "15" baskısı bulunan, sarıdan koyu sarıya renkli, çentiksiz, bikonveks, ovaloid film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MEKTOVİ, daha önce herhangi bir RAF yolağı inhibitörü kullanmamış, ECOG performans skoru 0-1 olan, lokal tedaviler sonrası progresyon göstermiş ve lokal tedavilerin tekrar kullanılmadığı lokal relaps veya metastatik BRAF V600 E mutasyonu pozitif malign melanom hastalarında enkorafenib ile kombine olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Enkorafenib ile binimetinib kombinasyon tedavisi, antikanser ilaçların kullanımında deneyimli bir doktorun sorumluluğu ve gözetimi altında başlatılmalıdır.

Pozoloji

Önerilen binimetinib dozu günde iki kez, yaklaşık 12 saat arayla, 45 mg'dır (15 mg'lık 3 tablet) (günlük toplam 90 mg doza karşılık gelir).

Enkorafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında önerilen MEKTOVI dozu günde iki kez, yaklaşık 12 saat arayla, 45 mg'dır (15 mg'lık 3 tablet) (günlük toplam 90 mg doza karşılık gelir).

Enkorafenibin önerilen dozu, MEKTOVI ile kombinasyon halinde kullanıldığında günde bir kez, 450 mg'dır (75 mg'lık 6 kapsül)

Doz modifikasyonları

Advers reaksiyonların yönetimi, dozun azaltılmasını, tedaviye geçici olarak ara verilmesini veya tedavinin kesilmesini gerektirebilir (bkz Tablo 1 ve Tablo 2).

Günde iki kez 45 mg binimetinib alan hastalar için önerilen azaltılmış binimetinib dozu günde iki kez 30 mg'dır. Dozun günde iki kez 30 mg'ın altına düşürülmesi önerilmez. Hasta günde iki kez ağızdan 30 mg'ı tolere edemiyorsa tedavi kesilmelidir.

Doz azaltımına neden olan advers reaksiyon etkili yönetilebiliyorsa, dozun günde iki kez 45 mg'a yükseltilmesi düşünülebilir. Doz azaltımı sol ventrikül disfonksiyonundan (LVD) veya herhangi bir Derece 4 toksisiteden kaynaklanıyorsa, dozun günde iki kez 45 mg'a yükseltilmesi önerilmez.

Advers reaksiyonlar durumunda önerilen doz modifikasyonları aşağıda ve Tablo 1 ve 2'de sunulmuştur.

Binimetinib, enkorafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında tedaviye bağlı toksisiteler meydana gelirse, her iki tedavide de aynı anda doz azaltılmalı, ara verilmeli veya kesilmelidir. Yalnızca enkorafenib için doz azaltmanın gerekli olduğu istisnalar (öncelikle enkorafenib ile ilgili advers reaksiyonlar): palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (PPES), iritis ve iridosiklit dahil üveit ve QTc uzamasıdır.

Bu toksisitelerden biri meydana gelirse, enkorafenib doz modifikasyon talimatları için bkz. enkorafenib Kısa Ürün Bilgisi (KÜB) bölüm 4.2.

Binimetinib geçici olarak kesilirse, enkorafenib tek bir ajan olarak 450 mg'lık dozda iyi tolere edilmediğinden, binimetinib dozuna ara verildiği süre boyunca (bkz. Tablo 1 ve 2) günde bir kez enkorafenib 300 mg'a düşürülmelidir. Binimetinib kalıcı olarak kesilirse, enkorafenib de kesilmelidir.

Enkorafenib geçici olarak kesilirse (bkz. enkorafenib KÜB, bölüm 4.2), binimetinibe ara verilmelidir. Enkorafenib kalıcı olarak kesilirse, binimetinib de kesilmelidir.

Enkorafenib'in pozolojisi ve önerilen doz değişiklikleri hakkında bilgi için, enkorafenib KÜB, bölüm 4.2'ye bakın.

Tablo 1: Seçilen advers reaksiyon için binimetinib (enkorafenib ile kombinasyon halinde kullanılır) için önerilen doz modifikasyonları

Advers reaksiyonun ciddiyeti ^a	Binimetinib
<i>Deri reaksiyonları</i>	
• Derece 2	Binimetinib devam ettirilmelidir. Döküntü tedavi ile 2 hafta içinde kötüleşir veya düzelmezse, Derece 0 veya 1'e düzelene kadar binimetinib'e ara verilmeli ve daha sonra ilk ortaya çıkması durumunda aynı dozda devam ettirilir veya Derece 2 tekrarlanırsa düşük dozda devam edilir.
• Derece 3	Derece 0 veya 1'e iyileşene kadar binimetinib'e ara verilmeli ve ilk ortaya çıkması durumunda aynı dozda yeniden başlanmalı veya Derece 3'ün tekrarlanması durumunda azaltılmış dozda devam edilmelidir.
• Derece 4	Binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.
<i>Oküler olaylar</i>	
• Semptomatik retina pigment epitel dekolmanları (RPED) (Derece 2 ya da 3)	Binimetinib 2 haftaya kadar kesilmelidir ve görme keskinliği değerlendirmesi de dahil olmak üzere oftalmik izleme tekrarlanmalıdır. • Derece 0 veya 1'e yükselirse, binimetinib'e aynı dozda devam edilmelidir. • Derece 2'ye yükselirse, binimetinib daha düşük bir dozda yeniden başlatılmalıdır. • Derece 2'ye iyileşmediyse, binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.
• Azalmış görme keskinliği ile (Derece 4) semptomatik RPED (Derece 4)	Binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.
• Retina ven tıkanıklığı (RVO)	Binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.
<i>Kardiyak olaylar</i>	
• Derece 2 Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) azalma veya asemptomatik, LVEF'de başlangıca göre %10'dan fazla, normalin alt sınırının (LLN) altında mutlak azalma	LVEF 2 haftada bir değerlendirilmelidir. • Eğer asemptomatik ise: Binimetinib 4 haftaya kadar kesilmelidir. 4 hafta içinde aşağıdaki durumlar gelişirse, binimetinib'e azaltılmış dozda yeniden başlanmalıdır: ○ LVEF, LLN'de veya üzerinde ise ○ Başlangıca göre mutlak düşüş %10 veya daha az ise. • Eğer LVEF 4 hafta içinde iyileşmez ise binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.
• Derece 3 veya 4 LVEF azalması veya semptomatik	Binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir. LVEF, iyileşene kadar 2 haftada bir değerlendirilmelidir.

Advers reaksiyonun ciddiyeti^a	Binimetinib
sol ventrikül disfonksiyonu (LVD)	
<i>Rabdomiyoliz/Kreatin fosfokinaz (CK) yükselmesi</i>	
Derece 3 (CK > 5 – 10x normalin üst sınırı (ULN)) asemptomatik	Binimetinib dozu devam edilmeli ve hastanın yeterince sıvı alması sağlanmalıdır.
Derece 4 (CK > 10x ULN) asemptomatik	Derece 0 veya 1'e iyileşene kadar binimetinib kesilmelidir. Hastanın yeterli sıvı alması sağlanmalıdır.
Derece 3 veya Derece 4 (CK > 5x ULN) kas semptomları veya böbrek yetmezliği	Derece 0 veya 1'e iyileşene kadar binimetinib kesilmelidir. 4 hafta içinde iyileşirse binimetinib azaltılmış bir dozda yeniden başlanmalıdır veya - Binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.
<i>Venöz tromboembolizm (VTE)</i>	
Komplike olmayan derin ven trombozu (DVT) veya pulmoner emboli (PE) ≤ Derece 3	Binimetinib kesilmelidir. - Derece 0 veya 1'e yükselirse, binimetinib azaltılmış bir dozda yeniden başlatılmalıdır veya - Eğer düzelme olmazsa, binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.
Derece 4 PE	Binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.

Advers reaksiyonun ciddiyeti^a	Binimetinib
<i>Karaciğer testleri anormallikleri</i>	
Derece 2 aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferaz (ALT) > 3x – ≤ 5x normalin üst sınırı (ULN)	Binimetinib dozu devam edilmelidir. 2 hafta içinde iyileşme olmazsa, Derece 0 veya 1'e veya başlangıç seviyelerine iyileşene kadar binimetinib kesilmeli ve ardından aynı dozda devam ettirilmelidir.
Derece 3'ün ilk oluşumu (AST veya ALT > 5x ULN ve kan bilirubin > 2x ULN)	Binimetinib 4 haftaya kadar kesilmelidir. - Derece 0 veya 1'e veya başlangıç düzeyine yükselirse, binimetinib azaltılmış dozda yeniden başlatılmalıdır veya - Eğer düzelme olmazsa, binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.
Derece 4'ün ilk oluşumu (AST veya ALT > 20 ULN)	Binimetinib 4 haftaya kadar kesilmelidir. - Derece 0 veya 1'e veya başlangıç düzeyine yükselirse, binimetinib azaltılmış dozda yeniden başlatılmalıdır veya - Eğer düzelme olmazsa, binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir. Veya binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.
Tekrarlayan Derece 3 (AST veya ALT > 5x ULN ve kan bilirubin > 2x ULN)	Binimetinib'in kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir.
Tekrarlayan Derece 4 (AST veya ALT > 20 ULN)	Binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.
<i>İnterstitiyel akciğer hastalığı (ILD)/pnömoni</i>	
Derece 2	Binimetinib 4 haftaya kadar kesilmelidir. - Derece 0 veya 1'e veya başlangıç düzeyine yükselirse, binimetinib azaltılmış dozda yeniden başlatılmalıdır veya - Eğer 4 hafta içinde düzelme olmazsa, binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.
Derece 3 veya Derece 4	Binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.

^a Advers Reaksiyonlar için Ulusal Kansere Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) versiyon 4.03

Table 2: Diğer advers reaksiyon için binimetinib (enkorafenib ile kombinasyon halinde kullanılır) için önerilen doz modifikasyonları

Advers reaksiyonun ciddiyeti	Binimetinib
- Tekrarlayan veya tolere edilemeyen Derece 2 advers reaksiyonlar - Derece 3 advers reaksiyonların ilk ortaya çıkışı	Binimetinib 4 haftaya kadar kesilmelidir. - Derece 0 veya 1'e veya başlangıç düzeyine yükselirse, binimetinib azaltılmış dozda yeniden başlatılmalıdır veya - Eğer düzelme olmazsa, binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.
Derece 4 advers reaksiyonların ilk ortaya çıkışı	Binimetinib 4 haftaya kadar kesilmelidir. - Derece 0 veya 1'e veya başlangıç düzeyine yükselirse, binimetinib azaltılmış dozda yeniden başlatılmalıdır veya - Eğer düzelme olmazsa, binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir. Veya binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.
Tekrarlayan Derece 3 advers reaksiyonlar	Binimetinib'in kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir.
Tekrarlayan Derece 4 advers reaksiyonlar	Binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.

Tedavi süresi

Tedavi, hasta artık fayda görmeyene veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar devam etmelidir.

Unutulan doz

Bir doz binimetinib atlanırsa, bir sonraki doza kadar 6 saatten az bir süre varsa alınmamalıdır.

Kusma

Binimetinib uygulamasından sonra kusma durumunda, hasta dozu tekrar almamalı ve planlanan bir sonraki dozu almalıdır.

Uygulama şekli:

MEKTOVI oral kullanım içindir.

Tabletler su ile birlikte bütün olarak yutulmalıdır. Yemekle birlikte veya yemek aralarında alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmez (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği (Child Pugh A) olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Orta derecede (Child Pugh B) veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarda enkorafenib önerilmediğinden, bu hastalarda binimetinib uygulanması önerilmez. (bkz. enkorafenib KÜB, bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve ergenlerde binimetinibin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir, bu popülasyona ait veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Binimetinib, enkorafenib ile kombinasyon halinde verilecektir. Enkorafenib tedavisiyle ilgili uyarılar ve önlemler hakkında ek bilgi için enkorafenib KÜB, bölüm 4.4'e bakınız.

BRAF mutasyon testi

Binimetinib'i enkorafenib ile birlikte almadan önce, hastalarda BRAF V600 mutasyonunun valide edilmiş testle doğrulanması gerekir. Enkorafenib ile kombinasyon halinde binimetinib'in etkinliği ve güvenliliği, yalnızca BRAF V600E ve V600K mutasyonlarını eksprese eden tümörleri olan hastalarda belirlenmiştir. BRAF V600 mutasyonu bakımından negatif test sonucu veren malign melanomlu hastalarda enkorafenib ile kombinasyon halinde binimetinib kullanılmamalıdır.

Bir BRAF inhibitörü ile tedavi sırasında progrese olan melanom hastalarında enkorafenib ile kombinasyon halinde MEKTOVI

BRAF V600 mutasyonlu, rezeke edilemeyen veya metastatik melanom tedavisi için verilen bir BRAF inhibitöründe ilerleme gösteren hastalarda binimetinib ile enkorafenib kombinasyonunun kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bu veriler, bu hastalarda kombinasyonun etkinliğinin daha düşük olacağını göstermektedir.

Beyin metastazı olan hastalarda enkorafenib ile kombinasyon halinde binimetinib

Beyne metastaz yapmış BRAF V600 mutant melanomlu hastalarda binimetinib ve enkorafenib kombinasyonunun etkililik verileri sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1).

Sol ventrikül disfonksiyonu (LVD)

Binimetinib uygulandığında ejeksiyon fraksiyonunda semptomatik veya asemptomatik düşüşler olarak tanımlanan LVD meydana gelebilir.

LVEF'nin, binimetinib başlamadan önce, başladıktan 1 ay sonra ve daha sonra tedavi sırasında yaklaşık 3 aylık aralıklarla veya klinik olarak endike olduğu şekilde daha sık aralıklarla ekokardiyogram veya çoklu girişimli tarama (MUGA) ile değerlendirilmesi önerilir. LVEF azalmasının ortaya çıkması, tedaviye ara verilerek, doz azaltılarak veya tedavinin kesilmesiyle yönetilebilir (bkz. bölüm 4.2).

Enkorafenib ile kombinasyon halinde binimetinibin güvenliliği, başlangıç LVEF'si %50'nin altında veya başlangıç LLN'nin altında olan hastalarda belirlenmemiştir. Bu nedenle, bu hastalarda binimetinib dikkatli bir şekilde kullanılmalı ve herhangi bir semptomatik sol ventrikül disfonksiyonu, Derece 3-4 LVEF veya başlangıca göre LVEF mutlak düşüşü $\geq$ %10 olması durumunda, iyileşmeye kadar binimetinib kesilmeli ve her 2 haftada bir LVEF değerlendirilmelidir.

Kanama

Binimetinib uygulandığında majör hemorajik olaylar dahil hemorajiler meydana gelebilir (bkz. bölüm 4.8). Antikoagülan ve antiplatelet tedavilerinin birlikte kullanımı kanama riskini artırabilir. Derece $\geq$ 3 hemorajik olayların oluşumu, doza ara verilerek, azaltılarak veya tedavi kesilerek (bkz. Bölüm 4.2 Tablo 2) ve klinik olarak endike olduğu şekilde yönetilmelidir.

Oküler toksisiteler

Binimetinib uygulandığında RPED ve RVO dahil oküler toksisiteler meydana gelebilir. Enkorafenib ile kombinasyon halinde binimetinib ile tedavi edilen hastalarda iridosiklit ve iritis dahil üveit raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.8).

RVO öyküsü olan hastalarda binimetinib önerilmez. Kontrolsüz glokom, oküler hipertansiyon, kontrolsüz diyabetes mellitus veya hiperviskozite veya hiper pıhtılaşma sendromları öyküsü dahil olmak üzere RVO için predispozan faktörleri olan hastalarda binimetinibin güvenliliği belirlenmemiştir. Bu nedenle binimetinib bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hastalar, her kontrolde yeni veya kötüleşen görme bozukluklarının semptomları açısından değerlendirilmelidir. Azalmış merkezi görme, bulanık görme veya görme kaybı dahil olmak üzere yeni veya kötüleşen görme bozukluklarının semptomları tespit edilirse, hemen bir oftalmolojik muayene önerilir.

Semptomatik RPED oluşumu, tedaviye ara verilerek, doz azaltılarak veya tedavinin kesilmesiyle yönetilebilir (bkz. bölüm 4.2'deki Tablo 1).

RVO ortaya çıktığında binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2'deki Tablo 1). Tedavi sırasında hastada üveit gelişirse, öneriler için enkorafenib KÜB, bölüm 4.2'ye bakınız.

CK yükselmesi ve rabdomiyoliz

Binimetinib ile tedavi edilen hastalarda asemptomatik CK yükselmeleri görülür (bkz. bölüm 4.8) ve nadiren rabdomiyoliz bildirilmiştir. CK yükselmesi ve rabdomiyoliz ile ilişkili nöromusküler rahatsızlıkları olan hastalara özel dikkat gösterilmelidir.

CK ve kreatinin seviyeleri, tedavinin ilk 6 ayı boyunca ve klinik olarak belirtildiği gibi aylık olarak izlenmelidir. Hastaya tedavi sırasında yeterli sıvı alımını sürdürmesi tavsiye edilmelidir. Semptomların ciddiyetine bağlı olarak, CK yükselmesinin veya kreatinin yükselmesinin derecesi, dozun azaltılması, dozun kesilmesi veya binimetinibin kalıcı olarak kesilmesini gerektirebilir (bkz. bölüm 4.2'deki Tablo 1).

Hipertansiyon

Binimetinib kullanımı ile hipertansiyon veya önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesi meydana gelebilir. Kan basıncı, başlangıçta ölçülmeli ve tedavi sırasında, uygun şekilde standart tedavi ile hipertansiyon kontrolü ile izlenmelidir. Şiddetli hipertansiyon durumunda, hipertansiyon kontrol altına alınana kadar binimetinibe geçici olarak ara verilmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2'deki Tablo 2).

Venöz tromboembolizm (VTE)

Binimetinib uygulandığında VTE oluşabilir (bkz. bölüm 4.8). Binimetinib, risk altında olan veya VTE öyküsü olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tedavi sırasında hastada VTE veya pulmoner emboli gelişirse, doz kesilmesi, azaltılması veya tedavinin kesilmesi ile yönetilmelidir (bkz. bölüm 4.2'deki Tablo 1).

Pnömonit/İnterstisyel akciğer hastalığı

Binimetinib ile pnömonit/İAH oluşabilir. Öksürük, dispne, hipoksi, retiküler opasiteler veya pulmoner infiltratlar gibi yeni veya ilerleyici pulmoner semptomlar veya bulgular gösteren hastalar dahil olmak üzere, pnömoni veya İAH şüphesi olan hastalarda binimetinib tedavisine ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.2'deki Tablo 1). Tedaviye bağlı pnömoni veya İAH tanısı konan hastalarda binimetinib kalıcı olarak kesilmelidir.

Yeni primer maligniteler

BRAF inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda kutanöz ve kutanöz olmayan yeni primer maligniteler gözlenmiştir. Primer maligniteler binimetinib enkorafenib ile kombinasyon halinde uygulandığında ortaya çıkabilir (bkz. bölüm 4.8).

Cilt maligniteleri

Enkorafenib ile birlikte binimetinib ile tedavi edilen hastalarda, keratoakantom dahil kutanöz skuamöz hücreli karsinom (cuSCC) gibi kutanöz maligniteler gözlenmiştir.

Enkorafenib ile kombinasyon halinde binimetinib tedavisine başlamadan önce, tedavi sırasında her 2 ayda bir ve kombinasyonun kesilmesini takiben 6 aya kadar dermatolojik değerlendirmeler yapılmalıdır. Şüpheli deri lezyonları, dermatolojik eksizyon ve dermopatolojik değerlendirme ile yönetilmelidir. Hastalara, yeni cilt lezyonları gelişirse derhal doktorlarını bilgilendirmeleri söylenmelidir. Binimetinib ve enkorafenibe herhangi bir doz değişikliği yapılmadan devam edilmelidir.

Deri dışı maligniteler

Etki mekanizmasına bağlı olarak, enkorafenib, mutasyon veya diğer mekanizmalar yoluyla RAS aktivasyonu ile ilişkili maligniteleri teşvik edebilir. Enkorafenib ile kombinasyon halinde binimetinib alan hastalarda tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve tedavi bitiminde klinik olarak uygun baş ve boyun muayenesi, göğüs/karın bilgisayarlı tomografisi (BT) taraması, anal ve pelvik muayeneler (kadınlar için) ve tam kan hücresi sayımı yapılmalıdır.

RAS mutasyonu pozitif kutanöz dışı maligniteler gelişen hastalarda binimetinib ve enkorafenib tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir. RAS mutasyonu ile ilişkili daha önce veya eşzamanlı kanseri olan hastalara binimetinib ile enkorafenib kombinasyonu uygulamadan önce yararlar ve riskler dikkate alınmalıdır.

Tümör lizis sendromu (TLS)

Ölümcül olabilen TLS'nin ortaya çıkışı, binimetinibin enkorafenib ile birlikte kullanımıyla ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). TLS için risk faktörleri arasında yüksek tümör yükü, önceden var olan kronik böbrek yetmezliği, oligüri, dehidratasyon, hipotansiyon ve asidik idrar bulunur. Bu hastalar yakından izlenmeli ve klinik olarak endike olduğu şekilde derhal tedavi edilmeli ve profilaktik hidrasyon düşünülmelidir.

Karaciğer testi anormallikleri

Binimetinib ile AST ve ALT yükselmeleri dahil karaciğer testi anormallikleri oluşabilir (bkz. bölüm 4.8). Karaciğer testi değerleri, binimetinib ve enkorafenib başlanmadan önce ve tedavinin ilk 6 ayı boyunca en az ayda bir ve daha sonra klinik olarak belirtildiği şekilde izlenmelidir. Karaciğer testi anormallikleri doza ara verilerek, azaltılarak veya tedavi kesilerek yönetilmelidir (bkz. Bölüm 4.2'deki Tablo 1).

Karaciğer yetmezliği

Binimetinib'in birincil eliminasyon yolu, başlıca glukuronidasyon yoluyla karaciğer metabolizmasıdır (bkz. bölüm 5.2). Orta derecede (Child Pugh B) ve şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C) olan hastalarda enkorafenib önerilmediğinden, bu hastalarda binimetinib uygulanması da önerilmez (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Laktoz intoleransı

Mektovi laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her bir film kaplı tablette 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların binimetinib üzerindeki etkileri

Binimetinib öncelikle UGT1A1 aracılı glukuronidasyon yoluyla metabolize edilir. UGT1A1'in aracılık ettiği ilaç etkileşimlerinin kapsamının klinik olarak anlamlı olması muhtemel değildir (bkz. bölüm 5.2); ancak bu, bir klinik çalışmada değerlendirilmediğinden, UGT1A1 indükleyicileri (rifampisin ve fenobarbital gibi) ve inhibitörleri (indinavir, atazanavir, sorafenib gibi) birlikte dikkatle uygulanmalıdır.

Enkorafenib, UGT1A1'in nispeten güçlü bir geri dönüşümlü inhibitörü olmasına rağmen, binimetinib ile enkorafenib birlikte uygulandığında klinik olarak binimetinib maruziyetinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.2).

CYP1A2 enzimlerinin indükleyicileri (karbamazepin ve rifampisin gibi) ve Pgp transport indükleyicileri (Saint John's wort veya fenitoin gibi) binimetinib maruziyetini azaltabilir ve bu da etkinlikte azalmaya neden olabilir.

Binimetinibin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

Binimetinib potansiyel bir CYP1A2 indükleyicisidir ve hassas substratlarla (duloksetin veya teofilin gibi) kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Binimetinib, OAT3'ün zayıf bir inhibitörüdür ve hassas substratlarla (pravastatin veya siprofloksasin gibi) kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar binimetinib tedavisi sırasında ve son dozu takiben en az 1 ay süreyle etkili doğum kontrolü kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda binimetinib kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Binimetinib hamilelik sırasında ve doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmez. Binimetinib hamilelik sırasında kullanılırsa veya hasta binimetinib alırken hamile kalırsa, hasta fetüse yönelik potansiyel tehlike konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Binimetinib veya metabolitinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yeni doğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya MEKTOVI tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına, emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin anne için yararı göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Binimetinibin fertilite üzerindeki etkisi hakkında veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Binimetinib'in araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde minör etkisi vardır. Klinik çalışmalar sırasında binimetinib ile tedavi edilen hastalarda görme bozuklukları bildirilmiştir. Hastalara, görme bozuklukları veya araç ve makine kullanma yeteneklerini etkileyebilecek başka herhangi bir advers reaksiyon yaşarlarsa, araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Enkorafenib (günde bir kez ağızdan 450 mg) ile kombinasyon halinde binimetinib'in (günde iki kez 45 mg oral) (bundan sonra Combo 450 olarak anılacaktır) güvenliliği, iki Faz II çalışmasına dayalı olarak BRAF V600 mutant rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu 274 hastada değerlendirilmiştir. (CMEK162X2110 ve CLGX818X2109) ve bir Faz III çalışması (CMEK162B2301, Bölüm 1) (bundan sonra havuzlanmış Combo 450 popülasyonu olarak anılacaktır). Rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu hastalarda önerilen dozda (n = 274), enkorafenib ile birlikte binimetinib ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen en yaygın advers reaksiyonlar ($\geq$ %25) yorgunluk, bulantı, diyare, kusma, retina dekolmanı, karın ağrısı, artralji, kan Kreatin Kinaz artışı ve miyaljidir.

Binimetinib (günde iki kez 45 mg oral) ile kombinasyon halinde enkorafenibin (oral olarak günde bir kez 300 mg) (bundan sonra Combo 300 popülasyonu olarak anılacaktır) güvenliliği, BRAF V600 mutant rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu (bundan sonra Combo 300 popülasyonu olarak anılacaktır) 257 hastada, Faz III çalışmasına (CMEK162B2301, Bölüm 2) göre değerlendirilmiştir. Binimetinib ile birlikte 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen en yaygın advers reaksiyonlar ($\geq \%25$), yorgunluk, bulantı ve diyare olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Sıklığın sınıflandırılması için MedDRA sıklık kuralı ve sistem organ sınıfı veri tabanı kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$)

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$)

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$)

Çok seyrek ($<1/10.000$)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Her bir sıklık gruplamasında, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulur.

Tablo 3:

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon	Sıklık
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmlar	Kutanöz skuamöz hücreli karsinom ^a	Yaygın
	Bazal hücreli karsinom [*]	Yaygın olmayan
	Cilt papillomu [*]	Yaygın
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi	Çok yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık ^b	Yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Tümör lizis sendromu	Bilinmiyor
Sinir sistemi hastalıkları	Periferik nöropati [*]	Çok yaygın
	Baş dönmesi [*]	Çok yaygın
	Baş ağrısı [*]	Çok yaygın
	Disguzi	Yaygın
	Yüz felci ^c	Yaygın olmayan
Göz hastalıkları	Görme bozukluğu [*]	Çok yaygın
	RPED [*]	Çok yaygın
	Üveit [*]	Yaygın
Kardiyak hastalıklar	Sol ventrikül disfonksiyonu ^d	Yaygın
Vasküler hastalıklar	Kanama ^c	Çok yaygın
	Hipertansiyon [*]	Çok yaygın
	Venöz tromboembolizm ^f	Yaygın
Gastrointestinal hastalıkları	Karın ağrısı [*]	Çok yaygın
	Diyare [*]	Çok yaygın
	Kusma [*]	Çok yaygın
	Mide bulantısı	Çok yaygın
	Kabızlık	Çok yaygın
	Kolit ^g	Yaygın
	Pankreatit [*]	Yaygın olmayan
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Hiperkeratoz [*]	Çok yaygın
	Döküntü [*]	Çok yaygın
	Kuru cilt [*]	Çok yaygın
	Kaşıntı [*]	Çok yaygın
	Alopesi [*]	Çok yaygın
	Işığa duyarlılık [*]	Yaygın
	Dermatit akneiform [*]	Yaygın
	Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (PPES)	Yaygın
	Eritem [*]	Yaygın
	Pannikülit [*]	Yaygın
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji [*]	Çok yaygın
	Kas hastalıkları/Miyalji ^h	Çok yaygın
	Sırt ağrısı	Çok yaygın
	Ekstremitelerde ağrı	Çok yaygın
	Rabdomiyoliz	Yaygın olmayan
Böbrek ve idrar yolu	Böbrek yetmezliği [*]	Yaygın

hastalıkları		
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin durumlar	Ateş [*]	Çok yaygın
	Periferik ödem ⁱ	Çok yaygın
	Yorgunluk [*]	Çok yaygın
Araştırmalar	Kan kreatin fosfokinaz artışı	Çok yaygın
	Transaminaz artışı [*]	Çok yaygın
	Gama-glutamil transferaz artışı [*]	Çok yaygın
	Kan kreatinin artışı [*]	Yaygın
	Kan alkalın fosfataz artışı	Yaygın
	Amilaz artışı	Yaygın
	Lipaz artışı	Yaygın

^{*} birden fazla tercih edilen terimi içeren birleşik terimler

^a keratoakantom, skuamöz hücreli karsinom, dudak skuamöz hücreli karsinom ve deri skuamöz hücreli karsinomunu içerir.

^b anjiyoödem, ilaca aşırı duyarlılık, aşırı duyarlılık, aşırı duyarlılık vaskülit ve ürtiker içerir.

^c yüz sinir bozukluğu, yüz felci, yüz parezi içerir.

^d sol ventrikül disfonksiyonu, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, kalp yetmezliği ve anormal ejeksiyon fraksiyonu içerir.

^e beyin kanaması dahil olmak üzere çeşitli bölgelerdeki kanamayı içerir.

^f pulmoner emboli, derin ven trombozu, emboli, tromboflebit, tromboflebit yüzeyel ve trombozu içerir.

^g kolit, ülseratif kolit, enterokolit ve proktiti içerir.

^h kas ağrısı, kas zayıflığı, kas spazmı, kas yaralanması, miyopati, miyoziti içerir.

ⁱ sıvı tutulması, periferik ödem, lokalize ödem içerir.

Enkorafenib, CMEK162B2301-Bölüm 2 çalışmasında günde iki kez 45 mg binimetinib (Combo 300) ile kombinasyon halinde günde bir kez 300 mg dozda kullanıldığında, aşağıdaki advers reaksiyonlar için sıklık kategorisi havuzlanmış Combo 450 popülasyonuna kıyasla daha düşüktür: anemi, periferik nöropati, kanama, hipertansiyon, kaşıntı (yaygın) ve kolit, amilaz artışı ve lipaz artışı (yaygın olmayan).

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Deri maligniteleri

Binimetinib, enkorafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında CuSCC rapor edilmiştir (bkz. enkorafenib KÜB, bölüm 4.8).

Oküler olaylar

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %29,6'sında (81/274) RPED bildirilmiştir. RPED hastaların %21,2'sinde (58/274) Derece 1 (asemptomatik), hastaların %6,6'sında (18/274) Derece 2 ve hastaların %1,8'inde (5/274) Derece 3'tür. Çoğunlukla retinopati, retina dekolmanı, subretinal sıvı, maküler ödem ve koryoretinopati olarak rapor edilmiş ve hastaların %4,7'sinde (13/274) doz kesintilerine veya doz değişikliklerine yol açmıştır. İlk RPED olayının başlamasına kadar geçen medyan süre (tüm dereceler) 1,5 aydır (0,03 ila 17,5 ay aralığında).

Bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil görme bozukluğu, hastaların %21,5'inde (59/274) meydana gelmiştir. Görme bozukluğu genellikle geri dönüşümlüdür.

Binimetinib, enkorafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında da üveit bildirilmiştir (bkz. enkorafenib KÜB, bölüm 4.8).

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, %0,4 (1/257) Derece 4 olayı olan hastaların %12,5'inde (32/257) RPED gözlenmiştir.

Sol ventrikül disfonksiyonu

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %8,4'ünde (23/274) LVD rapor edilmiştir. Derece 3 olaylar, hastaların %1,1'inde (3/274) meydana gelmiştir. LVD, hastaların %0,4'ünde (1/274) tedavinin kesilmesine ve hastaların %6,6'sında (18/274) doz kesintilerine veya doz azaltılmasına yol açmıştır.

LVD'nin (herhangi bir derece) ilk ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre, %50'nin altında bir LVEF geliştiren hastalarda 4,4 aydır (0,03 ila 21,3 ay aralığında). Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda ortalama LVEF değeri, başlangıçta %63,9 olan ortalamadan %58,1'e düşerek %5,9 düşmüştür. LVD, doz azaltılması veya doz kesilmesinin ardından genellikle geri dönüşümlüdür.

Kanama

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonundaki hastaların %17,9'unda (49/274) hemorajik olaylar gözlenmiştir. Bu vakaların çoğu Derece 1 veya 2 (%14,6) ve %3,3'ü Derece 3 veya 4 olaylardır. Doz kesintisi veya doz azaltması gerektiren az sayıda hasta (%0,7 veya 2/274) olmuştur. Hemorajik olaylar hastaların %1,1'inde (3/274) tedavinin kesilmesine neden olmuştur. En sık görülen hemorajik olaylar hastaların %3,3'ünde (9/274) hematüri, %2,9'unda (8/274) rektal kanama ve hastaların %2,9'unda (8/274) hematokekidir. Bir hastada eşzamanlı ölüm nedeni olarak çoklu organ yetmezliği ile ölümcül mide ülseri kanaması meydana gelmiştir. 3 hastada ölümcül sonuçlanan hastaların %1,5'inde (4/274) beyin kanaması meydana gelmiştir. Tüm olaylar, yeni veya ilerleyici beyin metastazları ortamında meydana gelmiştir.

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, hastaların %6,6'sında (17/257) hemorajik olaylar gözlenmiş ve hastaların %1,6'sında (4/257) Derece 3-4 olmuştur.

Hipertansiyon

Combo 450 ile tedavi edilen hastaların %11,7'sinde (32/274) yeni başlayan yüksek kan basıncı veya önceden var olan hipertansiyonda kötüleşme bildirilmiştir. Hipertansiyon olayları, hipertansif kriz (%0,4 (1/274)) dahil hastaların %5,5'inde (15/274) Derece 3 olarak rapor edilmiştir. Hipertansiyon, hastaların %2,9'unda dozun kesilmesine veya ayarlanmasına neden olmuştur. Hipertansif advers reaksiyonlar, hastaların %8,0'ında (22/274) ek tedavi gerektirmiştir.

Venöz tromboembolizm

Combo 450 ile tedavi edilen hastalarda, pulmoner emboli gelişen hastaların %2,2'si (6/274) dahil olmak üzere hastaların %4,7'sinde (13/274) VTE meydana gelmiştir. Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, VTE hastaların %3,6'sında (10/274) Derece 1 veya 2 ve hastaların %1,1'inde (3/274) Derece 3 veya 4 olarak rapor edilmiştir. VTE, hastaların %1,1'inde (3/274) doz kesintilerine veya doz değişikliklerine ve hastaların %4,7'sinde (13/274) ek tedaviye yol açmıştır.

Pankreatit

Binimetinib, enkorafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında pankreatit rapor edilmiştir (bkz. enkorafenib KÜB, bölüm 4.8).

Dermatolojik reaksiyonlar

Binimetinib, enkorafenib ile birlikte kullanıldığında dermatolojik reaksiyonlar meydana gelebilir.

Döküntü

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %19,7'sinde (54/274) döküntü meydana gelmiştir. Olayların çoğu hafiftir ve hastaların %0,7'sinde (2/274) Derece 3 veya 4 olaylar rapor edilmiştir. Döküntü, hastaların %0,4'ünde (1/274) tedavinin kesilmesine ve hastaların %1,1'inde (3/274) dozun kesilmesine veya doz değişikliğine yol açmıştır.

Dermatit akneiform

Combo 450 ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %4,4'ünde (12/274) dermatit akneiform meydana

gelmiştir, bunlar Derece 1 ve 2 dir ve hiçbir olay tedavinin kesilmesine yol açmamıştır. Doz değişikliği hastaların %0,7'sinde (2/274) bildirilmiştir.

Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu

Binimetinib, enkorafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında PPES oluşabilir (bkz. enkorafenib KÜB, bölüm 4.8).

Işığa duyarlılık

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların % 4,0'ında (11/274) ışığa duyarlılık gözlenmiştir. Çoğu olay Derece 1-2 dir, Derece 3 hastaların %0,4'ünde (1/274) rapor edilmiştir ve hiçbir olay tedavinin kesilmesine yol açmamıştır. Hastaların %0,4'ünde (1/274) doz kesintisi veya doz değişikliği bildirilmiştir.

Yüz felci

Binimetinib, enkorafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında yüz felci rapor edilmiştir (bkz. enkorafenib KÜB, bölüm 4.8).

Kreatin kinaz yükselmesi/rabdomiyoliz

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %27,0'sinde (74/274) çoğunlukla hafif asemptomatik kan kreatin kinaz yükselmesi rapor edilmiştir. Derece 3 veya 4 advers reaksiyonların insidansı %5,8 (16/274) dir. İlk olayın başlamasına kadar geçen medyan süre 2,7 aydır (aralık: 0,5 ila 17,5 ay).

Binimetinib ile kombinasyon halinde enkorafenib ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde (1/274) rabdomiyoliz bildirilmiştir. Bu hastada rabdomiyoliz ile birlikte semptomatik Derece 4 CK yükselmesi gözlenmiştir.

Böbrek yetmezliği

Binimetinib, enkorafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında kan kreatinin yükselmesi ve böbrek yetmezliği meydana gelmiştir (bkz. enkorafenib KÜB, bölüm 4.8).

Karaciğer testi anormallikleri

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda rapor edilen karaciğer testi anormalliklerinin insidansları aşağıda listelenmiştir:

- Artan transaminazlar: genel olarak %15,7 (43/274) – Derece 3-4: %5,5 (15/274)
- Artan GGT: genel olarak %14,6 (40/274) – Derece 3-4: %8,4 (23/274)

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, karaciğer testi anormalliklerinin insidansı aşağıda listelenmiştir:

- Artan transaminazlar: genel olarak %13,2 (34/257) – Derece 3-4: %5,4 (14/257)
- Artan GGT: genel olarak %14,0 (36/257) – Derece 3-4: %4,7 (12/257)

Gastrointestinal bozukluklar

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %38'inde (104/274) ishal gözlendi ve hastaların %3,3'ünde (9/274) Derece 3 veya 4 olmuştur. Diyare, hastaların %0,4'ünde dozun kesilmesine ve hastaların %4,4'ünde dozun kesilmesine veya doz modifikasyonuna yol açmıştır. Kabızlık hastaların %24,1'inde (66/274) meydana gelmiştir ve Derece 1 veya 2'dir. Karın ağrısı, hastaların %27,4'ünde (75/274) ve %2,6'sında (7/274) Derece 3'te rapor edilmiştir. Bulantı, hastaların %2,6'sında (7/274) gözlenen Derece 3 veya 4 ile %41,6'sında (114/274) meydana gelmiştir. Hastaların %2,2'sinde (6/274) bildirilen Derece 3 veya 4 hastaların %28,1'inde (77/274) kusma meydana gelmiştir.

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, hastaların %27,2'sinde (70/257) bulantı gözlemlenmiş ve hastaların %1,6'sında (4/257) Derece 3 olmuştur. Hastaların %0,4'ünde (1/257) bildirilen Derece 3 hastaların %15,2'sinde (39/257) kusma meydana gelmiştir. Diyare, hastaların %1,6'sında (4/257) bildirilen Derece 3 hastaların %28,4'ünde (73/257) meydana gelmiştir.

Gastrointestinal hastalıklar tipik olarak standart medikal tedavi ile yönetilmiştir.

Anemi

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %19,7'sinde (54/274) anemi rapor edilmiştir; Hastaların %4,7'si (13/274) Derece 3 veya 4'e sahiptir. Hiçbir hasta anemi nedeniyle tedaviyi bırakmamıştır, %1,5'i (4/274) doz kesintisi veya doz değişikliği gerektirmiştir.

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, anemi %2,7 (7/257) hastada bildirilen Derece 3-4 hastaların %9,7'sinde (25/257) gözlemlenmiştir.

Baş ağrısı

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %1,5'inde (4/274) Derece 3 dahil olmak üzere hastaların %21,5'inde (59/274) baş ağrısı meydana gelmiştir.

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, hastaların %12,1'inde (31/257) baş ağrısı bildirilmiştir ve hastaların %0,4'ünde (1/257) Derece 3 olmuştur.

Yorgunluk

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %2,9'unda (8/274) Derece 3 dahil olmak üzere hastaların %43,8'inde (120/274) yorgunluk meydana gelmiştir.

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, %1,6 (4/257) Derece 3-4 olayla hastaların %33,5'inde (86/257) yorgunluk gözlemlenmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon:

Combo 450 ile tedavi edilen hastalarda (n = 274) 194 hasta (%70,8) <65 yaşındaydı, 65 hasta (%23,7) 65-74 yaşındaydı ve 15 hasta (%5,5) > 75 yaşındaydı. Yaşlı hastalar (≥ 65) ve daha genç hastalar arasında güvenlik veya etkililik farklılıkları gözlenmiştir. ≥ 65 yaşındaki hastalar, genç hastalara göre daha sık görülen yan etkiler yaşamamıştır. ≥ 75 yaşındaki küçük hasta grubunda (n=15), hastaların ciddi advers olaylar ve tedavinin kesilmesine yol açan advers olaylar yaşama olasılığı daha yüksektir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda tek ajan olarak değerlendirilen en yüksek binimetinib dozu, günde iki kez oral yoldan uygulanan 80 mg'dır ve oküler (koryoretinopati) ve cilt toksisiteleri (dermatit akneiform) ile ilişkilendirilmiştir.

Doz aşımının spesifik bir tedavisi yoktur. Doz aşımı meydana gelirse, hasta gerektiğinde uygun izleme ile destekleyici olarak tedavi edilmelidir.

Binimetinib, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, binimetinib ile doz aşımı tedavisinde hemodiyalizin etkisiz olması muhtemeldir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaç, protein kinaz inhibitörleri, Mitojenle aktifleşen protein kinaz (MEK) inhibitörleri

ATC kodu: L01EE03

Etki mekanizması

Binimetinib, mitojenle aktive olan hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 1 (MEK1) ve MEK2'nin kinaz aktivitesinin ATP ile rekabet etmeyen, geri dönüşümlü bir inhibitördür. Hücresiz sistemde, binimetinib, 12-46 nM'de yarı maksimum inhibitör konsantrasyon (IC₅₀) ile MEK1 ve MEK2'yi inhibe eder. MEK proteinleri, hücre proliferasyonunu destekleyen hücre dışı sinyalle ilişkili kinaz (ERK) yolunun yukarı akış düzenleyicileridir. Melanom ve diğer kanserlerde, bu yol genellikle MEK'i aktive eden mutasyona uğramış BRAF formları tarafından aktive edilir. Binimetinib, MEK'in BRAF tarafından aktivasyonunu inhibe eder ve MEK kinaz aktivitesini inhibe eder. Binimetinib, BRAF V600 mutant melanom hücre dizilerinin büyümesini inhibe eder ve BRAF V600 mutant melanom hayvan modellerinde anti-tümör etkileri gösterir.

Enkorafenib ile kombinasyonu

Binimetinib ve enkorafenib (bir BRAF inhibitörü, bkz. enkorafenib KÜB, bölüm 5.1), MAPK yolunu inhibe ederek daha yüksek anti-tümör aktivitesi ile sonuçlanır.

Ek olarak, enkorafenib ve binimetinib kombinasyonu, *in vivo* olarak BRAF V600E mutant insan melanom ksenograftlarında tedavi direncinin ortaya çıkmasını önler.

Klinik etkililik ve güvenlilik

BRAF V600 mutant rezeke edilemeyen veya metastatik melanom

Enkorafenib ile kombinasyon halinde binimetinib'in güvenliliği ve etkililiği, bir BRAF testi kullanılarak tespit edilen rezeke edilemeyen veya metastatik BRAF V600 E veya K mutant melanom olan hastalarda 2 bölümlü Faz III, randomize (1:1:1) aktif kontrollü, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir (Çalışma CMEK162B2301). Hastalarda histolojik olarak doğrulanmış kutanöz veya bilinmeyen primer melanom vardır, ancak uveal veya mukozal melanomu olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların, rezeke edilemeyen lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalık için önceden adjuvan tedavi ve bir önceki immünoterapi sırası almalarına izin verilmiştir. BRAF/MEK inhibitörleri ile önceden tedaviye izin verilmemiştir.

Çalışma CMEK162B2301, Bölüm 1

Bölüm 1'de, çalışmadaki hastalar günde iki kez ağızdan 45 mg binimetinib ve ağızdan günde 450 mg enkorafenib (Combo 450, n = 192), ağızdan günde 300 mg enkorafenib (bundan sonra Enco 300, n = 194 olarak anılacaktır) veya günde iki kez oral yoldan 960 mg vemurafenib (bundan sonra Vem, n = 191 olarak anılacaktır) almak üzere randomize edilmiştir. Tedavi, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar devam etmiştir. Randomizasyon, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) Aşaması (IIIB, IIIC, IVM1a veya IVM1b, IVM1c'ye karşı) ve **Doğu** İşbirliği Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu (0'a 1) ve rezeke edilemeyen veya metastatik hastalık için önceki immünoterapi tarafından katmanlara ayrılmıştır (evet yada hayır).

Primer etkililik sonlanım noktası, Combo 450'nin vemurafenib ile karşılaştırıldığı ve kör bir bağımsız inceleme komitesi tarafından değerlendirildiği progresyonsuz sağkalım (PFS) olmuştur.

Araştırmacılar tarafından değerlendirildiği şekliyle PFS (araştırmacı değerlendirmesi) destekleyici bir analizdir. İlave ikincil sonlanım noktası, Combo 450'nin enco 300 ile PFS karşılaştırmasını içemektedir. Combo 450 ile vemurafenib veya Enco 300 arasındaki diğer ikincil etkinlik karşılaştırmaları, BIRC ve araştırmacı değerlendirmesi tarafından değerlendirildiği şekliyle genel sağ kalım (OS), objektif yanıt oranı (ORR), yanıt süresi (DoR) ve hastalık kontrol oranını (DCR) içermiştir.

Hastaların medyan yaşı 56 (aralık 20-89), %58'i erkek, %90'ı beyaz ırktandı ve hastaların %72'sinin başlangıç ECOG performans durumu 0'dı. Çoğu hastada metastatik hastalık vardı (%95) ve Evre IVM1c idi. (%64); Hastaların %27'sinde başlangıç serum laktat dehidrogenaz (LDH) yükselmiş ve hastaların %45'inde başlangıçta tümör tutulumu olan en az 3 organ ve %3.5'inde beyin metastazı vardı. 27 hasta (%5) önceden kontrol noktası inhibitörleri (anti-PD1/PDL1 veya ipilimumab) almıştı (Combo 450 kolunda 8 hasta (%4); vemurafenib kolunda 7 hasta (%4); Enco 300 kolunda 12 hasta (6 %) metastatik ortamda 22 hasta (Combo 450 kolunda 6 hasta; vemurafenib kolunda 5 hasta; Enco 300 kolunda 11 hasta) ve adjuvan ortamda 5 hasta (Combo 450 kolunda 2 hasta; vemurafenib kolunda 2 hasta dahil) ; Enco 300 kolunda 1 hasta.

Medyan maruziyet süresi Combo 450 ile tedavi edilen hastalarda 11,7 ay, 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda 7.1 ay ve vemurafenib ile tedavi edilen hastalarda 6,2 ay olmuştur. Combo 450 için medyan rölatif doz yoğunluğu (RDI), binimetinib için %99.6 ve enkorafenib için %100 idi; medyan RDI, Enco 300 için %86,2 ve vemurafenib için %94.5 idi.

CMEK162B2301 çalışmasının 1. Bölümü, vemurafenib ile tedavi edilen hastalara kıyasla Combo 450 ile tedavi edilen hastalarda PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Tablo 4, kör bir bağımsız radyoloji komitesi tarafından verilerin merkezi olarak gözden geçirilmesine dayanan PFS ve diğer etkinlik sonuçlarını özetlemektedir.

Araştırmacı değerlendirmesine dayalı etkinlik sonuçları, bağımsız merkezi değerlendirme ile tutarlıydı. Katmanlaştırılmamış alt grup analizleri, başlangıçta LDH, ECOG performans durumu ve AJCC aşaması dahil olmak üzere Combo 450 lehine nokta tahminleri gösterdi.

Tablo 4: Çalışma CMEK162B2301, Bölüm 1: Progresyonsuz sağ kalım ve onaylanmış genel yanıt sonuçları (bağımsız merkezi inceleme)

	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Son tarih: 19 Mayıs 2016			
PFS (birincil analiz)			
Olayların sayısı (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Ortalama ay (%95 GA)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5,14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
HR ^a (%95 GA) (vs Vem) p değeri (katmanlı log- aşaması) ^b	0,54 (0,41, 0,71) < 0,0001		
HR ^a (%95 GA) (vs. Vem) Nominal p-değeri		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR ^a (%95 GA) (vs Enco 300) p değeri (katmanlı log- aşaması) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Onaylanmış genel yanıtlar			
Genel yanıt oranı, n (%) (95 % GA)	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 GA)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Yanıt süresi			
Ortalama at (%95 GA)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)

GA = güven aralığı; CR = tam yanıt; DCR = hastalık kontrol oranı (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD sadece CR'ye ulaşamayan veya PD'si olan hedef lezyonu olmayan hastalar için geçerlidir); HR = risk oranı; NE = tahmin edilemiyor; PFS = progresyonsuz sağ kalım; PR = kısmi yanıt; SD = stabil hastalık. Vem = vemurafenib.

^a Katmanlı Cox orantılı risk modeline dayalı risk oranı

^b Log-aşamalı p-değeri (2-terafli)

Yaşam Kalitesi (QoL) (son tarih: 19 Mayıs 2016)

Sağlıkla ilgili Yaşam Kalitesi, işlevsellik, melanom semptomları ve tedaviye bağlı advers reaksiyonun hasta tarafından bildirilen sonuçları (PRO) ölçümlerini araştırmak için Kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirilmesi-Melanom (FACT M), Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyon grubu temel yaşam kalitesi anketi (EORTC QLQ C30) ve EuroQoL 5 Boyut-5 Düzey sınavı (EQ 5D 5L) kullanıldı. Diğer tedavilere kıyasla Combo 450 ile tedavi edilen hastalarda FACT M ve EORTC QLQ C30'da %10'luk kesin bir bozulma önemli ölçüde gecikmiştir. FACT M skorunda kesin %10 bozulmaya kadar geçen medyan süre, Combo 450 kolunda ulaşılmadı ve fark 0,46 (%95 GA: 0,29, 0,72) için bir HR ile vemurafenib kolunda 22,1 aydı (%95 GA: 15,2, NE). EORTC QLQ C30 skorunda %10'luk kesin bozulmaya kadar geçen sürenin analizi, benzer sonuçlar verdi.

Combo 450 alan hastalar, tüm ziyaretlerde başlangıç EQ-5D-5L indeks skorundan ortalama değişiklikte herhangi bir değişiklik veya hafif bir iyileşme bildirirken, vemurafenib veya encorafenib alan hastalar tüm ziyaretlerde düşüşler bildirmiştir (istatistiksel anlamlı farklılıklar ile). Skordaki zaman içindeki değişimin değerlendirilmesi, EORTC QLQ C30 için ve FACT M için tüm ziyaretlerde aynı eğilimi verdi.

Çalışma CMEK162B2301, Bölüm 2

CMEK162B2301 çalışmasının 2. Bölümü, binimetinibin encorafenib ve binimetinib kombinasyonuna katkısını değerlendirmek için tasarlanmıştır.

Günde iki kez ağızdan 45 mg binimetinib (Combo 300, n = 258) ile kombinasyon halinde kullanılan günlük 300 mg encorafenib için PFS, Enco 300 için PFS (n = 280, Bölüm 1'den 194 hasta ve Bölüm'den 86 hasta dahil) karşılaştırılmıştır. 2). Bölüm 2'ye kayıt, tüm Bölüm 1 hastaları randomize edildikten sonra başladı.

Çalışma CMEK162B2301'in 1. ve 2. bölümlerinin nihai etkililik analizi (son tarih: 31 Mart 2023 Nihai etkililik analizi, ara analizin sonuçlarıyla tutarlıdır ve Combo 450'nin vemurafenib'e göre OS'de bir fayda gösterdiğini göstermiştir (HR 0,67 [95% GA:0,53,0,84], medyan OS 33,6 aya karşı 16,9 ay). PFS ve ORR (BIRC'ye göre) sonuçları ayrıca Combo 450 lehine sayısal bir faydayı doğrulamıştır, Combo 450 kolunda vemurafenib koluna kıyasla 7,6 ay daha uzun medyan PFS vardır, tüm ayrıntılı nihai etkililik sonuçları aşağıdaki Tablo 5'te ve Şekil 1 ve 2'de yer almaktadır.

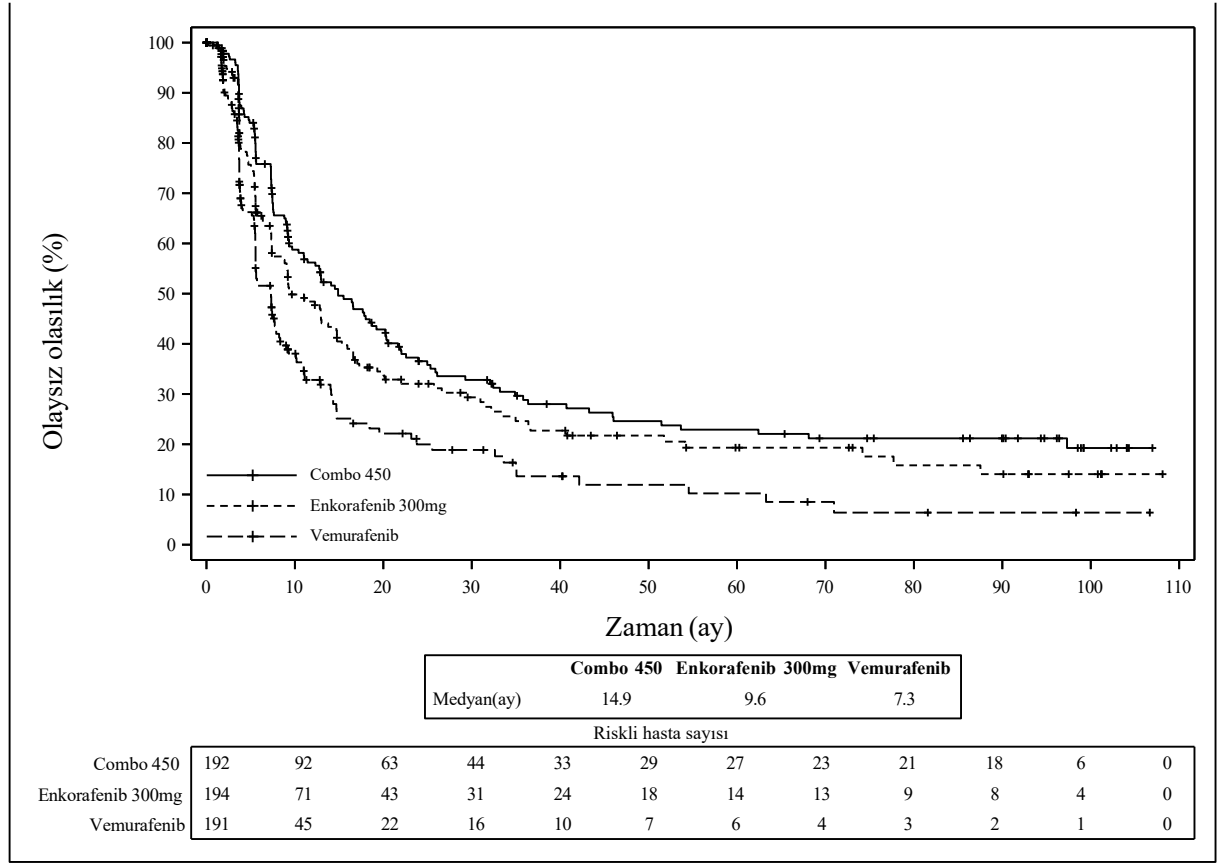
Buna ek olarak, Bölüm 2 son analizi Combo 300 (Bölüm 2) ile Enco 300 monoterapisi (Bölüm 1+2) için OS'de sayısal fark göstermiştir (HR 0,89 [95% GA: 0,72,1,09], medyan OS 27,1 ay [95% GA: 21,6,33,3] vs 22,7 ay [95% GA: 19,3,29,3]). Medyan PFS, Combo 300 (Bölüm 2) kolunda Enco 300 (Bölüm 1+2) grubuna göre daha uzun kalmıştır, medyan PFS tahminleri sırasıyla 12,9 ay (95% GA: 10,9, 14,9) ve 9,2 aydır (95% GA: 7,4, 11,1). Onaylanmış ORR (BIRC'ye göre) sırasıyla Combo 300 (Bölüm 2) ve Enco 300 (Bölüm 1 + 2) kollarında %67,8 (95% GA: 61,8, 73,5) ve %51,4'tür (95% GA 45,4, 57,4). Araştırmacı değerlendirmesine göre benzer sonuçlar gözlemlenmiştir.

Tablo 5: Çalışma CMEK162B2301: PFS, OS ve doğrulanmış ORR'nin nihai sonuçları (son tarih: 31 Mart 2023)

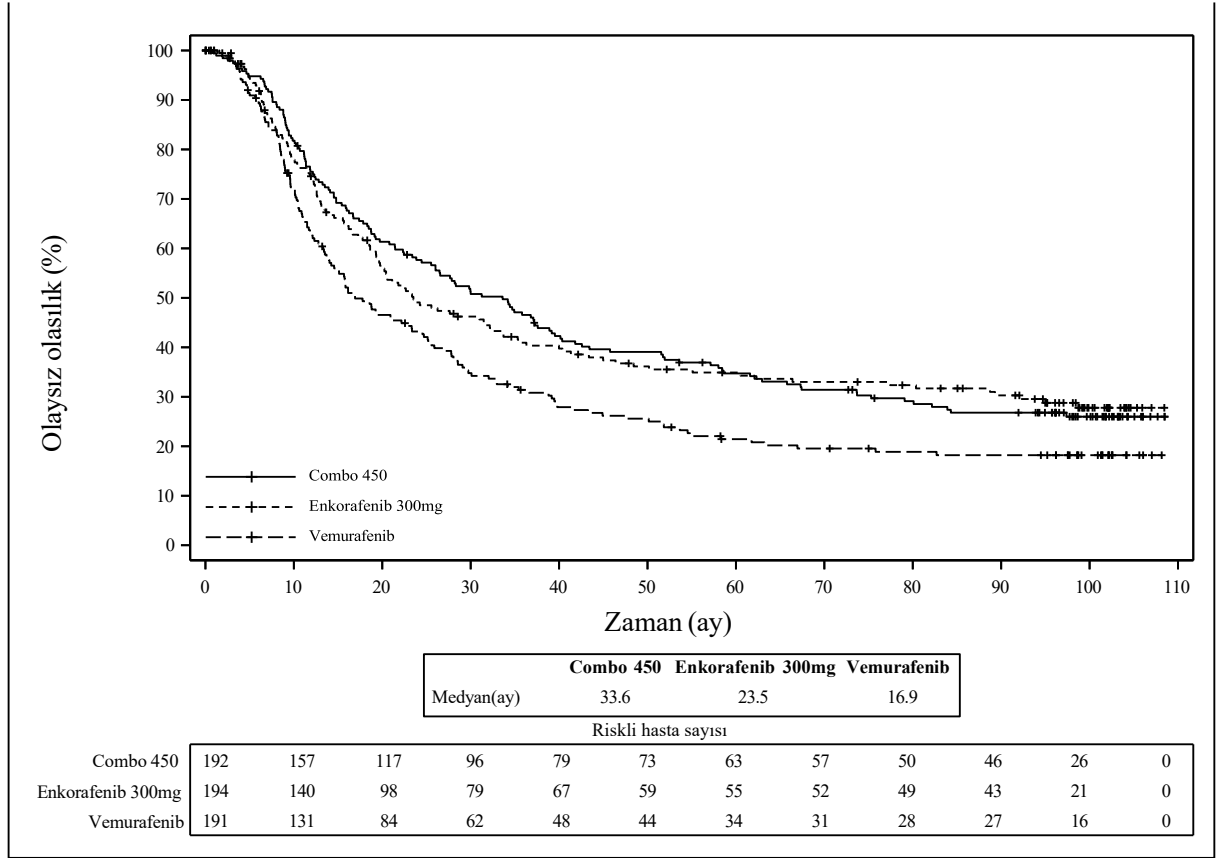
	Enkorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Enkorafenib N=194 (Enco 300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
Son analiz, son tarih: 31 Mart 2023			
PFS (BIRC'e göre)			
Vaka sayısı (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Medyan ^a , ay (%95 GA)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
HR ^c (%95 GA) (vs Vem) Log-rank p-değeri (1 tarafı)*	0,51 (0,39, 0,66) <0,0001	0,68 (0,53, 0,88) 0,0017	
HR ^c (%95 GA) (vs Enco 300) Log-rank p-değeri (1 tarafı)*	0,77 (0,60, 0,99) 0,0214		
OS			
Vaka sayısı (%)	139 (7,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Medyan ^a , ay (%95 GA)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Sağkalım olasılığı ^b 1 yılda % (%95 GA)	75,5 (68,8, 81,0)	74,6 (67,6, 80,3)	63,1 (55,7, 69,7)
2 yılda % (%95 GA)	57,7 (50,3, 64,3)	49,1 (41,5, 56,2)	43,2 (35,9, 50,2)
3 yılda % (%95 GA)	46,5 (39,3, 53,4)	40,9 (33,6, 48,1)	31,4 (24,8, 38,2)
5 yılda % (%95 GA)	34,7 (28,0, 41,5)	34,9 (27,9, 42,0)	21,4 (15,7, 27,8)
9 yılda % (%95 GA)	26,0 (19,8, 32,5)	27,8 (21,1, 34,8)	18,2 (12,8, 24,3)
HR ^c (%95 GA) (vs Vem) Log-rank p-değeri (1 tarafı)*	0,67 (0,53, 0,84) 0,0003	0,74 (0,58, 0,94) 0,0063	
HR ^c (%95 GA) (vs Enco 300) Log-rank p-değeri (1 tarafı)*	0,93 (0,73, 1,19) 0,2821		

Onaylanmış En İyi Genel Yanıt (BIRC'e göre)			
Onaylanmış ORR ^d , n (%) (%95 GA)	123 (64,1) (56,8, 70,8)	100 (51,5) (44,3, 58,8)	78 (40,8) (33,8, 48,2)
CR, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
PR, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
SD, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
DCR ^d , n (%) (%95 GA)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	155 (81,2) (74,8, 86,4)
Yanıt Süresi (BIRC'e göre)			
Medyan ^a , ay (%95 GA)	18,6 (12,7, 27,6)	15,5 (11,1, 29,5)	12,3 (6,9, 14,5)
GA =Güven aralığı; CR=Tam yanıt; PR=Kısmi yanıt ; SD=Stabil hastalık; DCR=Hastalık kontrol oranı (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD); HR=Tehlike oranı; ORR=genel cevap oranı (CR+PR); PR ve CR, yanıt kriterlerinin ilk karşılanmasından en az 4 hafta sonra yapılan tekrar değerlendirmelerle doğrulanır ^a Medyan (olaya kadar geçen süre) ve %95 GA'ları Brookmeyer & Crowley yöntemi ile KM tahmini ile üretilir ^b Sağkalım olasılığı (KM sağkalım tahminlerinden elde edilmiştir, GA'lar için Greenwood formülü kullanılmıştır) ^c Hem Log-rank testi hem de Cox PH modeli IVRS AJCC aşaması ve ECOG Performans durumuna göre sınıflara ayrılmıştır ^d tahmini %95 GA, Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak elde edilmiştir *nominal p değeri			

Şekil 1: Çalışma CMEK162B2301: BIRC'e göre PFS'nin Kaplan-Meier grafiği (son tarih: 31 Mart 2023)



Şekil 2: Çalışma CMEK162B2301: OS'nin Kaplan-Meier grafiği (son tarih: 31 Mart 2023)



BRAF V600E Mutant ileri evre Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri – Çalışma ARRAY-818-202 Binimetinib'in enkorafenib ile kombinasyonunun güvenliği ve etkinliği, Faz II, açık etiketli, çok merkezli, karşılaştırmaz bir çalışmada (Çalışma ARRAY-818-202, PHAROS) incelendi. Hastaların, BRAF V600E mutasyonu ile histolojik olarak doğrulanmış metastatik KHDAK, ECOG performans durumu 0 veya 1 ve ölçülebilir hastalığa sahip olmaları gerekiyordu. Hastalar, metastatik durumda 0 veya 1 önceki sistemik tedavi hattı almışlardı. BRAF inhibitörleri veya MEK inhibitörlerinin önceki kullanımı yasaktı.

Hastalar, yerel laboratuvar testi ile tümör dokusunda veya kanda (örneğin, ctDNA genetik testi) BRAF V600E mutasyonunun belirlenmesine dayanarak kaydedildi. BRAF V600E mutasyon durumunun merkezi doğrulanması (yani protein etkisi V600E olan herhangi bir kısa varyant), kayıta toplanan arşiv veya taze tümör dokusu üzerinde gerçekleştirildi ve FoundationOne CDx – F1CDx (doku) testi kullanıldı.

Analitik duyarlılık, kısa varyantlar için varyant allel frekansını (VAF) değerlendirerek, F1CDx için Tespit Limiti (LoD) çalışması aracılığıyla vuruş oranı yöntemi kullanılarak ($\geq$ %95 tespit ile en düşük seviye olarak tanımlanır) değerlendirildi. F1CDx için, substitüsyon için medyan LoD'nin %3,2 VAF olduğu belirlendi.

Toplamda 98 hasta kaydedildi ve binimetinib 45 mg ağızdan günde iki kez ve encorafenib 450 mg ağızdan günde bir kez tedavi edildi. Tedavi, hastalığın ilerlemesi veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam etti.

Birincil etkinlik sonuç ölçütü, Bağımsız Radyoloji İncelemesi (IRR) tarafından değerlendirilen RECIST v1.1'e göre objektif yanıt oranı (ORR) idi. İkincil uç noktalar arasında yanıt süresi (DoR), hastalık kontrol oranı (DCR), hastalıksız sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) yer aldı. Tedaviye yeni başlayan hastalar için 18,2 ay ve daha önce tedavi edilmiş hastalar için 12,8 ay olan birincil analiz sonuçları aşağıda sunulmaktadır.

Bu çalışmaya kaydedilen 98 hastadan 59'u (%60,2) tedaviye yeni başlayanlardı. Hastaların medyan yaşı 70 yıl (47-86), %53'ü kadındı, %88'i beyazdı ve %30'u hiç sigara içmemişti. %74'ü başlangıçta ECOG performans durumu 1'e sahipti (tedaviye yeni başlayan popülasyonda katılımcıların %67,8'i ve daha önce tedavi edilmiş popülasyonda %82,1'i başlangıçta PS 1'e sahipti). Tüm hastalar metastatik hastalığa sahipti, bunlardan %8'i başlangıçta beyin metastazına sahipti ve %97'si adenokarsinomaydı.

Birincil analiz zamanında, tedaviye yeni başlayan popülasyonda IRR tarafından değerlendirilen ORR'nin birincil uç noktası %74,6 (95% GA: 61,6, 85,0) idi, buna 9 (%15,3) tam yanıt (CR) ve 35 (%59,3) kısmi yanıt (PR) dahildi. Daha önce tedavi edilmiş popülasyonda IRR tarafından değerlendirilen ORR %46,2 (95% GA: 30,1, 62,8) idi, buna 4 (%10,3) tam yanıt (CR) ve 14 (%35,9) kısmi yanıt (PR) dahildi.

Ek 10 aylık takip ile güncellenen sonuçlar (tedaviye yeni başlayan hastalarda medyan maruz kalma süresi 16,3 ay ve daha önce tedavi edilmiş hastalarda 5,5 ay) Tablo 6'da sunulmaktadır.

Tablo 6: Çalışma ARRAY-818-202: Etkililik Sonuçları

	Binimetinib ile Enkorafenib	
	Tedaviye Yeni Başlayan (N=59)	Daha Önce Tedavi Edilmiş (N=39)
IRR'ye Göre ORR		
ORR, % (95% GA)	%75 (62, 85)	%46 (30, 63)
CR, %	%15	%10
PR, %	%59	%36
IRR'ye Göre DoR	N=44	N=18
Ortalama Yanıt Süresi (DoR), aylar (95% GA)	40,0 (23,1, NE)*	16,7 (7,4, NE)*
% Yanıt Süresi (DoR) ≥12 ay olanlar	%64	%44

* İlerlemenin ve ölümün yanı sıra yeni anti-kanser tedavisini bir olay olarak değerlendiren duyarlılık analizinden elde edilen sonuçlar, tedaviye yeni başlayan hastalarda 23,1 ay (14,8; NE) ve daha önce tedavi edilmiş hastalarda 12,0 ay (6,3; NE) olarak belirlenmiştir.

N = hasta sayısı; ORR = Objektif Yanıt Oranı; GA = Güven Aralığı; CR = Tam Yanıt; PR = Kısmi Yanıt; DoR = Yanıt Süresi; IRR = Bağımsız Radyoloji İncelemesi; NE = hesaplanamayan

Kardiyak elektrofizyoloji

Günde iki kez 45 mg binimetinib ile kombinasyon halinde günde bir kez 450 mg enkorafenibin (Combo 450) birleştirilmiş çalışmalarının güvenlik analizinde, 450 mg enkorafenib artı binimetinib'de yeni QTc uzaması > 500 msn insidansı %0,7 (2/268) olmuştur ve enkorafenib tek ajan grubunda %2,5 (5/203). Tedavi öncesi değerlere kıyasla > 60 ms'lik QTc uzaması, enkorafenib ve binimetinib grubunda %4,9 (13/268) hastada ve enkorafenib tek ajan grubunda %3,4 (7/204) gözlenmiştir (bkz. Enkorafenib KÜB bölüm 5.1).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, melanomda pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda binimetinib ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Binimetinib'in farmakokinetiği, sağlıklı deneklerde ve solid tümörleri olan ve ilerlemiş ve rezeke edilemeyen veya metastatik kutanöz melanomlu hastalarda incelenmiştir. Enkorafenib ile birlikte günde iki kez tekrarlanan dozlamadan sonra, binimetinib için kararlı durum koşullarına, önemli bir birikim olmaksızın 15 gün içinde ulaşılmıştır. Popülasyon PK modellemesi ile tahmin edildiği gibi, enkorafenib ile kombinasyon halinde ortalama (%CV) $C_{max,ss}$ 654 ng/mL (%34,7) ve ortalama AUC_{ss} 2,35 ug.saat/mL (%28,0) idi. Binimetinib farmakokinetiğinin yaklaşık olarak doz-doğrusal olduğu gösterilmiştir.

Emilim:

Oral uygulamadan sonra binimetinib, medyan T_{maks} değeri 1,5 saat ile hızla emilir. Sağlıklı deneklerde tek oral 45 mg [^{14}C] binimetinib dozunun ardından binimetinib dozunun en az %50'si emilmiştir. Yüksek yağlı, yüksek kalorili bir yemekle birlikte 45 mg'lık tek bir binimetinib dozunun uygulanması, maksimum binimetinib konsantrasyonunu (C_{max}) %17 azaltırken, konsantrasyon-zaman eğrisi (EAA) altındaki alan değişmemiştir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir ilaç etkileşimi çalışması, mide pH'ını değiştiren bir ajanın (rabeprazol) varlığında binimetinib maruziyet derecesinin değişmediğini göstermiştir.

Dağılım:

Binimetinib, in vitro olarak insan plazma proteinlerine %97,2 bağlanır. Binimetinib plazmada kandan daha fazla dağılır. İnsanlarda kan-plazma oranı 0,718'dir. Sağlıklı deneklerde 45 mg'lık [^{14}C] tek oral binimetinib dozunun ardından, binimetinib'in görünen dağılım hacmi (V_z/F) 374 L'dir.

Biyotransformasyon:

Sağlıklı deneklerde 45 mg'lık [^{14}C] tek bir oral binimetinib dozunun ardından, insanlarda gözlenen binimetinibin birincil biyotransformasyon yolları, glukuronidasyon, N-dealkilasyon, amid hidrolizi ve yan zincirden etan-diol kaybını içerir. Direkt glukuronidasyonun binimetinib klerensine maksimum katkısının %61,2 olduğu tahmin edilmiştir. Sağlıklı deneklerde 45 mg'lık [^{14}C] tek bir oral binimetinib dozunun ardından, plazmada dolaşan radyoaktivite EAA'sının yaklaşık %60'ı binimetinibe bağlanabilir. In vitro, CYP1A2 ve CYP2C19, klinik olarak binimetinib maruziyetinin %20'sinden daha azını temsil eden aktif metabolit oluşumunu katalize eder.

Eliminasyon:

Sağlıklı deneklerde 45 mg'lık [^{14}C] tek oral binimetinib dozunun ardından, radyoaktivitenin ortalama %62,3'ü dışkıda, %31,4'ü idrarda elimine edilmiştir. İdrarda radyoaktivitenin %6,5'i binimetinib olarak atılmıştır. Binimetinib'in ortalama (%CV) görünür klerensi (CL/F) 28,2 L/saat (%17,5) idi. Medyan (aralık) binimetinib terminal yarı ömrü ($T_{1/2}$) 8,66 saat (8,10 ila 13,6 saat) olmuştur.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

İlaç etkileşimleri

UGT1A1 indükleyicileri veya inhibitörlerinin binimetinib üzerindeki etkisi

Binimetinib öncelikle UGT1A1 aracılı glukuronidasyon yoluyla metabolize edilir. Ancak klinik çalışma alt analizinde, binimetinib maruziyeti ile UGT1A1 mutasyon durumu arasında belirgin bir ilişki gözlemlenmemiştir. Ek olarak, 400 mg atazanavirin (UGT1A1 inhibitörü) 45 mg binimetinib maruziyeti üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan simülasyonlar, atazanavir varlığında veya yokluğunda benzer binimetinib C_{maks} 'ı öngörmüştür. Bu nedenle, UGT1A1'in aracılık ettiği ilaç etkileşimlerinin kapsamı minimaldir ve muhtemelen klinik olarak anlamlı değildir; bununla birlikte, bu resmi bir klinik çalışmada değerlendirilmediğinden, UGT1A1 indükleyicileri veya inhibitörleri dikkatle uygulanmalıdır.

CYP enzimlerinin binimetinib üzerindeki etkisi

In vitro, CYP1A2 ve CYP2C19, oksidatif N-desmetilasyon yoluyla aktif metabolit AR00426032 (M3) oluşumunu katalize eder.

Binimetinib'in CYP substratları üzerindeki etkisi

Binimetinib, CYP1A2 ve CYP2C9'un zayıf bir geri dönüşümlü inhibitörüdür.

Taşıyıcıların binimetinib üzerindeki etkisi

In vitro deneyler, binimetinib'in bir P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratı olduğunu gösterir. Binimetinib orta ila yüksek pasif geçirgenlik gösterdiğinden, P-gp veya BCRP'nin inhibisyonunun binimetinib konsantrasyonlarında klinik olarak önemli bir artışla sonuçlanması olası değildir.

Binimetinibin taşıyıcılar üzerindeki etkisi

Binimetinib, OAT3'ün zayıf bir inhibitörüdür. Binimetinibin diğer taşıyıcılar üzerinde neden olduğu klinik olarak anlamlı ilaç-ilac etkileşimleri beklenmemektedir.

Binimetinib, UGT'ler ve CYP1A2 tarafından metabolize edilir ve Pgp için bir substrattır. Bu enzimlerin spesifik indükleyicileri çalışılmamıştır ve etkinlik kaybına neden olabilir.

Özel popülasyonlar

Yaş, vücut ağırlığı

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, yaş veya vücut ağırlığı, binimetinibin sistemik maruziyeti üzerinde klinik olarak önemli bir etkiye sahip değildir.

Cinsiyet

Popülasyon farmakokinetik (PK) analizine göre, binimetinibin PK'si, kadınlarla karşılaştırıldığında erkeklerinkine benzerdir.

İrk

Binimetinib maruziyetindeki potansiyel farklılıkları ırk veya etnik kökene göre değerlendirmek için yeterli veri yoktur.

Karaciğer yetmezliği

Binimetinib esas olarak karaciğer yoluyla metabolize edilip elimine edildiğinden, orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda maruziyet artabilir. Binimetinib ile özel bir klinik çalışmanın sonuçları, yalnızca hafif bozukluğu olan hastalarda (Child Pugh Sınıf A) ve normal karaciğer fonksiyonu olan hastalarda benzer maruziyetleri gösterir. Orta (Child Pugh Sınıf B) ve şiddetli (Child Pugh Sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda toplam binimetinib maruziyetinde (EAA) iki kat artış gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.2). Bu artış, serbest binimetinib maruziyeti düşünüldüğünde hem orta hem de şiddetli karaciğer yetmezliğinde üç katına çıkar (bkz. bölüm 4.2).

Gilbert sendromu

Binimetinib, Gilbert hastalığı olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Binimetinibin hepatik dönüşümünün ana yolu glukoronidasyon olduğundan, tedavi kararı tedaviyi yapan hekim tarafından bireysel yarar-risk dikkate alınarak verilmelidir.

Böbrek yetmezliği

Binimetinib minimal renal eliminasyona uğrar. Özel bir klinik çalışmanın sonuçları, CL/F eşleşen sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında şiddetli böbrek yetmezliği ($eGFR \leq 29$ mL/dk/1,73 m²) olan hastalarda maruziyette %29 artış (AUC_{inf}), C_{max}'ta %21 artış ve CL'de %22 azalma olduğunu göstermiştir.. Bu farklılıklar, bu çalışmanın her iki grubunda da bu parametreler için gözlemlenen değişkenlik (%25 - %49) ve daha önce hasta klinik çalışmalarında gözlemlenen değişkenlik

dahilindeydi, dolayısıyla bu farklılıkların klinik olarak anlamlı olması muhtemel değildir.

Böbrek yetmezliğinin enkorafenib ile kombinasyon halinde binimetinib farmakokinetiği üzerindeki etkileri klinik olarak değerlendirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlarda 6 aya kadar tekrarlanan oral binimetinib uygulaması, insan terapötik maruziyetlerinin 7 ila 12,5 katı kadar yumuşak doku mineralizasyonu, mide mukozal lezyonları ve geri dönüşümlü minimal ila hafif klinik patoloji değişiklikleri ile ilişkilendirilmiştir. Sıçanlarda yapılan bir gastrik tahriş çalışmasında, yüzeysel mukozal lezyonların ve hemorajik ülserlerin insidansında artış gözlenmiştir. Sinomolgus maymunlarında, binimetinib'in oral uygulaması, gastrointestinal intolerans, orta derecede klinik patoloji değişiklikleri, kemik iliği hiperselülaritesi ve insan terapötik maruziyetlerinin altındaki en düşük dozlarda geri dönüşümlü olan gastrointestinal inflamasyonun mikroskopik bulguları ile ilişkilendirilmiştir.

Binimetinib'in karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir. Binimetinib ile yapılan standart genotoksisite çalışmaları negatiftir.

Binimetinib'in potansiyel embriyo-fetal etkileri sıçanlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Sıçanlarda, düşük gestasyonel vücut ağırlığı artışı ve fetal vücut ağırlıkları ve kemikleşmiş fetal sternebra sayısında azalma kaydedilmiştir. İnsan terapötik maruziyetinin 14 katında hiçbir etki kaydedilmemiştir.

Tavşanlarda mortalite, maternal fiziksel toksisite belirtileri, düşük gestasyonel vücut ağırlığı ve düşük kaydedilmiştir. Canlı fetüslerin sayısı ve fetal vücut ağırlıkları azalmış ve implantasyon sonrası kayıp ve rezorpsiyonlar artmıştır. En yüksek dozlarda, fetal ventriküler septal defektlerin ve pulmoner gövde değişikliklerinin artan bir alt insidansı kaydedilmiştir. İnsan terapötik maruziyetinin 3 katında hiçbir etki gözlenmedi.

Binimetinib ile doğurganlık çalışmaları yapılmamıştır. Sıçanlarda ve maymunlarda yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında, üreme organlarının patolojik inceleme sonuçlarında herhangi bir risk gözlenmemiştir.

Binimetinib *in vitro* fototoksik potansiyele sahiptir.

İnsanlarda önerilen dozla elde edilenden 3,8 kat daha yüksek maruziyet sağlayan oral dozda *in vivo* olarak minimum ışığa duyarlılaşma riski gösterilmiştir. Bu veriler, hastalarda terapötik dozlarda binimetinib ile fototoksisite için minimum risk olduğunu göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı)

Mikrokristalin selüloz

Susuz koloidal silika

Kroskarmeloz sodyum

Magnezyum stearat

Tablet kaplama

Polivinil alkol

Makrogol 3350

Titanyum dioksit

Talk
Kırmızı demir oksit
Siyah demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

12 tablet içeren PVC/PVDC/Alu opak blister. Her bir kutu 84 tablet içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

PIERRE FABRE İLAÇ A.Ş.
Anel İş Merkezi
Ümraniye – İSTANBUL
Tel: 0 216 636 74 00
Faks: 0 216 636 74 04

8. RUHSAT NUMARASI

14/06/2024

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

2024/185

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ