

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isso irá permitir uma rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mektovi 15 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de binimetinib.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 133,5 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película ovais, biconvexos sem ranhura, de cor amarela a amarela escura com aproximadamente 12 mm de comprimento e 5 mm de largura, gravados com um “A” num dos lados do comprimido e “15” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Binimetinib em associação com encorafenib está indicado para o tratamento de doentes adultos com melanoma irresssecável ou metastático com uma mutação BRAF V600 (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com binimetinib em associação com encorafenib deve ser iniciado e supervisionado sob a responsabilidade de um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Posologia

A dose recomendada de binimetinib é de 45 mg (três comprimidos de 15 mg) duas vezes por dia, correspondendo a uma dose diária total de 90 mg com aproximadamente 12 horas de intervalo.

Alteração da dose

O controlo de reações adversas poderá requerer a redução da dose, interrupção temporária ou descontinuação do tratamento (ver em baixo, Tabela 1 e Tabela 2).

Nos doentes a receber 45 mg de binimetinib duas vezes por dia, a dose reduzida recomendada de binimetinib é de 30 mg duas vezes por dia. A redução da dose abaixo de 30 mg duas vezes por dia não é recomendada. A terapêutica deve ser descontinuada se o doente não conseguir tolerar 30 mg por via oral duas vezes por dia.

Se a reação adversa que resultou na redução da dose estiver sob controlo, o novo aumento da dose para 45 mg duas vezes por dia pode ser considerado. O novo aumento da dose para 45 mg duas vezes

por dia não é recomendado se a redução da dose for devida a disfunção ventricular esquerda (DVE) ou qualquer toxicidade de Grau 4.

As alterações da dose no caso de reações adversas são apresentadas abaixo e nas Tabelas 1 e 2.

Se ocorrerem toxicidades relacionadas com o tratamento quando o binimetinib for utilizado em associação com o encorafenib deve ser simultaneamente reduzida a dose de ambos os medicamentos, interrompido ou descontinuado o tratamento. As exceções em que são necessárias reduções da dose apenas do encorafenib (reações adversas essencialmente relacionadas com o encorafenib) são: síndrome de eritrodismetria palmoplantar (SEPP), uveíte incluindo irite e iridociclite e prolongamento do intervalo QTc.

Se ocorrer qualquer uma destas toxicidades, ver a secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) de encorafenib para instruções sobre alterações da dose de encorafenib.

Se o binimetinib for interrompido temporariamente, o encorafenib deve ser reduzido para 300 mg uma vez por dia durante o período de interrupção da dose de binimetinib (ver Tabelas 1 e 2) uma vez que o encorafenib não é bem tolerado numa dose de 450 mg em monoterapia. Se o binimetinib for descontinuado de forma permanente, o encorafenib deve ser descontinuado.

Se o encorafenib for temporariamente interrompido (ver a secção 4.2 do RCM de encorafenib), o binimetinib deve ser interrompido. Se o encorafenib for descontinuado de forma permanente, o binimetinib deve ser descontinuado.

Para informações sobre posologia e alterações da dose recomendadas de encorafenib, ver a secção 4.2 do RCM de encorafenib.

Tabela 1: Alterações da dose recomendadas para binimetinib (usado em associação com encorafenib) para reações adversas selecionadas

Gravidade da reação adversa^a	Binimetinib
<i>Reações cutâneas</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Grau 2	Binimetinib deve ser mantido. Se a erupção cutânea se agravar ou não melhorar no período de 2 semanas após o início do tratamento, binimetinib deve ser suspenso até melhoria para Grau 0 ou 1 e, em seguida, retomado na mesma dose, caso seja a primeira ocorrência ou retomado numa dose reduzida se for uma recorrência de Grau 2.
<ul style="list-style-type: none">• Grau 3	Binimetinib deve ser suspenso até melhoria para Grau 0 ou 1 e retomado com a mesma dose se for a primeira ocorrência ou retomado com uma dose reduzida se for uma recorrência de Grau 3.
<ul style="list-style-type: none">• Grau 4	Binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.

Gravidade da reação adversa^a	Binimetinib
<i>Acontecimentos Oculares</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Descolamentos do epitélio pigmentado da retina (DEPR) sintomáticos (Grau 2 ou 3) 	<p>Binimetinib deve ser suspenso até 2 semanas e a monitorização oftalmológica deve ser repetida, incluindo avaliação da acuidade visual.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se forem observadas melhorias para Grau 0 ou 1, binimetinib deve ser retomado com a mesma dose. • Se forem observadas melhorias para Grau 2, binimetinib deve ser retomado com uma dose mais baixa. • Se não forem observadas melhorias para Grau 2, binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.
<ul style="list-style-type: none"> • DEPR sintomático (Grau 4) associado a acuidade visual reduzida (Grau 4) 	Binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.
<ul style="list-style-type: none"> • Oclusão da veia retiniana (OVR) 	Binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.
<i>Acontecimentos cardíacos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Fração da ejeção ventricular esquerda (FEVE) de Grau 2 reduzida ou assintomática, redução absoluta da FEVE superior a 10% em relação aos valores basais, que é inferior ao limite inferior do normal (LIN) 	<p>A FEVE deve ser avaliada a cada 2 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se assintomática: Binimetinib deve ser suspenso até 4 semanas. Binimetinib deve ser retomado numa dose reduzida se todas as condições que se seguem estiverem presentes após 4 semanas: <ul style="list-style-type: none"> ○ FEVE igual ou acima do LIN ○ A diminuição absoluta desde o valor basal for igual ou inferior a 10%. • Se a FEVE não recuperar no período de 4 semanas, binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.
<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição de Grau 3 ou 4 da FEVE ou disfunção ventricular esquerda (DVE) sintomática 	Binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente. A FEVE deve ser avaliada a cada 2 semanas até à recuperação.
<i>Rabdomiolise/Elevação da creatina fosfoquinase (CK)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grau 3 (CK > 5 – 10× o limite superior do normal (LSN)) assintomática 	A dose de binimetinib deve ser mantida e deve ser assegurado que o doente é adequadamente hidratado.
<ul style="list-style-type: none"> • Grau 4 (CK > 10× LSN) assintomática 	Binimetinib deve ser suspenso até à melhoria para Grau 0 ou 1 e deve ser assegurado que o doente faz hidratação adequada.
<ul style="list-style-type: none"> • Grau 3 ou grau 4 (CK > 5× LSN) com sintomas musculares ou compromisso renal 	<p>Binimetinib deve ser suspenso até à melhoria para Grau 0 ou 1.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se resolvido no período de 4 semanas, binimetinib deve ser retomado com uma dose reduzida, ou • Binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente

Gravidade da reação adversa ^a	Binimetinib
<i>Tromboembolismo venoso (TEV)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Trombose venosa profunda (TVP) não complicada ou embolia pulmonar (EP) ≤ Grau 3 	Binimetinib deve ser suspenso. <ul style="list-style-type: none"> Se forem observadas melhorias para Grau 0 ou 1, binimetinib deve ser retomado com uma dose reduzida, ou Se não forem observadas melhorias, binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.
<ul style="list-style-type: none"> EP Grau 4 	Binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.
<i>Anomalias laboratoriais hepáticas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grau 2 aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) > 3× – ≤ 5× o limite superior do normal (LSN) 	A dose de binimetinib deve ser mantida: Se não forem observadas melhorias no período de 2 semanas, binimetinib deve ser suspenso até melhoria para Grau 0 ou 1 ou para os valores basais e, em seguida, retomado com a mesma dose.
<ul style="list-style-type: none"> Primeira ocorrência de Grau 3 (AST ou ALT > 5× LSN e bilirrubina no sangue > 2× LSN) 	Binimetinib deve ser suspenso até 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Se forem observadas melhorias para Grau 0 ou 1 ou para os valores basais, binimetinib deve ser retomado com uma dose reduzida, ou Se não forem observadas melhorias, binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.
<ul style="list-style-type: none"> Primeira ocorrência de Grau 4 (AST ou ALT > 20 LSN) 	Binimetinib deve ser suspenso até 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Se forem observadas melhorias para Grau 0 ou 1 ou para os valores basais, binimetinib deve ser retomado com uma dose reduzida, ou Se não forem observadas melhorias, binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente Ou binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.
<ul style="list-style-type: none"> Recorrência de Grau 3 (AST ou ALT > 5× LSN e bilirrubina no sangue > 2× LSN) 	Deve ser considerado descontinuar de forma permanente o binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> Recorrência de Grau 4 (AST ou ALT > 20 LSN) 	Binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.
<i>Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grau 2 	Binimetinib deve ser suspenso até 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Se forem observadas melhorias para Grau 0 ou 1, binimetinib deve ser retomado com uma dose reduzida, ou Se não resolvida no período de 4 semanas, binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.
<ul style="list-style-type: none"> Grau 3 ou Grau 4 	Binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.

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

Tabela 2: Alterações da dose recomendadas para binimetinib (usado em associação com encorafenib) para outras reações adversas

Gravidade da reação adversa	Binimetinib
<ul style="list-style-type: none"> • Reações adversas de Grau 2 recorrentes ou intoleráveis • Primeira ocorrência de reações adversas de Grau 3 	Binimetinib deve ser suspenso até 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> • Se forem observadas melhorias para Grau 0 ou 1 ou para os valores basais, binimetinib deve ser retomado com uma dose reduzida, ou • Se não forem observadas melhorias, binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.
<ul style="list-style-type: none"> • Primeira ocorrência de reações adversas de Grau 4 	Binimetinib deve ser suspenso até 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> • Se forem observadas melhorias para Grau 0 ou 1 ou para os valores basais, binimetinib deve ser retomado com uma dose reduzida, ou • Se não forem observadas melhorias, binimetinib descontinuado de forma permanente. Ou, binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.
<ul style="list-style-type: none"> • Reações adversas de Grau 3 recorrentes 	Deve ser considerado descontinuar de forma permanente o binimetinib.
<ul style="list-style-type: none"> • Reações adversas de Grau 4 recorrentes 	Binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente.

Duração do tratamento

O tratamento deve ser mantido até que o doente deixe de ter benefícios ou desenvolva toxicidade inaceitável.

Omissão de doses

Se uma dose de binimetinib for omitida, o doente não deverá tomar a dose se faltarem menos de 6 horas para próxima dose programada.

Vómitos

No caso de vômitos após a administração de binimetinib, o doente não deverá voltar a tomar a dose, devendo tomar apenas a próxima dose programada.

Populações Especiais

Doentes idosos

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A).

Como o encorafenib não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado (Child - Pugh B) ou grave (Child-Pugh C), a administração de binimetinib não é recomendada nestes doentes (ver secção 4.2 do RCM de encorafenib).

Compromisso Renal

Não é recomendado o ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de binimetinib em crianças e adolescentes ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Mektovi é para via oral.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com água. Podem ser tomados com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Binimetinib deve ser administrado em associação com encorafenib. Para informação adicional sobre advertências e precauções associadas ao tratamento com encorafenib, ver a secção 4.4 do RCM de encorafenib.

Teste da mutação BRAF

Antes de tomar binimetinib em associação com encorafenib, os doentes devem ter confirmação da presença da mutação BRAF V600 utilizando um teste validado. A eficácia e segurança do binimetinib em associação com encorafenib apenas foram estabelecidas em doentes com tumores que expressam mutações BRAF V600E e V600K. Binimetinib em associação com encorafenib não deve ser utilizado em doentes com melanoma maligno sem mutação do BRAF.

Binimetinib em associação com encorafenib em doentes que progrediram enquanto recebiam um inibidor BRAF

Existem dados limitados para a utilização da associação de binimetinib e encorafenib em doentes que progrediram tendo recebido previamente um inibidor BRAF administrado para o tratamento do melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600. Estes dados mostram que a eficácia da associação seria menor nestes doentes.

Binimetinib em associação com encorafenib em doentes com metástases no cérebro

Existem dados de eficácia limitados sobre a associação de binimetinib e encorafenib em doentes com melanoma com mutação BRAF V600 que metastizou para o cérebro (ver secção 5.1).

Disfunção ventricular esquerda (DVE)

Pode ocorrer DVE definida como reduções sintomáticas ou assintomáticas na fração de ejeção quando binimetinib é administrado.

Recomenda-se que a FEVE seja avaliada por ecocardiograma ou *multi-gated acquisition* (MUGA) scan antes do início do tratamento com binimetinib, 1 mês após o início e, posteriormente, em intervalos de cerca de 3 meses ou mais frequentemente, conforme clinicamente indicado, durante o tratamento. A ocorrência da diminuição de FEVE pode ser gerida com interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

A segurança de binimetinib em associação com encorafenib ainda não foi estabelecida em doentes com uma FEVE basal inferior a 50% ou abaixo dos LIN instituídos. Consequentemente, nestes doentes, binimetinib deve ser usado com precaução e no caso de disfunção ventricular esquerda sintomática, FEVE de Grau 3-4, ou diminuição absoluta da FEVE em relação aos valores basais \geq 10%, binimetinib deve ser descontinuado e a FEVE deve ser avaliada a cada 2 semanas até à recuperação.

Hemorragia

Podem ocorrer hemorragias, incluindo acontecimentos hemorrágicos graves, quando binimetinib é administrado (ver secção 4.8). O risco de hemorragia pode aumentar com a utilização concomitante de

terapêutica anticoagulante e antiplaquetária. A ocorrência de acontecimentos hemorrágicos de Grau ≥ 3 deve ser gerida com a interrupção da dose, redução ou descontinuação do tratamento (ver Tabela 2 na secção 4.2) e conforme clinicamente indicado.

Toxicidades oculares

Podem ocorrer toxicidades oculares incluindo DEPR e OVR quando binimetinib é administrado. Também foi notificada uveíte, incluindo iridociclite e irite em doentes tratados com binimetinib em associação com encorafenib (ver secção 4.8).

Binimetinib não é recomendado em doentes com história de OVR. A segurança de binimetinib não foi estabelecida em doentes com fatores predisponentes para OVR incluindo glaucoma não controlado, hipertensão ocular, diabetes mellitus não controlada ou antecedentes de síndromes de hiperviscosidade ou hipercoagulabilidade. Consequentemente, binimetinib deve ser usado com precaução nesses doentes.

Os doentes devem ser avaliados em cada visita relativamente a sintomas de novas perturbações da visão ou agravamento das mesmas. Se forem identificados sintomas de novas perturbações da visão ou agravamento das mesmas, incluindo diminuição da visão central, visão turva ou perda de visão, é recomendado um exame oftalmológico imediato.

A ocorrência de DEPR sintomático pode ser gerida com interrupção do tratamento, redução da dose ou descontinuação do tratamento (ver Tabela 1 na secção 4.2).

Binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente com a ocorrência de OVR (ver Tabela 1 na secção 4.2).

Se durante o tratamento o doente desenvolver uveíte, ver a secção 4.2 do RCM de encorafenib para orientações.

Elevação da CK e rabdomiolise

Foram observadas elevações assintomáticas da CK em doentes tratados com binimetinib (ver secção 4.8) e foi notificada rabdomiolise com pouca frequência. Deverá ser prestada especial atenção aos doentes com condições neuromusculares associadas a elevação da CK e rabdomiolise.

Os níveis de creatinina e de CK devem ser monitorizados mensalmente durante os primeiros 6 meses de tratamento e conforme clinicamente indicado. O doente deve ser aconselhado a manter uma ingestão adequada de líquidos durante o tratamento. Dependendo da gravidade dos sintomas, grau de elevação da CK ou da creatinina, poderá ser necessário reduzir ou interromper a dose ou descontinuar de forma permanente binimetinib (ver Tabela 1 na secção 4.2).

Hipertensão

Pode ocorrer hipertensão ou agravamento da hipertensão previamente existente com a utilização de binimetinib. A pressão arterial deverá ser medida no início e monitorizada durante o tratamento, com controlo da hipertensão com tratamento convencional, conforme adequado. No caso de hipertensão grave, é recomendada a interrupção temporária de binimetinib até que a hipertensão esteja controlada (ver Tabela 2 na secção 4.2).

Tromboembolismo venoso (TEV)

Pode ocorrer TEV quando binimetinib é administrado (ver secção 4.8). Binimetinib deve ser usado com precaução em doentes em risco de, ou com antecedentes de TEV.

Se durante o tratamento o doente desenvolver TEV ou embolia pulmonar, estas devem ser geridas com a interrupção ou redução da dose ou descontinuação do tratamento (ver Tabela 1 na secção 4.2).

Pneumonite/Doença pulmonar intersticial

Pode ocorrer pneumonite/DPI com binimetinib. O tratamento com binimetinib deve ser suspenso em doentes com suspeita de pneumonite ou DPI, incluindo doentes que apresentem sintomas pulmonares novos ou progressivos, tais como tosse, dispneia, hipóxia, opacidades reticulares ou infiltrados pulmonares (ver Tabela 1 na secção 4.2). Binimetinib deve ser descontinuado de forma permanente em doentes com diagnóstico de pneumonite ou DPI relacionadas com o tratamento.

Novas neoplasias primárias

Foram observadas novas neoplasias primárias, cutâneas e não cutâneas, em doentes tratados com inibidores BRAF e que podem ocorrer quando binimetinib é administrado em associação com encorafenib (ver secção 4.8).

Neoplasias cutâneas

Foram observadas neoplasias cutâneas, tais como carcinoma cutâneo de células escamosas (CCCE), incluindo queratoacantoma, em doentes tratados com binimetinib, quando usado em associação com encorafenib.

Devem ser realizadas avaliações dermatológicas antes do início do tratamento com binimetinib em associação com encorafenib, a cada 2 meses durante o tratamento e até 6 meses após a descontinuação da associação. As lesões cutâneas suspeitas devem ser tratadas com excisão dermatológica e avaliação dermatopatológica. Os doentes devem ser instruídos a informar de imediato os seus médicos, caso desenvolvam novas lesões cutâneas. Binimetinib e encorafenib devem ser mantidos sem qualquer alteração da dose.

Neoplasias não cutâneas

Com base no seu mecanismo de ação, encorafenib pode promover neoplasias associadas a ativação da RAS através de mutação ou outros mecanismos. Os doentes a receber binimetinib em associação com encorafenib devem ser submetidos a um exame da cabeça e do pescoço, tomografia computadorizada (TAC) do tórax e do abdómen, exames anais e pélvicos (para as mulheres) e hemogramas completos antes do início, durante e no final do tratamento, conforme clinicamente adequado.

Deverá ser considerada a descontinuação permanente de binimetinib e encorafenib em doentes que desenvolvam neoplasias não cutâneas positivas para a mutação RAS. Deverão ser considerados cuidadosamente os riscos e os benefícios antes de administrar binimetinib em associação com encorafenib a doentes com cancro prévio ou concomitante associado a mutação RAS.

Anomalias laboratoriais hepáticas

Podem ocorrer anomalias laboratoriais hepáticas, incluindo elevações da AST e ALT com binimetinib (ver secção 4.8). Os valores laboratoriais hepáticos devem ser monitorizados antes do início do tratamento com binimetinib e encorafenib, pelo menos uma vez por mês durante os primeiros 6 meses de tratamento e, posteriormente, conforme clinicamente indicado. As anomalias laboratoriais hepáticas devem ser controladas com a interrupção ou redução da dose ou descontinuação do tratamento (ver Tabela 1 na secção 4.2).

Compromisso hepático

O metabolismo hepático essencialmente através da glucuronidação é a via de eliminação primária do binimetinib (ver secção 5.2). Uma vez que o encorafenib não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C), a administração do binimetinib não é recomendada nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Intolerância à lactose

Mektovi contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos no binimetinib

Binimetinib é essencialmente metabolizado pela glucuronidação mediada pelo UGT1A1. É pouco provável que a extensão das interações medicamentosas mediadas pelo UGT1A1 seja clinicamente relevante (ver secção 5.2); no entanto, como este aspeto ainda não foi avaliado num estudo clínico formal, os indutores (como rifampicina e fenobarbital) e inibidores do UGT1A1 (como indinavir, atazanavir, sorafenib) devem ser administrados concomitantemente com precaução.

Embora o encorafenib seja um inibidor reversível relativamente potente do UGT1A1, não foram observadas diferenças, em termos clínicos, na exposição ao binimetinib quando este foi administrado concomitantemente com encorafenib (ver secção 5.2).

Os indutores das enzimas CYP1A2 (tais como carbamazepina e rifampicina) e indutores do transporte da gp-P (como hipericão ou fenitoína) podem diminuir a exposição ao binimetinib, o que poderia resultar numa diminuição da eficácia.

Efeitos do binimetinib noutros medicamentos

Binimetinib é um indutor potencial do CYP1A2 e deve ser tomada precaução quando é utilizado com substratos sensíveis (tais como duloxetina ou teofilina).

Binimetinib é um inibidor fraco do OAT3 e deve ser tomada precaução quando é utilizado com substratos sensíveis (como pravastatina ou ciprofloxacina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção feminina

As mulheres com potencial para engravidar têm de usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com binimetinib e, pelo menos, até 1 mês após a administração da última dose.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de binimetinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Binimetinib não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não façam contraceção. Se binimetinib for usado durante a gravidez ou se a doente engravidar enquanto está a tomar binimetinib, a doente deverá ser informada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Não se sabe se o binimetinib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. O risco para o recém-nascido/lactente não pode ser excluído. A decisão sobre descontinuar a amamentação ou descontinuar a terapêutica com Mektovi deverá ser tomada tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de binimetinib na fertilidade em humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de binimetinib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificados casos de perturbações da visão em doentes tratados com binimetinib durante os estudos clínicos. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se tiverem

perturbações da visão ou quaisquer outras reações adversas que possam afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secções 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de binimetinib (45 mg por via oral duas vezes por dia) em associação com encorafenib (450 mg por via oral uma vez por dia) (doravante referidos como Combo 450) foi avaliada em 274 doentes com melanoma irressecável ou metastático com uma mutação BRAF V600, com base em dois estudos de Fase II (CMEK162X2110 e CLG8X18X2109) e um estudo de Fase III (CMEK162B2301, Parte 1) (doravante referidos como a população agrupada Combo 450). Na dose recomendada (n = 274) em doentes com melanoma irressecável ou metastático, as reações adversas mais frequentes ($\geq 25\%$) que ocorreram nos doentes tratados com binimetinib em associação com encorafenib incluíram fadiga, náuseas, diarreia, vômitos, descolamento da retina, dor abdominal, artralgia, aumento da CK sérica e mialgia.

A segurança do encorafenib (300 mg por via oral uma vez por dia) em associação com binimetinib (45 mg por via oral duas vezes por dia) foi avaliada em 257 doentes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (doravante referido como população Combo 300), com base num estudo de Fase III (CMEK162B2301, Parte 2). As reações adversas mais frequentes ($> 25\%$) ocorridas em doentes tratados com encorafenib 300 mg administrado com binimetinib foram fadiga, náuseas e diarreia.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são listadas abaixo de acordo com a classe de sistemas de órgãos MedDRA e a seguinte convecção de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3: Reações adversas que ocorreram em doente a receber binimetinib em associação com encorafenib na dose recomendada (n = 274)

Classe de Sistemas de Órgãos	Reação adversa	Frequência (Qualquer grau)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Carcinoma cutâneo de células escamosas ^a	Frequentes
	Carcinoma de células basais [*]	Frequentes
	Papiloma cutâneo [*]	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Muito frequentes
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade ^b	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Neuropatia periférica [*]	Muito frequentes
	Tonturas [*]	Muito frequentes
	Cefaleias [*]	Muito frequentes
	Disgeusia	Frequentes
	Paralisia facial ^c	Pouco frequentes
Afeções oculares	Compromisso visual [*]	Muito frequentes
	DEPR [*]	Muito frequentes
	Uveíte [*]	Frequentes
Cardiopatas	Disfunção ventricular esquerda ^d	Frequentes

Classe de Sistemas de Órgãos	Reação adversa	Frequência (Qualquer grau)
Vasculopatias	Hemorragia ^c	Muito frequentes
	Hipertensão [*]	Muito frequentes
	Tromboembolismo venoso ^f	Frequentes
Doenças Gastrointestinais	Dor abdominal [*]	Muito frequentes
	Diarreia [*]	Muito frequentes
	Vômitos [*]	Muito frequentes
	Náuseas	Muito frequentes
	Obstipação	Muito frequentes
	Colite ^g	Frequentes
	Pancreatite [*]	Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Hiperqueratose [*]	Muito frequentes
	Erupção cutânea [*]	Muito frequentes
	Pele seca [*]	Muito frequentes
	Prurido [*]	Muito frequentes
	Alopecia [*]	Muito frequentes
	Fotossensibilidade [*]	Frequentes
	Dermatite acneiforme [*]	Frequentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP)	Frequentes
	Eritema [*]	Frequentes
	Paniculite [*]	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia [*]	Muito frequentes
	Afeções musculares/Mialgia ^h	Muito frequentes
	Dor nas costas	Muito frequentes
	Dor nas extremidades	Muito frequentes
	Rabdomiolise	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	Insuficiência renal [*]	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia [*]	Muito frequentes
	Edema periférico ⁱ	Muito frequentes
	Fadiga [*]	Muito frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Creatina fosfoquinase no sangue aumentada	Muito frequentes
	Transaminase aumentada [*]	Muito frequentes
	Gama-glutamyltransferase aumentada [*]	Muito frequentes
	Creatinina no sangue aumentada [*]	Frequentes
	Fosfatase alcalina no sangue aumentada	Frequentes
	Amilase aumentada	Frequentes
	Lipase aumentada	Frequentes

*termos compostos que incluem mais do que um termo preferido

^a inclui queratoacantoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma do lábio de células escamosas e carcinoma cutâneo de células escamosas

^b inclui angioedema, hipersensibilidade medicamentosa, hipersensibilidade, vasculite por hipersensibilidade e urticária

^c inclui perturbação do nervo facial, paralisia facial, paresia facial

^d inclui disfunção do ventrículo esquerdo, diminuição da fração de ejeção, insuficiência cardíaca e fração de ejeção anormal

^e inclui hemorragia em diversos locais, incluindo hemorragia cerebral

^f inclui embolia pulmonar, trombose venosa profunda, embolia, tromboflebite, tromboflebite superficial e trombose

^g inclui colite, colite ulcerosa, enterocolite e proctite

^h inclui mialgia, fraqueza muscular, espasmo muscular, lesão muscular, miopatia, miosite

ⁱ inclui retenção de líquidos, edema periférico, edema localizado

Quando encorafenib foi utilizado numa dose de 300 mg uma vez por dia em associação com binimetinib 45 mg duas vezes por dia (Combo 300) no estudo CMEK162B2301-Parte 2, a categoria de frequência foi inferior em comparação à da população agrupada Combo 450 para as seguintes reações adversas: anemia, neuropatia periférica, hemorragia, hipertensão, prurido (frequente) e colite, aumento da amilase e aumento da lipase (pouco frequente).

Descrição de reações adversas selecionadas

Neoplasias cutâneas

Foi notificado CCCE quando o binimetinib foi usado em associação com encorafenib (ver secção 4.8 do RCM de encorafenib).

Acontecimentos oculares

Na população agrupada Combo 450 mg, foi notificado DEPR em 29,6% (81/274) dos doentes. O DEPR foi de Grau 1 (assintomático) em 21,2% (58/274) dos doentes; Grau 2 em 6,6% (18/274) dos doentes e Grau 3 em 1,8% (5/274) dos doentes. A maioria destes acontecimentos foi notificada como retinopatia, descolamento da retina, líquido subretiniano, edema macular e coriorretinopatia e levou a interrupções da dose ou alterações da dose em 4,7% (13/274) dos doentes. O tempo mediano até ao início do primeiro acontecimento de DEPR (qualquer grau) foi de 1,5 meses (intervalo de 0,03 a 17,5 meses).

Ocorreu compromisso visual, incluindo visão turva e acuidade visual reduzida, em 21,5% (59/274) dos doentes. O compromisso visual foi geralmente reversível.

Também foi notificada uveíte quando binimetinib foi usado em associação com encorafenib (ver secção 4.8 do RCM de encorafenib).

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço Combo 300, foi observada RPED em 12,5% (32/257) dos doentes com 0,4% (1/257) de acontecimentos de Grau 4.

Disfunção ventricular esquerda

Na população agrupada Combo 450, foi notificada DVE em 8,4% (23/274) dos doentes. Ocorreram acontecimentos de Grau 3 em 1,1% (3/274) dos doentes. A DVE levou à descontinuação do tratamento em 0,4% (1/274) dos doentes e à interrupção ou redução da dose em 6,6% (18/274) dos doentes.

O tempo mediano até à primeira ocorrência de DVE (qualquer grau) foi de 4,4 meses (intervalo de 0,03 a 21,3 meses) nos doentes que desenvolveram FEVE inferior a 50%. O valor mediano da FEVE decresceu 5,9% na população agrupada Combo 450 de uma média de 63,9% na linha de base para 58,1%. A DVE foi geralmente reversível após a redução da dose ou a interrupção da dose.

Hemorragia

Foram observados acontecimentos hemorrágicos em 17,9% (49/274) dos doentes na população agrupada Combo 450. A maioria destes acontecimentos foi de Grau 1 ou 2 (14,6%) e 3,3% foram de Grau 3 ou 4. Poucos doentes necessitaram de interrupção ou redução da dose (0,7% ou 2/274). Os acontecimentos hemorrágicos levaram à descontinuação do tratamento em 1,1% (3/274) dos doentes. Os acontecimentos hemorrágicos mais frequentes foram hematúria em 3,3% (9/274) dos doentes, hemorragia retal em 2,9% (8/274) e hematoquezia em 2,9% (8/274) dos doentes. Num doente ocorreu hemorragia da úlcera gástrica fatal, com falência multiorgânica como causa simultânea de morte. Ocorreu hemorragia cerebral em 1,5% (4/274) dos doentes, com resultado fatal em 3 doentes. Todos os acontecimentos ocorreram num cenário de metástases cerebrais novas ou progressivas.

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço Combo 300, foram observados acontecimentos hemorrágicos em 6,6% (17/257) dos doentes, sendo de Grau 3-4 em 1,6% (4/257) dos doentes.

Hipertensão

Foi notificado um novo aumento da pressão arterial ou agravamento da hipertensão previamente existente em 11,7% (32/274) dos doentes tratados com Combo 450. Os acontecimentos de hipertensão notificados foram de Grau 3 em 5,5% (15/274) dos doentes, incluindo crise hipertensiva (0,4%

(1/274)). A hipertensão levou à interrupção ou ajuste da dose em 2,9% dos doentes. As reações adversas de hipertensão necessitaram de terapêutica adicional em 8,0% (22/274) dos doentes.

Tromboembolismo venoso

Nos doentes tratados com Combo 450, ocorreu TEV em 4,7% (13/274) dos doentes, incluindo 2,2% (6/274) dos doentes que desenvolveram embolia pulmonar. Na população agrupada Combo 450, foi notificada TEV de Grau 1 ou 2 em 3,6% (10/274) dos doentes e de Grau 3 ou 4 em 1,1% (3/274) dos doentes. Ocorreu TEV que levou à interrupção ou alteração da dose em 1,1% (3/274) dos doentes e a terapêutica adicional em 4,7% (13/274) dos doentes.

Pancreatite

Foi notificada pancreatite quando binimetinib foi usado em associação com encorafenib (ver secção 4.8 do RCM de encorafenib).

Reações dermatológicas

Podem ocorrer reações dermatológicas quando binimetinib é usado em associação com encorafenib.

Erupção cutânea

Na população agrupada Combo 450 ocorreu erupção cutânea em 19,7% (54/274) dos doentes. A maioria dos acontecimentos foram ligeiros, tendo sido notificados casos de Grau 3 ou 4 em 0,7% (2/274) dos doentes. A erupção cutânea levou à descontinuação do tratamento em 0,4% (1/274) dos doentes e a interrupção ou alteração da dose em 1,1% (3/274) dos doentes.

Dermatite acneiforme

Ocorreu dermatite acneiforme de Grau 1 e 2 em 4,4% (12/274) dos doentes tratados com Combo 450, e nenhum acontecimento levou à descontinuação do tratamento. Foi notificada alteração da dose em 0,7% (2/274) dos doentes.

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

Pode ocorrer SEPP quando binimetinib é usado em associação com encorafenib (ver secção 4.8 do RCM de encorafenib).

Fotossensibilidade

Na população agrupada Combo 450 foi observada fotossensibilidade em 4,0% (11/274) dos doentes. A maioria dos acontecimentos foi de Grau 1-2, com os de Grau 3 notificados em 0,4% (1/274) dos doentes e nenhum evento levou à descontinuação. A interrupção ou alteração da dose foi notificada em 0,4% (1/274) dos doentes.

Paresia facial

Foi notificada paresia facial quando o binimetinib foi usado em associação com encorafenib (ver secção 4.8 do RCM de encorafenib).

Elevação da CK e rabdomiolise

Na população agrupada Combo 450 foi notificada elevação da CK no sangue, essencialmente ligeira e assintomática, em 27,0% (74/274) dos doentes. A incidência das reações adversas de Grau 3 ou 4 foi de 5,8% (16/274). O tempo mediano até ao início do primeiro acontecimento foi de 2,7 meses (intervalo de 0,5 a 17,5 meses).

Foi notificada rabdomiolise em 0,4% (1/274) dos doentes tratados com encorafenib em associação com binimetinib. Neste doente, a rabdomiolise foi observada com elevação da CK concomitante e sintomática de Grau 4.

Disfunção renal

Ocorreu elevação da creatinina no sangue e falência renal quando binimetinib foi usado em associação com encorafenib (ver secção 4.8 do RCM de encorafenib).

Anomalias laboratoriais hepáticas

A incidência de anomalias laboratoriais hepáticas notificadas na população agrupada Combo 450 são listadas em seguida:

- Transaminases aumentadas: 15,7% (43/274) global - Grau 3-4: 5,5% (15/274)
- GGT aumentada: 14,6% (40/274) global - Grau 3-4: 8,4% (23/274)

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço Combo 300, a incidência de anomalias laboratoriais hepáticas foi:

- Transaminases aumentadas: 13,2% (34/257) global - Grau 3-4: 5,4% (14/257)
- GGT aumentada: 14,0% (36/257) global - Grau 3-4: 4,7% (12/257)

Perturbações gastrointestinais

Na população agrupada Combo 450 foi observada diarreia em 38% (104/274) dos doentes, sendo de Grau 3 ou 4 em 3,3% (9/274) dos doentes. A diarreia levou à descontinuação em 0,4% dos doentes e à interrupção ou alteração da dose em 4,4% dos doentes. A obstipação ocorreu em 24,1% (66/274) dos doentes, tendo sido de Grau 1 ou 2. Foi notificada dor abdominal em 27,4% (75/274) dos doentes, sendo de Grau 3 em 2,6% (7/274) dos doentes. Ocorreram náuseas em 41,6% (114/274) dos doentes, sendo de Grau 3 ou 4 em 2,6% (7/274) dos doentes. Ocorreram vômitos em 28,1% (77/274) dos doentes, sendo de Grau 3 ou 4 em 2,2% (6/274) dos doentes.

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço Combo 300, foram observadas náuseas em 27,2% (70/257) dos doentes, sendo de Grau 3 em 1,6% (4/257) dos doentes. Ocorreram vômitos em 15,2% (39/257) dos doentes com Grau 3 notificado em 0,4% (1/257) dos doentes. Ocorreu diarreia em 28,4% (73/257) dos doentes com Grau 3 notificado em 1,6% (4/257) dos doentes.

As perturbações gastrointestinais foram geralmente tratadas com terapêutica convencional.

Anemia

Na população agrupada Combo 450 foi notificada anemia em 19,7% (54/274) dos doentes; 4,7% (13/274) dos doentes apresentaram acontecimentos de Grau 3 ou 4. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a anemia, 1,5% (4/274) necessitaram de interrupção ou alteração da dose.

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço Combo 300, foi observada anemia em 9,7% (25/257) dos doentes com Grau 3-4 notificado em 2,7% (7/257) dos doentes.

Cefaleia

Na população agrupada Combo 450, ocorreu cefaleia em 21,5% (59/274) dos doentes, incluindo Grau 3 em 1,5% (4/274) dos doentes.

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço do Combo 300, foi notificada cefaleia em 12,1% (31/257) dos doentes, sendo de Grau 3 em 0,4% (1/257) dos doentes.

Fadiga

Na população agrupada Combo 450, ocorreu fadiga em 43,8% (120/274) dos doentes, incluindo Grau 3 em 2,9% (8/274) dos doentes.

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço Combo 300, foi observada fadiga em 33,5% (86/257) dos doentes com 1,6% (4/257) dos acontecimentos de Grau 3-4.

Populações Especiais

Idosos

Dos doentes tratados com Combo 450 (n = 274), 194 doentes (70,8%) tinham < 65 anos, 65 doentes (23,7%) tinham 65 -74 anos e 15 (5,5%) tinham > 75. Não foram observadas diferenças em termos de segurança ou eficácia entre os doentes mais idosos (≥ 65) e os mais jovens. A proporção de doentes com acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves foram semelhantes nos doentes com idade < 65 anos e aqueles com idade ≥ 65 anos. Os acontecimentos adversos mais frequentes

notificados com uma maior incidência em doentes com idade ≥ 65 anos em comparação com doentes com idade < 65 anos incluíram diarreia, prurido e elevação da GGT e da fosfatase alcalina no sangue. No pequeno grupo de doentes com idade ≥ 75 anos ($n = 15$), os doentes tinham maior probabilidade de apresentar acontecimentos adversos graves e acontecimentos adversos que levaram à descontinuação do tratamento.

Notificação de suspeita de reações adversas

A notificação de suspeita de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação risco/benefício do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

A dose mais alta avaliada de binimetinib em monoterapia em estudos clínicos foi de 80 mg administrada por via oral duas vezes por dia e foi associada a toxicidades oculares (coriorretinopatia) e cutâneas (dermatite acneiforme).

Não existe tratamento específico para a sobredosagem. No caso de sobredosagem, o doente deve ser tratado com medidas de suporte e monitorização adequada, conforme necessário..

Como o binimetinib se liga extensivamente às proteínas plasmáticas, é provável que a hemodiálise seja ineficaz no tratamento da sobredosagem com binimetinib.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01EE03

Mecanismo de ação

Binimetinib é um inibidor reversível da atividade da quinase e da ativação da quinase 1 (MEK1) e MEK2 reguladas pelo sinal extracelular ativado pelo mitogénio, por mecanismo ATP não competitivo. No sistema de células livre, o binimetinib inibe a MEK1 e a MEK2 numa concentração inibitória máxima de 50% (CI₅₀) em 12-46 nM. As proteínas MEK são reguladores a montante da via quinase relacionada com o sinal extracelular (ERK), que promove a proliferação celular. No melanoma e noutros cancros, esta via é frequentemente ativada por formas mutadas de BRAF que ativam a MEK. Binimetinib inibe a ativação da MEK pelo BRAF e inibe a atividade da quinase MEK. Binimetinib inibe o crescimento das linhas celulares do melanoma com a mutação BRAF V600 e mostra efeitos antitumorais em modelos de animais com melanoma com a mutação BRAF V600.

Associação com encorafenib

Binimetinib e encorafenib (um inibidor BRAF, ver secção 5.1 do RCM de encorafenib) inibem a via MAPK, resultando numa maior atividade anti-tumoral.

Adicionalmente, a associação de encorafenib e binimetinib preveniu o aparecimento de resistência nos xenoenxertos de melanoma humano com mutação BRAF V600E *in vivo*.

Eficácia e segurança clínicas

Melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600

A segurança e eficácia de binimetinib em associação com encorafenib foram avaliadas num estudo de Fase III de 2 partes, aleatorizado (1:1:1) multicêntrico, aberto e controlado com comparador ativo em

doentes com melanoma irressuscável ou metastático com mutação BRAF V600 E ou K (Estudo CMEK162B2301), confirmada com um teste BRAF. Os doentes tinham melanoma primário histologicamente confirmado ou desconhecido tendo sido excluídos os que possuíam melanoma da mucosa ou da úvea. Foi permitido aos doentes terem recebido previamente terapêutica adjuvante e uma linha prévia de imunoterapia para a doença irressuscável localmente avançada ou metastática. O tratamento prévio com inibidores BRAF/ MEK não foi permitido.

Estudo CMEK162B2301, Parte 1

Na parte 1, os doentes no estudo foram aleatorizados para receber binimetinib 45 mg por via oral duas vezes por dia mais encorafenib 450 mg por via oral diariamente (Combo 450, n = 192), encorafenib 300 mg por via oral diariamente (doravante referidos como Enco 300, n = 194), ou vemurafenib 960 mg por via oral duas vezes por dia (doravante referidos como Vem, n = 191). O tratamento foi mantido até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A aleatorização foi estratificada de acordo com o Estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a ou IVM1b, versus IVM1c) e o Índice de Desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0 vs. 1) e imunoterapia prévia para a doença irressuscável ou metastática (sim vs. não).

O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) do Combo 450 em comparação com vemurafenib, avaliada por um comité de revisão independente em ocultação (BIRC). A PFS tal como avaliada pelos investigadores (avaliação do investigador) foi uma análise de suporte. Um parâmetro de avaliação secundário adicional incluiu a PFS do Combo 450 em comparação com Enco 300. Outras comparações de eficácia secundárias entre o Combo 450 e vemurafenib ou Enco 300 incluíram a sobrevivência global (OS), a taxa de resposta objetiva (ORR), a duração da resposta (DoR) e a taxa de controlo da doença (DCR) avaliado pelo BIRC e pelo investigador.

A idade mediana dos doentes foi de 56 anos (intervalo 20 – 89), 58% eram do sexo masculino, 90% caucasianos e 72% dos doentes tinham um índice de desempenho ECOG basal de 0. A maioria dos doentes tinha doença metastática (95%) com estadio IVM1c (64%); 27% dos doentes tinham níveis basais elevados de lactato desidrogenase sérica (LDH) e 45% dos doentes tinham pelo menos 3 órgãos com envolvimento tumoral na linha de base e 3,5% tinham metástases cerebrais. 27 doentes (5%) tinham recebido previamente inibidores do ponto de controlo (anti-PD1/PDL1 ou ipilimumab) (8 doentes no braço Combo 450 (4%); 7 doentes no braço vemurafenib (4%); 12 doentes no braço Enco 300 (6%)), incluindo 22 doentes no contexto metastático (6 doentes no braço Combo 450; 5 doentes no braço de vemurafenib; 11 doentes no braço Enco 300) e 5 doentes no contexto adjuvante (2 doentes no braço Combo 450; 2 doentes no braço de vemurafenib; 1 doente no braço Enco 300).

A duração mediana da exposição foi de 11,7 meses nos doentes tratados com Combo 450, 7,1 meses nos doentes tratados com encorafenib 300 mg e 6,2 meses nos doentes tratados com vemurafenib. A intensidade da dose relativa (RDI) mediana para o Combo 450 foi de 99,6% para binimetinib e 100% para encorafenib; a RDI mediana foi de 86,2% para o Enco 300 e de 94,5% para o vemurafenib.

A parte 1 do estudo CMEK162B2301 demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS nos doentes tratados com Combo 450 em comparação com os doentes tratados com vemurafenib. A Tabela 4 e a Figura 1 resumem a PFS e outros resultados de eficácia com base na revisão central dos dados por um comité de radiologia independente em ocultação.

Os resultados de eficácia com base na avaliação do investigador foram consistentes com a avaliação central independente. As análises de subgrupos não estratificadas demonstraram estimativas pontuais a favor de Combo 450, incluindo LDH basal, índice de desempenho ECOG e estadio AJCC.

Tabela 4: Estudo CMEK162B2301, Parte 1: Sobrevida livre de progressão e resultados de resposta global confirmada (revisão central independente)

	Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Data do <i>cut-off</i>: 19 de maio de 2016			
PFS (análise primária)			
Número de acontecimentos (doença progressiva (DP)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, meses (IC 95%)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (IC 95%) (vs. Vem) Valor p (teste <i>log-rank</i> estratificado) ^b	0,54 (0,41; 0,71) < 0,001		
HR ^a (IC 95%) (vs. Vem) Valor p nominal		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (IC 95%) (vs. Enco 300) Valor p (teste <i>log-rank</i> estratificado) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Respostas globais confirmadas			
Taxa de resposta global, n (%) (IC 95%)	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 (%) (IC 95%)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Duração da resposta			
Mediana, meses (IC 95%)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)
Análise atualizada, data do <i>cut-off</i>: 07 de novembro de 2017			
PFS			
Número de acontecimentos (doença progressiva (DP)) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediana, meses (IC 95%)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (IC 95%) (vs. Vem) Valor p nominal	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
HR ^a (IC 95%) (vs. Vem) Valor p nominal		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	

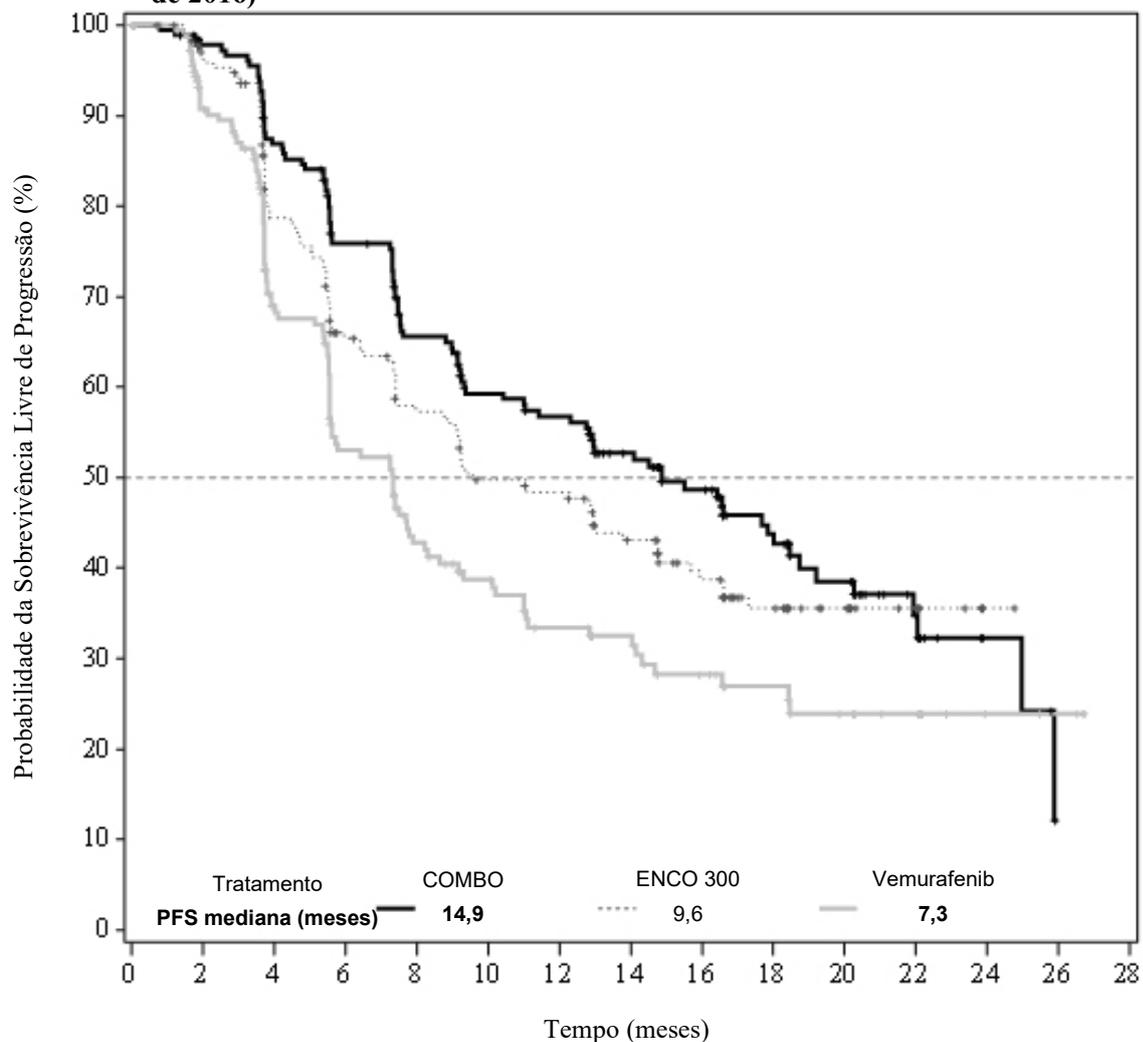
HR ^a (IC 95%) (vs. Enco 300)	0,77 (0,59; 1,00)		
Valor p nominal	0,0498		

IC = Intervalo de confiança; CR = resposta completa; DCR = taxa de controlo da doença (CR+PR+SD+Não CR/Não PD; Não-CR/Não-PD aplica-se apenas a doentes sem lesão alvo que não atingiram a CR ou têm PD); HR = *hazard ratio*; NE = não estimável; PFS = sobrevivência livre de progressão; PR = resposta parcial; SD = doença estável. Vem = vemurafenib.

^a *Hazard ratio* com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

^b Valor p *log-rank* (bilateral)

Figura 1: Estudo CMEK162B2301, Parte 1: Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de progressão por revisão central independente (data de *cut-off* de 19 de maio de 2016)



Doentes em risco

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

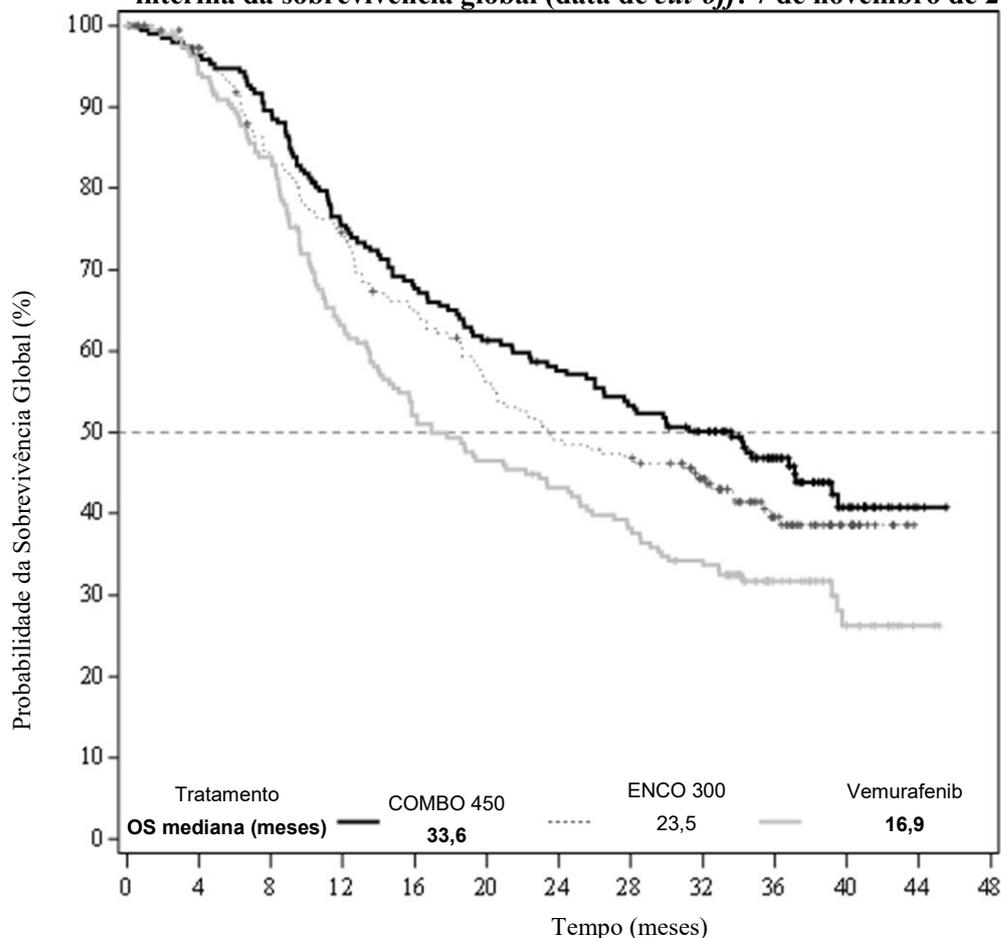
Uma análise interina da OS do Estudo CMEK162B2301 Parte 1 (data de *cut-off*: 07 de novembro de 2017), demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS para o Combo 450 em comparação com o vemurafenib (ver Tabela 5 e Figura 2).

Uma proporção semelhante de doentes em cada braço de tratamento recebeu tratamento subsequente com inibidores do ponto de controlo, principalmente pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab (34,4% no braço Combo 450, 36,1% no braço encorafenib e 39,8% no braço vemurafenib).

Tabela 5: Estudo CMEK162B2301, Parte 1: Resultados da análise interina da sobrevivência global (data de *cut-off*: 7 de novembro de 2017)

	Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
OS			
Número de acontecimentos (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediana, meses (IC 95%)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Sobrevivência aos 12 meses (IC 95%)	75,5% (68,8; 81,0)	74,6% (67,6; 80,3)	63,1% (55,7; 69,6)
Sobrevivência aos 24 meses (IC 95%)	57,6% (50,3; 64,3)	49,1% (41,5; 56,2)	43,2% (35,9 ; 50,2)
HR ^a (IC 95%) (vs. Vem) valor p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	0,61 (0,47; 0,79) < 0,0001		
HR ^a (IC 95%) (vs. Enco 300) valor p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

Figura 2: Estudo CMEK162B2301, Parte 1: Curva de Kaplan-Meier para a análise interina da sobrevivência global (data de cut-off: 7 de novembro de 2017)



Doentes em risco

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

Qualidade de Vida (QoL) (data de cut-off: 19 de maio de 2016)

Foram usados o *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma* (FACT-M), o *European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire* (EORTC QLQ-C30) e o *EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination* (EQ-5D-5L) para analisar os resultados reportados pelos doentes (PRO) de Qualidade de Vida relacionada com a saúde, funcionamento, sintomas do melanoma e reações adversas relacionadas com o tratamento. Verificou-se um atraso significativo na deterioração definitiva de 10% no FACT-M e no EORTC QLQ-C30 nos doentes tratados com Combo 450 em comparação com os outros tratamentos. O tempo mediano até à deterioração definitiva de 10% na pontuação no FACT-M não foi atingido no braço Combo 450 e foi de 22,1 meses (IC 95%: 15,2; NE) no braço vemurafenib com um HR para a diferença de 0,46 (IC 95%: 0,29; 0,72). Uma análise do tempo até à deterioração definitiva de 10% na pontuação EORTC QLQ-C30 mostrou resultados semelhantes.

Os doentes que receberam Combo 450 reportaram não existir alteração ou reportaram uma melhoria ligeira na alteração média em relação à pontuação inicial do índice EQ-5D-5L em todas as visitas, enquanto os doentes que receberam vemurafenib ou encorafenib reportaram reduções em todas as visitas (com diferenças estatisticamente significativas). Uma avaliação da alteração ao longo do tempo na pontuação produziu a mesma tendência para o EORTC QLQ-C30 e em todas as visitas para o FACT-M.

Estudo CMEK162B2301, Parte 2:

A parte 2 do Estudo CMEK162B2301 foi desenvolvida para avaliar a contribuição do binimetinib na associação do encorafenib e binimetinib.

A PFS para o encorafenib 300 mg por via oral uma vez por dia utilizado em associação com binimetinib 45 mg por via oral duas vezes por dia (Combo 300, n = 258) foi comparada com a PFS

para o Enco 300 (n = 280, incluindo 194 doentes da Parte 1 e 86 doentes da Parte 2). A inclusão na Parte 2 foi iniciada após todos os doentes da Parte 1 terem sido aleatorizados.

Os dados preliminares da Parte 2, na data de *cut-off* de 9 de novembro de 2016 demonstraram a contribuição do binimetinib com uma melhoria da estimativa da PFS mediana de 12,9 meses (IC 95%: 10,1; 14,0) para o Combo 300 em comparação com 9,2 meses (IC 95%: 7,4; 11,0) para o Enco 300 (Partes 1 e 2) por revisão central independente (BIRC). Foram observados resultados semelhantes foram observados por avaliação do investigador. A ORR confirmada por BIRC foi de 65,9% (IC 95%: 59,8; 71,7) para o Combo 300 e 50,4% (IC 95%: 44,3; 56,4) para o Enco 300 (Partes 1 e 2). A DOR mediana para respostas confirmadas por BIRC foi de 12,7 meses [IC 95%: 9,3; 15,1] para o Combo 300 e 12,9 meses [IC 95%: 8,9; 15,5] para o Enco 300. A duração mediana do tratamento foi mais longa para o Combo 300 vs. Enco 300, 52,1 semanas vs. 31,5 semanas.

Eletrofisiologia cardíaca

Na análise de segurança dos estudos agrupados de encorafenib 450 mg uma vez por dia em associação com 45 mg de binimetinib duas vezes por dia (Combo 450), a incidência de novo prolongamento do intervalo QTc > 500 ms foi de 0,7% (2/268) no grupo encorafenib 450 mg mais binimetinib e de 2,5% (5/203) no grupo encorafenib em monoterapia. Foi observado prolongamento do intervalo QTc > 60 ms em comparação com os valores pré-tratamento em 4,9% (13/268) dos doentes no grupo encorafenib mais binimetinib e em 3,4% (7/204) no grupo encorafenib em monoterapia (ver secção 5.1 do RCM de encorafenib).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com binimetinib em um ou mais subgrupos da população pediátrica com melanoma (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do binimetinib foi estudada em indivíduos saudáveis e em doentes com tumores sólidos e melanoma cutâneo avançado, irressecável ou metastático. Após a administração repetida de doses duas vezes por dia concomitantemente com o encorafenib, o estado de equilíbrio para binimetinib foi atingido no período de 15 dias, sem acumulação importante. A $C_{max,ss}$ média (CV%) foi de 654 ng/ml (34,7%) e a AUC_{ss} média foi de 2,35 ug.h/ml (28,0%) em associação com o encorafenib, como estimado pelo modelo de PK populacional. A farmacocinética do binimetinib demonstrou ser praticamente dose-linear.

Absorção

Após a administração oral, binimetinib é rapidamente absorvido com um T_{max} mediano de 1,5 horas. Após uma dose única oral de 45 mg [^{14}C] de binimetinib em indivíduos saudáveis pelo menos 50% da dose de binimetinib foi absorvida. A administração de uma dose única de 45 mg de binimetinib com uma refeição rica em gorduras e com elevado teor calórico reduziu a concentração máxima (C_{max}) de binimetinib em 17%, enquanto a área sob a curva de concentração-tempo (AUC) permaneceu inalterada. Um estudo de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis indicou que a extensão da exposição ao binimetinib não foi alterada na presença de um agente que altere o pH gástrico (rabeprazol).

Distribuição

Binimetinib liga-se em 97,2% às proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. Binimetinib é mais distribuído no plasma do que no sangue. Em humanos, a relação sangue-plasma é de 0,718. Após uma dose única oral de 45 mg [^{14}C] de binimetinib em indivíduos saudáveis o volume de distribuição aparente (V_z/F) do binimetinib foi de 374 l.

Biotransformação

Após uma dose única oral de 45 mg [¹⁴C] de binimetinib em indivíduos saudáveis, as vias primárias de biotransformação do binimetinib, observadas em humanos, incluem a glucuronidação, a N-desalquilação, hidrólise do amido e a perda de etanodiol da cadeia lateral. A contribuição máxima da glucuronidação direta para a depuração do binimetinib foi estimada em 61,2%. Após uma dose única oral de 45 mg [¹⁴C] de binimetinib em indivíduos saudáveis, aproximadamente 60% da AUC da radioatividade circulante no plasma foi atribuída ao binimetinib. *In vitro*, o CYP1A2 e o CYP2C19 catalisam a formação do metabolito ativo, o que representa clinicamente menos de 20% da exposição ao binimetinib.

Eliminação

Após uma dose única oral de 45 mg [¹⁴C] de binimetinib em indivíduos saudáveis, uma média de 62,3% da radioatividade foi eliminada nas fezes enquanto 31,4% foi eliminada na urina. Na urina, foi excretada 6,5% da radioatividade sob a forma de binimetinib. A depuração aparente (CL/F) média (CV%) de binimetinib foi de 28,2 l/h (17,5%). A semivida terminal (T_{1/2}) mediana (intervalo) de binimetinib foi de 8,66 h (3,74 a 13,6 h).

Interações medicamentosas

Efeito dos indutores ou inibidores da UGT1A1 no binimetinib

Binimetinib é essencialmente metabolizado pela glucuronidação mediada pela UGT1A1. No entanto, numa subanálise de um estudo clínico, não foi observada uma relação aparente entre a exposição ao binimetinib e o estado de mutação UGT1A1. Adicionalmente, as simulações para investigar o efeito de 400 mg de atazanavir (inibidor da UGT1A1) na exposição a 45 mg de binimetinib estimaram uma C_{max} de binimetinib semelhante na presença ou ausência de atazanavir. Consequentemente, a extensão de interações medicamentosas mediadas pela UGT1A1 é mínima, sendo pouco provável que sejam clinicamente relevantes; no entanto, uma vez que este aspeto não foi avaliado num estudo clínico formal, os inibidores ou indutores da UGT1A1 devem ser administrados com precaução.

Efeito das enzimas CYP no binimetinib

In vitro, o CYP1A2 e o CYP2C19 catalisam a formação do metabolito ativo, AR00426032 (M3) por N-desmetilação oxidativa.

Efeito de binimetinib nos substratos CYP

Binimetinib é um inibidor fraco e reversível do CYP1A2 e do CYP2C9.

Efeito dos transportadores no binimetinib

As experiências *in vitro* indicam que binimetinib é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) e das proteínas resistentes ao cancro da mama (BCRP). É pouco provável que a inibição da gp-P ou das BCRP resulte num aumento clinicamente relevante das concentrações de binimetinib, uma vez que o binimetinib apresenta uma permeabilidade passiva moderada a elevada.

Efeito do binimetinib nos transportadores

Binimetinib é um inibidor fraco do OAT3. Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente significativas causadas pelo binimetinib noutros transportadores.

Binimetinib é metabolizado pelos UGTs e CYP1A2 e é um substrato da gp-P. Os indutores específicos dessas enzimas não foram estudados e podem resultar numa perda de eficácia.

Populações Especiais

Idade, peso corporal

Com base numa análise farmacocinética da população, a idade ou o peso corporal não têm um efeito clinicamente importante na exposição sistémica ao binimetinib.

Género

Com base numa análise farmacocinética da população, a farmacocinética do binimetinib foi semelhante nos homens e nas mulheres.

Raça

Não existem dados suficientes para avaliar as potenciais diferenças na exposição ao binimetinib por raça ou etnia.

Compromisso hepático

Como o binimetinib é essencialmente metabolizado e eliminado pelo fígado, os doentes com compromisso hepático moderado a grave poderão apresentar um aumento da exposição. Os resultados de um estudo clínico específico apenas com binimetinib indicam exposições semelhantes em doentes com compromisso ligeiro (Child-Pugh Classe A) e indivíduos com função hepática normal. Observou-se um aumento de duas vezes na exposição total ao binimetinib (AUC) nos doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B) e grave (Child-Pugh Classe C) (ver secção 4.2). Este aumento passa para três vezes tanto no compromisso hepático moderado como no grave quando se considera a exposição ao binimetinib na forma não ligado (ver secção 4.2).

Síndrome de Gilbert

Binimetinib não foi avaliado em doentes com doença de Gilbert. Sendo a principal via de transformação hepática do binimetinib a glucoronidação, a decisão se o tratamento deve ser efetuado deverá ser tomada pelo médico responsável, tendo em conta a relação benefício-risco para o doente.

Compromisso Renal

Binimetinib sofre uma eliminação renal mínima. Os resultados de um estudo clínico específico mostraram que os doentes com compromisso renal grave ($eGFR \leq 29$ ml/min/1,73 m²), apresentaram um aumento de 29% na exposição (AUC_{inf}), um aumento de 21% na C_{max}, e uma redução de 22% na CL/F em comparação com os indivíduos saudáveis correspondentes. Estas diferenças estavam em linha com a variabilidade observada para estes parâmetros em ambos os grupos deste estudo (25% - 49%) e a variabilidade previamente observada em doentes nos estudos clínicos, sendo pouco provável que estas diferenças sejam clinicamente relevantes.

Os efeitos do compromisso renal na farmacocinética de binimetinib em associação com encorafenib não foram clinicamente avaliados.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração oral repetida de binimetinib em ratos durante um período máximo de 6 meses foi associada a mineralização dos tecidos moles, lesões da mucosa gástrica e alterações patológicas clínicas reversíveis mínimas a ligeiras em 7 até 12,5 vezes as exposições terapêuticas em humanos. Num estudo de irritação gástrica em ratos, foi observado um aumento da incidência de lesões superficiais da mucosa e úlceras hemorrágicas. Em macacos cynomolgus, a administração oral de binimetinib foi associada a intolerância gastrointestinal, a alterações patológicas clínicas moderadas, hiperplasia da medula óssea e observações microscópicas de inflamação gastrointestinal, reversíveis nas doses mais baixas que se encontravam abaixo das exposições terapêuticas em humanos.

O potencial carcinogénico de binimetinib não foi avaliado. Os estudos convencionais de genotoxicidade com binimetinib foram negativos.

Os potenciais efeitos embrionários e fetais de binimetinib foram avaliados em ratos e coelhos. Em ratos, foram observados baixos aumentos do peso corporal gestacional e baixo peso fetal e uma diminuição do número de esternebras fetais ossificadas. Não foram observados efeitos em doses 14 vezes superiores à exposição terapêutica em humanos.

Em coelhos, foram observados casos de mortalidade, sinais de toxicidade física materna, baixo peso corporal gestacional e aborto. O número de pesos corporais fetais e fetos viáveis foi reduzido e o de perda pós-implantação e reabsorção aumentou. Foi observado, nas ninhadas, um aumento da

incidência de defeitos do septo ventricular e alterações do tronco pulmonar do feto com as doses mais elevadas. Não foram observados efeitos em doses 3 vezes superiores à exposição terapêutica em humanos.

Não foram realizados estudos de fertilidade com binimetinib. Em estudos de toxicidade de dose repetida, não foram levantadas quaisquer preocupações em termos de fertilidade nos exames patológicos aos órgãos reprodutivos em ratos e macacos.

Binimetinib tem potencial fototóxico *in vitro*.

Foi mostrado um risco mínimo de fotossensibilização *in vivo* numa dose oral que proporcionou uma exposição 3,8 vezes maior do que a atingida com a dose recomendada em humanos. Estes dados indicam que existe um risco mínimo de fototoxicidade com binimetinib em doses terapêuticas nos doentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina (E460i)
Sílica coloidal anidra (E551)
Croscarmellose sódica (E468)
Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento por película

Álcool polivinílico (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E533b)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PVDC/Alu contendo 12 comprimidos. Cada embalagem contém ou 84 ou 168 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1315/001 84 comprimidos revestidos por película
EU/1/18/1315/002 168 comprimidos revestidos por película

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de setembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Mektovi 15 mg comprimidos revestidos por película
binimetinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de binimetinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Os comprimidos também contêm lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

84 comprimidos revestidos por película
168 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavar
França

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1315/001 84 comprimidos revestidos por película
EU/1/18/1315/002 168 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

mektovi

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com um identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Mektovi 15 mg comprimidos
binimetinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pierre Fabre Médicament

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Mektovi 15 mg comprimidos revestidos por película binimetinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isso irá permitir uma rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros; O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Mektovi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Mektovi
3. Como tomar Mektovi
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Mektovi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Mektovi e para que é utilizado

Mektovi é um medicamento anticancerígeno que contém a substância ativa binimetinib. É usado em adultos em associação com outro medicamento que contém encorafenib para tratar um tipo de cancro da pele chamado melanoma quando este

- Possui uma determinada alteração (mutação) num gene responsável pela produção de uma proteína chamado BRAF, e
- se espalhou para outras partes do corpo ou não pode ser removido por cirurgia.

As mutações no gene BRAF podem produzir proteínas que causam o crescimento do melanoma. Mektovi tem como alvo outra proteína chamada “MEK” que estimula o crescimento das células cancerígenas. Quando Mektovi é usado em associação com encorafenib (que tem como alvo a proteína alterada “BRAF”), a associação abranda ou interrompe o crescimento do seu cancro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Mektovi

Antes de começar o tratamento, o seu médico irá verificar a existência da mutação BRAF.

Como Mektovi deverá ser usado em associação com encorafenib, leia cuidadosamente este folheto e o folheto informativo de encorafenib.

Não tome Mektovi

- se tem alergia ao binimetinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Mektovi, sobre todas as suas condições médicas, particularmente se tiver alguma das seguintes condições:

- problemas de coração
- problemas hemorrágicos ou se estiver a tomar medicamentos que possam causar sangramento
- problemas dos olhos incluindo glaucoma ou aumento da pressão nos seus olhos
- problemas musculares
- tensão arterial elevada
- coágulos sanguíneos
- problemas pulmonares ou respiratórios
- problemas de fígado

Informe o seu médico se alguma vez teve uma obstrução da veia que transporta o sangue para fora do olho (oclusão da veia retiniana), uma vez que Mektovi não é recomendado nesses casos.

Informe o seu médico se tiver tido um tipo de cancro que não o melanoma, uma vez que binimetinib, quando tomado com encorafenib, pode piorar outros tipos de cancro.

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver alguma das seguintes condições enquanto estiver a tomar este medicamento:

- **Problemas de coração:** Mektovi pode fazer o seu coração funcionar menos bem, ou agravar problemas cardíacos existentes. O seu médico irá realizar testes para verificar se o seu coração está a funcionar adequadamente antes e durante o seu tratamento com este medicamento. Fale imediatamente com o seu médico se tiver quaisquer sintomas de problemas cardíacos, tais como sentir tonturas, cansaço, sensação de desmaio, falta de ar, se sentir o seu coração a palpitar, acelerado, a bater irregularmente ou se tiver as pernas inchadas.
- **Problemas hemorrágicos:** Mektovi pode causar problemas hemorrágicos graves. Fale imediatamente com o seu médico se tiver algum sintoma de problemas hemorrágicos, tais como tosse com sangue, coágulos sanguíneos, vômito com sangue ou que se pareça com “borras de café”, fezes vermelhas ou pretas que parecem alcatrão, sangue na urina, dor no estômago (abdominal), sangramento vaginal involuntário. Informe também o seu médico se tiver dor de cabeça, tonturas ou fraqueza.
- **Problemas dos olhos:** Mektovi pode causar problemas dos olhos graves. Fale imediatamente com o seu médico se tiver visão turva, perda de visão ou outras alterações na visão (tais como, pontos coloridos na sua visão), auréola (ver um contorno turvo em redor dos objetos). O seu médico irá examinar os seus olhos para verificar quaisquer problemas com a sua visão enquanto estiver a tomar Mektovi.
- **Problemas musculares:** Mektovi também pode causar destruição dos músculos (rabdomiolise). O seu médico irá realizar análises ao sangue para verificar problemas musculares antes e durante o tratamento. Como precaução, beba muitos líquidos durante o tratamento. Fale com o seu médico imediatamente se sentir dor muscular, câibras, rigidez, espasmo, urina escura.
- **Tensão arterial elevada:** Mektovi pode elevar a tensão arterial. O seu médico ou enfermeiro irão verificar a sua tensão arterial antes e durante o tratamento com Mektovi. Fale com o seu médico imediatamente se tiver dor de cabeça forte, sentir tonturas, sensação de desmaio ou se a sua tensão arterial medida num aparelho de medição de tensão arterial em casa estiver muito mais elevada do que o habitual.
- **Coágulos sanguíneos:** Mektovi pode causar coágulos sanguíneos nos seus braços ou pernas, o que pode levar a morte se um coágulo sanguíneo se deslocar para os seus pulmões. Fale com o seu médico imediatamente se tiver dor no peito, falta de ar súbita, dificuldade em respirar, dor

nas suas pernas com ou sem inchaço, inchaço nos braços e pernas, ou um braço ou perna frio e pálido. Se necessário, o seu médico poderá decidir interromper o seu tratamento ou pará-lo completamente.

- **Problemas pulmonares ou respiratórios:** Este medicamento pode causar problemas pulmonares ou respiratórios, incluindo inflamação dos pulmões (pneumonite ou doença pulmonar intersticial); os sinais e sintomas podem incluir: tosse, falta de ar ou fadiga. Se necessário, o seu médico poderá decidir interromper o seu tratamento ou pará-lo completamente.
- **Alterações da pele:** o Mektovi quando tomado com encorafenib pode causar outros tipos de cancro da pele como o carcinoma cutâneo de células escamosas. O seu médico irá observar a sua pele antes do tratamento, a cada 2 meses durante o tratamento e até 6 meses após parar de tomar estes medicamentos para despistar eventuais novos cancros da pele. Informe imediatamente o seu médico se detetar quaisquer alterações da pele durante e após o tratamento, incluindo: nova verruga, ferida na pele ou um inchaço avermelhado que sangra ou não cicatriza, ou uma alteração no tamanho ou cor de um sinal. Adicionalmente, o seu médico terá que verificar se tem carcinoma das células escamosas na sua cabeça, pescoço, boca e gânglios linfáticos e será submetido a TACs regulares. Trata-se de uma medida de precaução no caso de um carcinoma de células escamosas se desenvolver no interior do seu corpo. Também são recomendados exames genitais (para as mulheres) e exames anais antes do início e no final do tratamento.
- **Problemas de fígado:** Mektovi pode causar análises sanguíneas anormais relacionadas com o seu fígado (aumento dos níveis de enzimas do fígado). O seu médico irá realizar análises ao sangue para verificar o seu fígado antes e durante o tratamento.

Crianças e adolescentes

Mektovi não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Este medicamento não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Mektovi

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem afetar a forma como Mektovi funciona ou fazer com que seja mais provável que tenha efeitos secundários.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar algo desta lista ou quaisquer outros medicamentos:

- alguns medicamentos para tratar infeções bacterianas, tais como rifampicina, ciprofloxacina
- medicamentos tipicamente utilizados para tratar epilepsia, tais como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina
- alguns medicamentos para tratar o VIH, tais como indinavir, atazanavir
- um medicamento para o tratamento do carcinoma chamado sorafenib
- um tratamento à base de plantas para a depressão: hipericão
- medicamento utilizado para tratar a depressão, tal como duloxetina
- medicamento tipicamente utilizado para tratar o colesterol elevado, tal como pravastatina
- um medicamento utilizado para tratar problemas respiratórios, teofilina.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Mektovi não é recomendado durante a gravidez. Pode causar danos permanentes ou defeitos à nascença no feto.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se é uma mulher que pode engravidar, deverá usar métodos contraceptivos fiáveis enquanto estiver a tomar Mektovi, e deverá continuar a usar um método contraceptivo fiável durante pelo menos 1 mês após

ter tomado a última dose. Contacte imediatamente o seu médico se engravidar enquanto estiver a tomar Mektovi.

Amamentação

Mektovi não é recomendado durante a amamentação. Desconhece-se se Mektovi passa para o leite humano. Se estiver a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Mektovi pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Evite conduzir ou utilizar máquinas se tiver quaisquer problemas de visão ou quaisquer outros efeitos secundários que possam afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4), enquanto estiver a tomar Mektovi. Fale com seu médico se não tiver a certeza se pode conduzir.

Mektovi contém lactose.

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Mektovi

Que quantidade tomar

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de Mektovi é de 45 mg (3 comprimidos de 15 mg) tomada duas vezes por dia, com um intervalo de cerca de 12 horas (correspondendo a uma dose diária de 90 mg). Também receberá tratamento com outro medicamento, encorafenib.

Se tiver efeitos secundários graves (tais como problemas de coração, da visão ou da pele), o seu médico poderá reduzir a dose ou parar o tratamento de forma temporária ou permanente.

Como tomar Mektovi

Engula os comprimidos inteiros com água. Mektovi pode ser tomado com alimentos ou entre refeições.

Se estiver enjoado

Se vomitar em qualquer altura após a toma de Mektovi, não tome uma dose adicional. Tome a dose seguinte conforme programado.

Se tomar mais Mektovi do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que deveria, contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Se possível, mostre-lhes este folheto informativo e a embalagem do medicamento.

Caso se tenha esquecido de tomar Mektovi

Se se esquecer de tomar uma dose de Mektovi, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se a dose tiver sido esquecida há mais de 6 horas, não tome essa dose e tome a dose seguinte à hora habitual. Depois continue a tomar os seus comprimidos regularmente, como é habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Mektovi

É importante que tome Mektovi durante o tempo prescrito pelo médico. Não pare de tomar este medicamento sem que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves

Mektovi pode causar efeitos secundários graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos secundários graves, quer seja pela primeira vez ou se se agravarem (ver também secção 2).

Problemas cardíacos: Mektovi pode afetar a forma como o seu coração funciona (diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda); os sinais e sintomas podem incluir:

- sensação de tonturas, cansaço ou desmaios
- falta de ar
- sensação do coração a palpitar, acelerado ou a bater de forma irregular
- pernas inchadas

Tensão arterial elevada: Mektovi pode aumentar a tensão arterial. Informe imediatamente o seu médico se tiver dor de cabeça intensa, sentir tonturas ou sensação de desmaio ou se a sua tensão arterial medida num aparelho de medição de tensão arterial em casa estiver muito mais elevada do que o habitual.

Coágulos sanguíneos: Mektovi pode causar coágulos sanguíneos (tromboembolismo venoso incluindo embolia pulmonar); os sinais e sintomas podem incluir:

- dor no peito
- falta de ar súbita ou dificuldade em respirar
- dor nas pernas com ou sem inchaço
- inchaço nos braços ou nas pernas
- um braço ou perna frio e pálido

Problemas dos olhos: Mektovi pode causar a perda de líquidos sob a retina no olho, o que resulta na separação de diferentes camadas do olho (descolamento do epitélio pigmentado da retina) que pode levar a:

- visão turva, perda de visão ou outras alterações da visão (tais como pontos coloridos na sua visão)
- auréola (ver um contorno turvo em redor dos objetos)
- dor, inchaço ou vermelhidão nos olhos

Problemas musculares: Mektovi pode causar quebra dos músculos (rabdomiólise) que pode causar lesão nos rins e pode ser fatal; os sinais e sintomas podem incluir:

- dores musculares, câibras, rigidez ou espasmos
- urina escura

Problemas hemorrágicos: Mektovi pode causar problemas hemorrágicos graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum sangramento anormal ou sinais de sangramento, incluindo:

- dores de cabeça, tonturas ou fraqueza
- tosse com sangue ou com coágulos de sangue
- vómito contendo sangue ou que parece “borras de café”
- fezes vermelhas ou negras que parecem alcatrão
- sangue na urina
- dor de estômago (abdominal)
- hemorragia vaginal involgar

Outros cancros da pele: Quando Mektovi é tomado com encorafenib, o doente pode desenvolver diferentes tipos de cancro da pele como o carcinoma cutâneo de células escamosas. Normalmente,

estes cânceros da pele (ver também secção 2) são restritos a uma pequena área e podem ser removidos com cirurgia e o tratamento com Mektovi (e encorafenib) pode ser continuado sem interrupção.

Outros efeitos secundários quando Mektovi e encorafenib são tomados em conjunto

Para além dos efeitos secundários graves acima mencionados, as pessoas ao tomar Mektovi e encorafenib em conjunto podem também ter os seguintes efeitos secundários.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- contagem de glóbulos vermelhos reduzida (anemia)
- problema com os nervos que resulta em dor, perda de sensibilidade ou formigueiro nas mãos e nos pés
- dor de cabeça
- tonturas
- hemorragia em vários locais do corpo
- problemas com a sua visão (compromisso visual)
- dor de estômago
- diarreia
- vômitos
- sentir-se enjoado (náuseas)
- prisão de ventre
- comichão
- pele seca
- perda ou enfraquecimento do cabelo (alopecia)
- erupção cutânea (da pele) de vários tipos
- espessamento das camadas externas da pele
- dor nas articulações (artralgia)
- dores musculares, fraqueza ou espasmos
- dor nas costas
- dor nas extremidades
- febre
- inchaço das mãos ou dos pés (edema periférico), inchaço localizado
- fadiga
- resultados anormais nas análises ao sangue para a função do fígado
- resultados anormais nas análises ao sangue com relacionados com a creatina quinase no sangue, indicando danos no coração e músculo

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- alguns tipos de tumores da pele tais como papiloma cutâneo e carcinoma das células basais
- reação alérgica que pode incluir inchaço da face e dificuldade em respirar
- alterações do paladar
- inflamação do olho (uveíte)
- inflamação do cólon (colite)
- vermelhidão, pele gretada
- inflamação da camada gorda por baixo da pele; os sintomas incluem nódulos na pele sensíveis
- erupção cutânea com uma zona lisa descolorada ou altos tipo acne (dermatite acneiforme)
- vermelhidão, pele escamosa ou bolhas nas mãos e nos pés (eritrodisestesia palmoplantar ou síndrome mão-pé)
- insuficiência renal
- resultados anormais nas análises ao rim (elevação da creatinina)
- resultados anormais nas análises ao sangue para a função do fígado (fosfatase alcalina no sangue)
- resultados anormais nas análises ao sangue para a função pancreática (amilase, lipase)
- sensibilidade da pele à luz solar aumentada

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- fraqueza e paralisia dos músculos da face
- inflamação do pâncreas (pancreatite) causando dor abdominal grave

Notificação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Mektovi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Mektovi

- A substância ativa é o binimetinib. Cada comprimido revestido por película contém 15 mg de binimetinib.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, celulose microcristalina (E460i), sílica anidra coloidal (E551), croscarmelose sódica (E468) e estearato de magnésio (E470b). Ver secção 2 “Mektovi contém lactose”.
 - Revestimento por película do comprimido: álcool polivinílico (E1203), macrogol 3350 (E1521), dióxido de titânio (E171), talco (E533b), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro negro (E172).

Qual o aspeto de Mektovi e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Mektovi são comprimidos revestidos por película ovais, biconvexos sem ranhura, amarelos/amarelos escuros gravados com “A” num dos lados e “15” no outro lado.

Mektovi está disponível em embalagens de 84 comprimidos (7 blisters de 12 comprimidos cada) ou 168 comprimidos (14 blisters de 12 comprimidos cada).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

França

Fabricante

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

França

Este folheto informativo foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.