1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mektovi® 15 mg Filmtabletten
Mektovi® 45 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mektovi® 15 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 15 mg Binimetinib.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 133,5 mg Lactose-Monohydrat.

Mektovi® 45 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 45 mg Binimetinib.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 234,9 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Mektovi® 15 mg Filmtabletten

Gelbe bis dunkelgelbe, bikonvexe ovale Filmtabletten ohne Bruchkerbe, etwa 12 mm lang und etwa 5 mm breit. Auf der einen Seite der Tablette ist das Logo „A“ aufgeprägt, auf der anderen Seite „15“.

Mektovi® 45 mg Filmtabletten

Weiße bis cremefarbene, bikonvexe ovale Filmtabletten ohne Bruchkerbe, etwa 15 mm lang und etwa 6 mm breit. Auf einer Seite „45“ aufgeprägt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Melanom

Binimetinib ist in Kombination mit Encorafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation angezeigt.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib sollte von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

Vor der Einnahme von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib müssen Patienten eine Bestätigung der BRAF-V600E-Mutation durch ein CE-gekennzeichnetes *In-vitro*-Diagnostikum (IVD) mit dem entsprechenden Verwendungszweck haben. Wenn das CE-gekennzeichnete IVD nicht verfügbar ist, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurden nur bei Patienten mit Melanomtumoren, die BRAF-V600E- und V600K-Mutationen aufweisen oder bei NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation nachgewiesen. Binimetinib in Kombination mit Encorafenib darf nicht bei Patienten mit malignem Melanom vom BRAF Wildtyp oder NSCLC vom BRAF Wildtyp verwendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Binimetinib beträgt 45 mg (3 Tabletten zu 15 mg oder 1 Tablette zu 45 mg) zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden, entsprechend einer Gesamttagesdosis von 90 mg.

Dosisanpassungen

Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).

Für Patienten, die 45 mg Binimetinib zweimal täglich erhalten, beträgt die empfohlene reduzierte Dosis von Binimetinib 30 mg zweimal täglich. Eine Dosisreduktion unter 30 mg zweimal täglich wird nicht empfohlen. Die Therapie sollte abgebrochen werden, wenn der Patient die Dosis von 30 mg zweimal täglich oral nicht verträgt.

Wenn die zu einer Dosisreduktion führende Nebenwirkung wirksam behandelt wird, kann eine Re-Eskalation auf 45 mg zweimal täglich erwogen werden. Wenn die Dosisreduktion aufgrund einer linksventrikulären Dysfunktion (LVD) oder irgendeiner Grad 4 Toxizität erfolgt ist, wird eine Re-Eskalation der Dosis auf 45 mg zweimal täglich nicht empfohlen.

Empfehlungen zu Dosisanpassungen im Falle von Nebenwirkungen sind nachstehend und in den Tabellen 1 und 2 angegeben.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten unter Binimetinib in Kombination mit Encorafenib sollte die Dosis beider Arzneimittel gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für Encorafenib erforderlich sind (Nebenwirkungen, die in erster Linie in Zusammenhang mit Encorafenib stehen): palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES), Uveitis einschließlich Iritis und Iridozyklitis und QTc-Verlängerung.

Wenn eine dieser Toxizitäten auftritt, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib für Anweisungen zur Dosisanpassung von Encorafenib.

Wenn die Behandlung mit Binimetinib vorübergehend unterbrochen wird, sollte Encorafenib während dieser Zeit auf 300 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Tabelle 1 und 2), da Encorafenib als Einzelwirkstoff in der Dosis von 450 mg nicht gut verträglich ist. Wenn Binimetinib dauerhaft abgesetzt wird, sollte die Behandlung mit Encorafenib ebenfalls abgesetzt werden.

Wenn die Behandlung mit Encorafenib vorübergehend unterbrochen wird (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib), sollte auch die Behandlung mit Binimetinib unterbrochen werden. Wenn Encorafenib dauerhaft abgesetzt wird, sollte auch Binimetinib abgesetzt werden.
Informationen zur Dosierung und zu empfohlenen Dosisanpassungen für Encorafenib siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib.

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 3

Dauer der Behandlung
Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Vergessene Dosen
Falls eine Binimetinib-Dosis vergessen wurde, sollte diese nicht nachträglich eingenommen werden, wenn die Dauer bis zur nächsten Dosis weniger als 6 Stunden beträgt.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen für Binimetinib (bei Anwendung in Kombination mit Encorafenib) bei ausgewählten Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung[a]	Binimetinib
Hautreaktionen	
• Grad 2	Die Behandlung mit Binimetinib sollte fortgesetzt werden. Wenn sich der Hautausschlag innerhalb von 2 Wochen unter Behandlung verschlechtert bzw. nicht verbessert, sollte die Behandlung mit Binimetinib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben Dosis (bei erstmaligem Auftreten) oder mit reduzierter Dosis (bei erneutem Auftreten von Grad 2) wieder aufgenommen werden.
• Grad 3	Die Behandlung mit Binimetinib sollte ausgesetzt werden bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 und danach mit derselben Dosis (bei erstmaligem Auftreten) oder mit reduzierter Dosis (bei erneutem Auftreten von Grad 3) wieder aufgenommen werden.
• Grad 4	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 2

Fortsetzung der Tabelle

Schweregrad der Nebenwirkung[a]	**Binimetinib**
Okuläre Nebenwirkungen	
• Symptomatische Ablösung des retinalen Pigmentepithels (RPED) (Grad 2 oder 3)	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 2 Wochen ausgesetzt und die ophthalmologische Kontrolle wiederholt werden einschließlich Prüfung der Sehschärfe. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 sollte die Behandlung mit Binimetinib mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden. • Nach Abklingen auf Grad 2 sollte die Behandlung mit Binimetinib mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung auf Grad 2 eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
• Symptomatische RPED (Grad 4) assoziiert mit verminderter Sehschärfe (Grad 4)	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
• Netzhautvenenverschluss (RVO)	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
Kardiale Nebenwirkungen	
• Grad 2 linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) Verringerung oder asymptomatische, absolute Verringerung der LVEF um mehr als 10 % im Vergleich zum Ausgangswert auf Werte unterhalb der unteren Grenze des Normbereichs (LLN)	Die LVEF sollte alle 2 Wochen beurteilt werden. • Falls asymptomatisch: Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen ausgesetzt werden. Die Behandlung mit Binimetinib sollte mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden, wenn alle folgenden Kriterien innerhalb von 4 Wochen erfüllt sind: ○ LVEF ≥ LLN, ○ Absolute Verringerung im Vergleich zum Ausgangswert beträgt 10 % oder weniger. • Wenn sich die LVEF nicht innerhalb von 4 Wochen normalisiert, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
• Grad 3 oder 4 LVEF Verringerung oder symptomatische linksventrikuläre Dysfunktion (LVD)	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden. Die LVEF sollte alle 2 Wochen bis zur Normalisierung beurteilt werden.
Rhabdomyolyse/Anstieg der Kreatinkinase (CK)	
• Grad 3 (CK > 5 – 10 × Obergrenze des Normbereichs (ULN)), asymptomatisch	Die Binimetinib-Dosis sollte beibehalten werden und es sollte sichergestellt werden, dass der Patient ausreichend hydriert ist.
• Grad 4 (CK > 10 × ULN), asymptomatisch	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt werden. Es sollte sichergestellt werden, dass der Patient ausreichend hydriert ist.
• Grad 3 oder 4 (CK > 5 × ULN) mit Muskelsymptomen oder Nierenfunktionsstörung	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt werden. • Bei Normalisierung innerhalb von 4 Wochen sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden oder • Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
Venöse Thromboembolie (VTE)	
• Unkomplizierte tiefe Beinvenenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (LE) ≤ Grad 3	Die Behandlung mit Binimetinib sollte ausgesetzt werden. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
• LE Grad 4	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
Abnormale Leberwerte	
• Grad 2 (Aspartat-Amino-Transferase (AST) oder Alanin-Amino-Transferase (ALT) > 3 × – ≤ 5 × ULN)	Die Binimetinib-Dosis sollte beibehalten werden. Wenn innerhalb von 2 Wochen keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Binimetinib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte pausiert und danach mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.
• Erstes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT > 5 × ULN und Bilirubin im Blut > 2 × ULN)	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen ausgesetzt werden. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
• Erstes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT > 20 ULN)	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. Ausgangswerte sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden. Oder Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
• Erneutes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT > 5 × ULN und Bilirubin im Blut > 2 × ULN)	Es sollte in Erwägung gezogen werden, Binimetinib dauerhaft abzusetzen.
• Erneutes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT > 20 ULN)	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Schweregrad der Nebenwirkung[a]	Binimetinib
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis	
• Grad 2	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn kein Abklingen innerhalb von 4 Wochen erfolgt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
• Grad 3 oder Grad 4	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

[a] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), Version 4.03

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für Binimetinib (bei Anwendung in Kombination mit Encorafenib) bei sonstigen Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung	Binimetinib
• Erneut auftretende oder nicht akzeptable Nebenwirkungen Grad 2 • Erstes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.
• Erstes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 4	Die Behandlung mit Binimetinib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden. • Nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit Binimetinib mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden. Oder Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.
• Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3	Es sollte in Erwägung gezogen werden, Binimetinib dauerhaft abzusetzen.
• Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 4	Binimetinib sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Erbrechen
Falls es nach der Einnahme von Binimetinib zum Erbrechen kommt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen und die nächste Dosis wie geplant einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten ab 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen
Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Da Encorafenib bei Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden sollte, wird die Gabe von Binimetinib bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib).

Nierenfunktionsstörungen
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Binimetinib bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Mektovi® ist zum Einnehmen.
Die Tabletten müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Binimetinib kann unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Für Patienten, die die Tabletten nicht schlucken können, können Mektovi® 15 mg Tabletten in einem kleinen Glas (ca. 10 ml) Wasser, Orangensaft oder Apfelsaft aufgelöst und sofort eingenommen werden. Das Glas sollte mit etwa 10 ml Wasser, Orangensaft oder Apfelsaft nachgespült und der Inhalt sofort getrunken werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Binimetinib wird in Kombination mit Encorafenib gegeben. Für zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Encorafenib-Behandlung, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Encorafenib.

Binimetinib in Kombination mit Encorafenib bei Patienten mit Progress unter einem BRAF-Inhibitor

Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung der Kombination von Binimetinib und Encorafenib bei Patienten, deren Tumorerkrankung unter einem zuvor verabreichten BRAF-Inhibitor zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation fortgeschritten ist, vor. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist.

Binimetinib in Kombination mit Encorafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Es liegen nur eingeschränkte Wirksamkeitsdaten vor zur Kombination von Binimetinib und Encorafenib bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom oder BRAF-V600E-mutiertem NSCLC mit Hirnmetastasen (siehe Abschnitt 5.1).

Linksventrikuläre Dysfunktion (LVD)

Bei Anwendung von Binimetinib kann eine LVD, definiert als symptomatische oder asymptomatische Verminderung der Auswurffraktion, auftreten.
Es wird empfohlen, die LVEF mittels Echokardiogramm oder MUGA (Multigated Acquisition)-Scan vor Therapiebeginn mit Binimetinib, einen Monat nach Behandlungsbeginn und während der Behandlung ca. alle 3 Monate oder bei klinischer Indikation häufiger zu bestimmen. Im Falle des Auftretens eines Abfalls der LVEF sollte die Behandlung unterbrochen werden, eine Dosisreduktion erfolgen oder die Behandlung abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Sicherheit von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib bei Patienten mit einer Ausgangs-LVEF unter 50 % oder unterhalb des Normbereichs (LLN) der jeweiligen Einrichtung wurde nicht nachgewiesen. Daher sollte Binimetinib bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten einer symptomatischen linksventrikulären Dysfunktion, einer LVEF Grad 3 bis 4 oder einem absoluten Abfall der LVEF vom Ausgangswert um ≥ 10 % sollte Binimetinib

abgesetzt und die LVEF alle 2 Wochen bis zur Erholung auf den Ausgangswert untersucht werden.

Blutungen

Bei Anwendung von Binimetinib können Blutungen, inklusive größerer Blutungsereignisse, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzien und Thrombozyten-Aggregationshemmern kann das Blutungsrisiko ansteigen. Blutungsereignisse Grad ≥ 3 sollten mittels Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2) und nach klinischer Indikationsstellung behandelt werden.

Okuläre Nebenwirkungen

Bei Anwendung von Binimetinib können okuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich RPED und RVO. Bei Patienten, die Binimetinib in Kombination mit Encorafenib erhielten, traten Fälle von Uveitis, einschließlich Iridozyklitis und Iritis, auf (siehe Abschnitt 4.8).

Die Anwendung von Binimetinib bei Patienten mit einer RVO in der Anamnese wird nicht empfohlen. Die Sicherheit von Binimetinib bei Patienten mit Risikofaktoren für eine RVO (unkontrolliertes Glaukom, erhöhter Augeninnendruck, unkontrollierter Diabetes mellitus oder Hyperviskositäts- bzw. Hyperkoagulabilitäts-Syndrom in der Anamnese) ist nicht erwiesen. Daher sollte Binimetinib bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Die Patienten sollten bei jeder Visite auf die Symptome neu aufgetretener oder sich verschlimmernder Sehstörungen untersucht werden. Falls Symptome einer neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden Sehstörung, einschließlich Einschränkung des zentralen Gesichtsfelds, verschwommenem Sehen oder Sehverlust, festgestellt werden, wird eine sofortige ophthalmologische Untersuchung empfohlen.
Wenn eine symptomatische RPED auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, eine Dosisreduktion erfolgen oder die Behandlung abgebrochen werden (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).
Bei Auftreten einer RVO sollte Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Wenn während der Behandlung eine Uveitis auftritt, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Encorafenib.

CK-Anstieg und Rhabdomyolyse

Bei Patienten, die Binimetinib erhielten, wurde ein asymptomatischer CK-Anstieg beobachtet (siehe Abschnitt 4.8); Rhabdomyolyse wurde gelegentlich als Nebenwirkung gemeldet. Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen in Assoziation mit CK-Anstieg und Rhabdomyolyse erfordern besondere Aufmerksamkeit.

Die CK- und Kreatininwerte sollten während der ersten 6 Monate der Behandlung monatlich sowie entsprechend der klinischen Indikation überwacht werden. Patienten müssen während der Behandlung ausreichend Flüssigkeit trinken. Abhängig vom Schweregrad der Symptome und dem Grad des CK- bzw. Kreatinin-Anstiegs kann eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder das dauerhafte Absetzen der Binimetinib-Behandlung erforderlich sein (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Hypertonie

Bei der Anwendung von Binimetinib kann eine Hypertonie oder die Verschlimmerung einer vorbestehenden Hypertonie auftreten. Der Blutdruck sollte zu Beginn der Behandlung gemessen, im Behandlungsverlauf überwacht und bei Bedarf mit einer antihypertensiven Standardtherapie kontrolliert werden. Im Fall einer schweren Hypertonie wird eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Binimetinib empfohlen, bis die Hypertonie unter Kontrolle gebracht wurde (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).

Venöse Thromboembolien (VTE)

Bei der Anwendung von Binimetinib kann eine VTE auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit vorangehender VTE oder einem entsprechenden Risiko sollte Binimetinib mit Vorsicht angewendet werden.
Entwickelt der Patient während der Behandlung eine VTE oder Lungenembolie, ist diese durch Behandlungsunterbrechung, Dosisreduktion oder Absetzen der Behandlung zu behandeln (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Pneumonitis/Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Bei der Behandlung mit Binimetinib kann eine Pneumonitis/ILD auftreten. Von einer Behandlung mit Binimetinib sollte bei Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis oder ILD, einschließlich Patienten mit neu auftretenden oder fortschreitenden Lungensymptomen oder Befunden wie Husten, Dyspnoe, Hypoxie, retikulären Verdichtungen oder Lungeninfiltraten, abgesehen werden (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einer behandlungsbedingten Pneumonitis oder ILD sollte die Behandlung mit Binimetinib dauerhaft abgesetzt werden.

Neue primäre maligne Erkrankungen

Bei mit BRAF-Inhibitoren behandelten Patienten wurden neue primäre kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen beschrieben; diese können bei Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Kutane maligne Erkrankungen

Bei Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurde das Auftreten kutaner maligner Erkrankungen wie Plattenepithelkarzinom der Haut (cuSCC) einschließlich Keratoakanthom beobachtet.
Dermatologische Beurteilungen sollten vor Einleitung der Behandlung mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Kombination erfolgen. Verdächtige Hautläsionen sollten mittels dermatologischer Exzision inkl. dermatopathologischer Beurteilung behandelt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt umgehend über die Entwicklung neuer Hautläsionen zu informieren.
Die Behandlung mit Binimetinib und Encorafenib sollte ohne Dosisanpassung fortgesetzt werden.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Encorafenib maligne Erkrankungen fördern, die mit der RAS-Aktivierung durch Mutation oder andere Mechanismen assoziiert sind. Bei Patienten, die Binimetinib in Kombination mit Encorafenib erhalten, sollten vor Einleitung, während und am Ende der Behandlung entsprechend der klinischen Indikation Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereichs, CT- (computertomographische) Aufnahmen von Thorax/Abdomen, Untersuchungen des Anal- und (bei Frauen) des Beckenbereichs sowie vollständige Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden.
Bei Patienten, die nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation entwickeln, sollte das dauerhafte Absetzen von Binimetinib und Encorafenib erwogen werden. Bei Patienten mit früherer oder bestehender Krebserkrankung mit RAS-Mutation sollten Nutzen und Risiken vor der Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib sorgfältig abgewogen werden.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Das Auftreten eines TLS, das tödlich verlaufen kann, wurde mit der Anwendung von Binimetinib in Verbindung mit Encorafenib in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Risikofaktoren für TLS gehören eine hohe Tumorlast, vorbestehende chronische Niereninsuffizienz, Oligurie, Dehydratation, Hypotonie und saurer Urin. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und je nach klinischer Indikation umgehend behandelt werden, und eine prophylaktische Flüssigkeitszufuhr sollte in Betracht gezogen werden.

Abnormale Leberwerte

Unter der Anwendung von Binimetinib können abnormale Leberwerte, darunter Erhöhungen von AST und ALT, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberwerte sollten vor Einleitung der Therapie mit Binimetinib und Encorafenib, während den ersten 6 Behandlungsmonaten mindestens monatlich und danach entsprechend der klinischen Indikation kontrolliert werden. Sollten sich abnormale Leberwerte zeigen, sollte eine Dosisunterbrechung, -reduktion oder das Absetzen der Behandlung erfolgen (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Binimetinib wird primär über die Leber mittels Glukuronidierung metabolisiert und eliminiert (siehe Abschnitt 5.2). Da Encorafenib bei Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden sollte, wird die Anwendung von Binimetinib bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Lactoseintoleranz

Mektovi® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einem vollständigen Lactasemangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Binimetinib

Binimetinib wird vorwiegend durch UGT1A1-vermittelte Glukuronidierung metabolisiert. Das Ausmaß von UGT1A1-vermittelten Wechselwirkungen mit Arzneimitteln ist wahrscheinlich klinisch nicht relevant (siehe Abschnitt 5.2); da dies jedoch nicht in einer formellen klinischen Studie untersucht wurde, sollten UGT1A1-Induktoren (z. B. Rifampicin und Phenobarbital) und -Inhibitoren (z. B. Indinavir, Atazanavir, Sorafenib) mit Vorsicht angewendet werden.

Obgleich Encorafenib ein relativ starker, reversibler Inhibitor von UGT1A1 ist, wurden bei Anwendung von Binimetinib und Encorafenib klinisch keine Unterschiede in der Binimetinib-Exposition festgestellt (siehe Abschnitt 5.2).

Induktoren von CYP1A2-Enzymen (z. B. Carbamazepin und Rifampicin) und Induktoren des Pgp-Transportsystems (z. B. Johanniskraut oder Phenytoin) können die Binimetinib-Exposition verringern, was zu einer Abnahme der Wirksamkeit führen kann.

Auswirkungen von Binimetinib auf andere Arzneimittel

Binimetinib ist ein potenzieller Induktor von CYP1A2; daher ist Vorsicht geboten, wenn es mit empfindlichen Substraten (z. B. Duloxetin oder Theophyllin) verwendet wird.

Binimetinib ist ein schwacher Inhibitor von OAT3; daher ist Vorsicht geboten, wenn es mit empfindlichen Substraten (z. B. Pravastatin oder Ciprofloxacin) verwendet wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Verhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Binimetinib und für mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Binimetinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Binimetinib wird während der Schwangerschaft sowie bei gebärfähigen Frauen, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen. Wenn Binimetinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während der Behandlung mit Binimetinib schwanger wird, muss sie über die potentiellen Risiken für das ungeborene Kind aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Binimetinib oder seine Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob das Stillen beendet oder die Mektovi®-Therapie abgesetzt wird. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter in Betracht zu ziehen.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Binimetinib auf die Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Binimetinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien sind bei Patienten unter Binimetinib Sehstörungen aufgetreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, keine Fahrzeuge zu lenken oder Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen auftreten, die ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Binimetinib (45 mg oral zweimal täglich) in Kombination mit Encorafenib (450 mg oral einmal täglich) wurde in der integrierten Sicherheitspopulation (ISP) von 372 Patienten untersucht, darunter Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation und fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation (im Weiteren als Combo-450-ISP bezeichnet). Im Rahmen des Combo-450-ISP erhielten 274 Patienten die Kombination zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation (in zwei Phase-II-Studien (CMEK162X2110 und CLGX818X2109) und einer Phase-III-Studie (CMEK162B2301, Teil 1)), und 98 Patienten erhielten die Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation (in einer Phase-II-Studie [ARRAY-818-202]) (siehe Abschnitt 5.1).
Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 25 %), die bei Patienten auftraten, die mit Binimetinib in Kombination mit Encorafenib behandelt wurden, waren Fatigue, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Myopathie/Muskelerkrankungen und Arthralgie.

Die Sicherheit von Encorafenib (300 mg oral einmal täglich) in Kombination mit Binimetinib (45 mg oral zweimal täglich) wurde bei 257 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation (im Weiteren als Combo-300-Population bezeichnet) auf Grundlage der Phase-III-Studie (CMEK162B2301, Teil 2) untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 25 %) bei Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Binimetinib behandelt wurden, waren Fatigue, Übelkeit und Diarrhoe.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet und gemäß den folgenden Definitionen nach der Häufigkeit geordnet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (die Häufigkeit ist auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten, die Binimetinib in Kombination mit Encorafenib in der empfohlenen Dosis erhielten (n = 372)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit (alle Grade)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Plattenepithelkarzinom der Haut[a]	Häufig
	Papillom der Haut*	Häufig
	Basalzellkarzinom*	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit[b]	Häufig
Stoffwechsel -und Ernährungsstörungen	Tumorlyse-Syndrom	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Periphere Neuropathie*	Sehr häufig
	Schwindelgefühl*	Sehr häufig
	Kopfschmerzen*	Sehr häufig
	Geschmackstörung	Häufig
	Gesichtslähmung[c]	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Sehstörung*	Sehr häufig
	RPED*	Sehr häufig
	Uveitis*	Häufig
Herzerkrankungen	Linksventrikuläre Dysfunktion[d]	Häufig
Gefäßerkrankungen	Blutungen[e]	Sehr häufig
	Hypertonie*	Sehr häufig
	Venöse Thromboembolie[f]	Häufig

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit (alle Grade)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Abdominalschmerzen*	Sehr häufig
	Diarrhoe*	Sehr häufig
	Erbrechen*	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Obstipation	Sehr häufig
	Kolitis[g]	Häufig
	Pankreatitis*	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hyperkeratose*	Sehr häufig
	Hautausschlag*	Sehr häufig
	Trockene Haut*	Sehr häufig
	Pruritus*	Sehr häufig
	Alopezie*	Sehr häufig
	Photosensitivität*	Häufig
	Akneiforme Dermatitis*	Häufig
	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (PPES)	Häufig
	Erythem*	Häufig
	Pannikulitis*	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie*	Sehr häufig
	Myopathie/Muskelerkrankungen[h]	Sehr häufig
	Rückenschmerzen*	Sehr häufig
	Schmerzen in den Extremitäten	Sehr häufig
	Rhabdomyolyse	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenversagen*	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie*	Sehr häufig
	Peripheres Ödem[i]	Sehr häufig
	Fatigue*	Sehr häufig
Untersuchungen	Anstieg der Kreatinkinase im Blut	Sehr häufig
	Anstieg der Transaminasen*	Sehr häufig
	Anstieg der Gamma-Glutamyl-Transferase*	Sehr häufig
	Anstieg des Kreatinins im Blut*	Häufig
	Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Häufig
	Anstieg der Amylase	Häufig
	Anstieg der Lipase	Häufig

* zusammengesetzte Begriffe, die mehr als einen bevorzugten Begriff (preferred term) enthielten

[a] beinhaltet: Keratoakanthom, Plattenepithelkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut

[b] einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Angioödem, Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln, Überempfindlichkeit, Überempfindlichkeits-bedingte Vaskulitis und Urtikaria.

[c] beinhaltet: Erkrankung des Fazialisnerven, Gesichtslähmung, Lähmung des Fazialisnerven, Bell-Lähmung

[d] beinhaltet: linksventrikuläre Dysfunktion, Verminderung der Auswurffraktion, Herzinsuffizienz und abnormale Auswurffraktion

[e] beinhaltet: Blutungen an verschiedenen Stellen einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf Hirnblutung, intrakranielle Blutung, vaginale Blutung, starke Menstruationsblutung, intermenstruelle Blutung, Hämatochezie, Hämoptyse, Hämothorax, gastrointestinale Blutungen und Hämaturie

[f] einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Embolie, Thrombophlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis, Thrombose, Phlebitis, Vena-cava-superior-Syndrom, Mesenterialvenenthrombose und Vena-cava-Thrombose

[g] beinhaltet: Kolitis, ulzerierende Kolitis, Enterokolitis und Proktitis

[h] beinhaltet: Myalgie, Muskelschwäche, Muskelkrampf, Muskelverletzung, Myopathie, Myositis

[i] einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf: Flüssigkeitsretention, peripheres Ödem, lokalisiertes Ödem, generalisierte Ödeme und Schwellungen

Bei Verwendung einer Encorafenib-Dosis von 300 mg einmal täglich in Kombination mit Binimetinib 45 mg zweimal täglich (Combo-300) in der Studie CMEK162B2301-Teil 2, war die Häufigkeitskategorie für die folgenden Nebenwirkungen im Vergleich zur gepoolten Combo-450-Population niedriger: Anämie, periphere Neuropathie, Blutungen, Hypertonie, Pruritus (häufig); und Kolitis, Anstieg der Amylase und Anstieg der Lipase (gelegentlich).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kutane maligne Erkrankungen

Bei Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurden Fälle von cuSCC berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Encorafenib).

Okuläre Nebenwirkungen

In der Combo-450-ISP trat bei 22,3 % (83/372) der Patienten eine RPED auf. Die RPED wurde bei 15,6 % (58/372) der Patienten mit Grad 1 (asymptomatisch), bei 5,1 % (19/372) mit Grad 2 und bei 1,6 % (6/372) mit Grad 3 angegeben. Die meisten Ereignisse wurden als Retinopathie, Netzhautablösung, subretinale Flüssigkeit, Makulaödem und zentrale seröse Chorioretinopathie beschrieben und führten bei 3,8 % (14/372) der Patienten zu einer Unterbrechung der Behandlung oder zu Dosisanpassungen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten RPED-Ereignisses (alle Grade) betrug 1,4 Monate (Spanne: 0,0 bis 17,5 Monate). Sehstörungen, einschließlich verschwommenem Sehen und verminderter Sehschärfe, trat bei 23,1 % (86/372) der Patienten auf. Sehstörungen waren im Allgemeinen reversibel.

Bei der Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurden auch Fälle von Uveitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Encorafenib).

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurde eine RPED bei 12,5 % (32/257) der Patienten beobachtet, 0,4 % (1/257) dieser Ereignisse waren Grad 4.

Linksventrikuläre Dysfunktion

In der Combo-450-ISP trat bei 9,4 % (35/372) der Patienten eine LVD auf. Grad 3-Ereignisse traten bei 1,3 % (5/372) der Patienten auf. LVD führte bei 0,8 % (3/372) der Patienten zum Absetzen der Behandlung und bei 6,2 % (23/372) zu einer Unterbrechung der Behandlung oder einer Dosisreduktion.
Bei Patienten, die eine Reduktion der LVEF auf unter 50 % zeigten, betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer LVD (alle Grade) 5,2 Monate (Spanne: 0,0 bis 25,7 Monate). Der mittlere LVEF-Wert sank in der Combo-450-ISP um 5,3 % von durchschnittlich 63,3 % zu Beginn auf 58,0 %. Generell war die LVD nach einer Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung reversibel.

Blutungen

In der Combo-450-ISP wurden bei 16,7 % (62/372) der Patienten Blutungsereignisse beobachtet. Die meisten Ereignisse waren Grad 1 oder 2: 13,2 % (49/372) und 3,5 % (13/372) waren ≥ Grad 3. Bei wenigen Patienten (2,4 % oder 9/372) war eine Unterbrechung der Behandlung bzw. eine Dosisreduktion erforderlich. Bei 0,8 % (3/372) der Patienten führten Blutungsereignisse zum Absetzen der Behandlung. Die häufigsten Blutungsereignisse waren Hämaturie bei 2,7 % (10/372) der Patienten, Hämatochezie bei 2,7 % (10/372) und Rektalblutung bei

2,2 % (8/372). Zu einer letalen Blutung aus einem Magengeschwür mit Multiorganversagen als begleitender Todesursache kam es bei einem Patienten. Zu einer Hirnblutung/interkraniellen Blutung kam es bei 1,6 % (6/372) der Patienten, mit letalem Ausgang bei 4 Patienten.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurden Blutungsereignisse bei 6,6 % (17/257) der Patienten beobachtet, 1,6 % (4/257) der Patienten zeigten Grad 3 – 4 Ereignisse.

Hypertonie

Bei 11,0 % (41/372) der Patienten unter der Combo-450-ISP wurde erstmals ein erhöhter Blutdruck oder eine Verschlechterung der bereits bestehenden Hypertonie berichtet. Die Hypertonie wurde bei 5,1 % (19/372) der Patienten mit Grad 3 angegeben, einschließlich hypertensiver Krise (0,3 % (1/372)). Eine Hypertonie führte bei 2,2 % (8/372) der Patienten zur Unterbrechung der Behandlung oder Dosisanpassung. Bei 7,5 % (28/372) war aufgrund Hypertonie-bedingter Nebenwirkungen eine zusätzliche Therapie erforderlich.

Venöse Thromboembolien

In der Combo-450-ISP trat eine VTE bei 4,8 % (18/372) der Patienten auf; darunter waren 1,9 % (7/372) Patienten, die eine Lungenembolie entwickelten. Eine VTE wurde bei 4,0 % (15/372) der Patienten mit Grad 1 oder 2 und bei 0,8 % (3/372) mit Grad 3 oder 4 angegeben. Eine VTE führte bei 1,1 % (4/372) der Patienten zur Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung und 4,6 % (17/372) der Patienten benötigten eine zusätzliche Therapie.

Pankreatitis

Bei der Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurden Fälle von Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Encorafenib).

Dermatologische Reaktionen

Dermatologische Reaktionen können auftreten, wenn Binimetinib in Kombination mit Encorafenib angewendet wird.

Hautausschlag

In der Combo-450-ISP trat bei 20,4 % (76/372) der Patienten ein Hautausschlag auf. Die meisten Ereignisse hatten eine milde Ausprägung, bei 1,1 % (4/372) der Patienten wurde ein Grad 3 oder 4 angegeben. Bei 0,8 % (3/372) der Patienten führte der Hautausschlag zum Absetzen der Behandlung und bei 2,4 % (9/372) zur Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung.

Akneiforme Dermatitis

In der Combo-450-ISP trat akneiforme Dermatitis bei 4,0 % (15/372) der Patienten auf. Akneiforme Dermatitis wurde mit Grad 1 oder 2 bei 3,8 % (14/372) angegeben und Grad 3 bei 0.3 % (1/372) Patienten. Kein Ereignis führte zum Abbruch der Behandlung. Bei 0,5 % (2/372) der Patienten erfolgte eine Dosisanpassung.

Palmar-Plantares Erythrodysästhesie-Syndrom

Bei Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib kann ein PPES auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Encorafenib).

Photosensitivität

In der Combo-450-ISP wurde bei 4,3 % (16/372) der Patienten eine Photosensitivität beobachtet. Die meisten Ereignisse wurden mit Grad 1 – 2 angegeben, wobei Grad 3 bei 0,3 % (1/372) der Patienten berichtet wurde und keines der Ereignisse zum Absetzen der Behandlung führte. Bei 0,3 % (1/372) der Patienten wurde von einer Unterbrechung der Behandlung oder bzw. einer Dosisanpassung berichtet.

Gesichtslähmung

Bei der Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurden einzelne Fälle von Gesichtslähmungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Encorafenib).

CK-Anstieg/Rhabdomyolyse

In der Combo-450-ISP wurde bei 23,9 % (89/372) der Patienten ein zumeist mild ausgeprägter, asymptomatischer Anstieg der CK im Blut beschrieben. Die Häufigkeit von Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen betrug 5,1 % (19/372). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 2,8 Monate (Spanne: 0,5 bis 26 Monate).

Eine Rhabdomyolyse trat bei 0,3 % (1/372) der Patienten auf, die Encorafenib in Kombination mit Binimetinib erhielten. Bei diesem Patienten wurde gleichzeitig ein symptomatischer Anstieg der CK (Grad 4) beobachtet.

Nierenfunktionsstörungen

Bei der Anwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib zeigte sich ein Ansteigen des Kreatininspiegels im Blut und Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Encorafenib).

Abnormale Leberwerte

Die Häufigkeiten der in der Combo-450-ISP festgestellten abnormalen Leberwerte sind nachstehend aufgelistet:

- Anstieg der Transaminasen: 16,4 % (61/372) insgesamt – 6,5 % (24/372) Grad 3
- Anstieg der GGT: 11,3 % (42/372) insgesamt – 6,7 % (25/372) Grad 3 – 4

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2 im Combo-300-Arm, betrugen die Häufigkeiten der abnormalen Leberwerte:

- Anstieg der Transaminasen: 13,2 % (34/257) insgesamt – 5,4 % (14/257) Grad 3 – 4
- Anstieg der GGT: 14,0 % (36/257) insgesamt – 4,7 % (12/257) Grad 3 – 4

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

In der Combo-450-ISP wurde bei 41,7 % (155/372) der Patienten eine Diarrhoe festgestellt. Bei 3,8 % (14/372) dieser Patienten zeigte sich ein Grad 3 – 4 Ereignis. Bei 0,8 % der Patienten führte die Diarrhoe zum Behandlungsabbruch, bei 8,1 % zu einer Behandlungsunterbrechung oder einer Dosisanpassung. Obstipation trat bei 24,7 % (92/372) der Patienten auf und wurde mit Grad 1 oder 2 angegeben. Abdominalschmerzen wurden bei 28,5 % (106/372) der Patienten beobachtet. Bei 2,2 % (8/372) zeigte sich ein Grad 3 Ereignis. Übelkeit trat bei 46,0 % (171/372) der Patienten auf und wurde bei 3,0 % (11/372) mit Grad 3 eingestuft. Erbrechen trat bei 31,2 % (116/372) der Patienten auf und wurde bei 1,9 % (7/372) mit Grad 3 eingestuft.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurde bei 27,2 % (70/257) der Patienten Übelkeit beobachtet, Grad 3 Ereignisse zeigten sich bei 1,6 % (4/257). Erbrechen trat bei 15,2 % (39/257) der Patienten auf, Grad 3 Ereignisse zeigten sich bei 0,4 % (1/257) der Patienten. Diarrhoe trat bei 28,4 % (73/257) der Patienten auf, Grad 3 Ereignisse wurden bei 1,6 % (4/257) der Patienten beobachtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurden in der Regel mit Standardtherapien behandelt.

Anämie

In der Combo-450-ISP wurde bei 23,1 % (86/372) der Patienten eine Anämie festgestellt; 7,0 % (26/372) der Patienten hatten ein Grad 3 oder 4 Ereignis. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Anämie ab; bei 3,2 % (12/372) wurde eine Behandlungsunterbrechung bzw. eine Dosisanpassung erforderlich.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurde bei 9,7 % (25/257) der Patienten eine Anämie beobachtet, 2,7 % (7/257) der Patienten zeigten Grad 3 – 4 Ereignisse.

Kopfschmerzen

In der gepoolten Combo-450ISP traten Kopfschmerzen bei 18,8 % (70/372) der Patienten auf, einschließlich Grad 3 bei 1,1 % (4/372).

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurden Kopfschmerzen bei 12,1 % (31/257) der Patienten festgestellt,0,4 % (1/257) der Patienten zeigte ein Grad 3 Ereignis.

Fatigue

In der Combo-450-ISP trat bei 48,1 % (179/372) der Patienten eine Fatigue auf, 4,3 % (16/372) der Patienten zeigte ein Grad 3 oder 4 Ereignis.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo-300-Arm, wurde bei 33,5 % (86/257) der Patienten eine Fatigue beobachtet, 1,6 % (4/257) der Patienten zeigten Grad 3 – 4 Ereignisse.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten, die mit der Combo-450-ISP behandelt wurden (n = 372), waren 230 Patienten (61,8 %) jünger als 65 Jahre, 107 Patienten (28,8 %) waren 65 – 74 Jahre alt und 35 Patienten (9,4 %) waren älter als 75 Jahre. Bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit wurden zwischen älteren (≥ 65) und jüngeren Patienten keine Unterschiede festgestellt mit Ausnahme von Durchfall und Juckreiz, die bei älteren Patienten häufiger auftraten.
In der Altersuntergruppe der Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren wurden Nebenwirkungen ≥ Grad 3 (62,9 % vs. 47,5 %), Nebenwirkungen (alle Grade), die eine Dosisänderung eines Studienmedikaments erforderten (60,0 % vs. 48,1 %) oder die zum Abbruch der Behandlung führten (25,7 % vs. 7,4 %), häufiger gemeldet als bei Patienten < 75 Jahren. Zu den am häufigsten gemeldeten

Nebenwirkungen, die bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren häufiger auftraten als bei Patienten im Alter von < 75 Jahren, gehörten Fatigue, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen und Anämie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchste Dosis von Binimetinib als Einzelsubstanz, die im Rahmen klinischer Studien verabreicht wurde, betrug 80 mg oral zweimal täglich. Sie war mit Nebenwirkungen assoziiert, welche die Augen (Chorioretinopathie) und die Haut (akneiforme Dermatitis) betrafen.

Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung. Bei Überdosierung sollte nach Bedarf eine unterstützende Behandlung mit angemessener Überwachung erfolgen. Da Binimetinib in hohem Ausmaß an Plasmaproteine bindet, ist eine Hämodialyse zur Behandlung einer Binimetinib-Überdosierung wahrscheinlich nicht wirksam.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EE03

Wirkmechanismus

Binimetinib ist ein nicht-ATP-kompetitiver, reversibler Inhibitor der Kinaseaktivität der mitogen-aktivierten extrazellulär signalregulierten Kinase 1 (MEK1) und MEK2. In einem zellfreien System hemmt Binimetinib MEK1 und MEK2 mit halb-maximalen inhibitorischen Konzentrationen (IC_{50}) von 12–46 nM. Die MEK-Proteine sind vorgeschaltete Regulatoren des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (ERK), der die Zellproliferation fördert. Beim Melanom und anderen Krebsarten ist dieser Signalweg oft aktiviert durch mutierte Formen von BRAF, die MEK aktivieren. Binimetinib hemmt die Aktivierung von MEK durch BRAF sowie die MEK-Kinaseaktivität. Binimetinib hemmt das Wachstum von Melanom-Zelllinien mit BRAF-V600-Mutation und zeigt Antitumor-Wirkungen in Tiermodellen mit BRAF-V600-mutiertem Melanom.

Kombination mit Encorafenib

Binimetinib und Encorafenib (ein BRAF-Inhibitor, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Encorafenib) hemmen beide den MAP-Kinase-Signalweg, was zu einer höheren Antitumor-Aktivität führt, im Vergleich zur Behandlung mit einem der beiden Arzneimittel allein.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-Mutation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurde in einer 2-teiligen, randomisierten (1:1:1), wirkstoff-kontrollierten, offenen, multi-zentrischen Phase-III-Studie (CMEK162B2301) in Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600E- oder -K-Mutation untersucht, die mittels BRAF-Assay detektiert wurden. Die Patienten hatten ein histologisch bestätigtes kutanes Melanom oder ein histologisch bestätigtes Melanom mit unbekanntem Primärtumor; Patienten mit Aderhaut- oder Schleimhautmelanom waren jedoch von der Studienteilnahme ausgeschlossen worden. Eine vorherige adjuvante Therapie sowie eine vorherige Immuntherapie-Linie zur Behandlung der nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung waren zulässig. Eine vorherige Behandlung mit BRAF-/MEK-Inhibitoren war nicht zulässig.

Studie CMEK162B2301, Teil 1

Im ersten Teil der Studie erhielten die Patienten randomisiert entweder Binimetinib 45 mg oral zweimal täglich plus Encorafenib 450 mg oral einmal täglich (Combo-450, n = 192), Encorafenib 300 mg oral einmal täglich (im Weiteren bezeichnet als Enco-300, n = 194) oder Vemurafenib 960 mg oral zweimal täglich (im Weiteren bezeichnet als Vem, n = 191). Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Die Randomisierung wurde nach AJCC (American Joint Committee on Cancer)-Stadium (IIIB, IIIC, IVM1a oder IVM1b vs. IVM1c) und Allgemeinzustand gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) (0 vs. 1) sowie nach vorheriger Immuntherapie der nicht-resezierbaren oder metastasierten Erkrankung (Ja vs. Nein) stratifiziert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das durch ein verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS) unter Combo-450 im Vergleich zu Vemurafenib. Die Beurteilung des PFS durch die Prüfärzte (Prüfarztbewertung) stellte eine unterstützende Analyse dar. Ein zusätzlicher sekundärer Endpunkt war das PFS unter Combo-450 verglichen mit Enco-300. Weitere sekundäre Wirksamkeitsvergleiche zwischen Combo-450 und Vemurafenib bzw. Enco-300 umfassten das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechens (DoR) und die Krankheitskontrollrate (DCR), beurteilt durch das BIRC und auf Basis der Prüfarztbewertung.

Das mediane Alter der Patienten betrug 56 Jahre (Spanne: 20–89), 58 % waren männlich, 90 % waren kaukasischer Abstammung und bei 72 % lag ein ECOG PS-Ausgangswert von 0 vor. Die meisten Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung (95 %) und befanden sich im Stadium IVM1c (64 %); 27 % der Patienten wiesen erhöhte LDH (Laktatdehydrogenase)-Ausgangswerte im Serum auf. Bei 45 % waren in den Ausgangsuntersuchungen mindestens 3 Organe vom Tumor befallen und bei 3,5 % lagen Hirnmetastasen vor. 27 Patienten (5 %) hatten zuvor Checkpoint-Inhibitoren (Anti-PD1/PDL1 oder Ipilimumab) erhalten (8 (4 %) der Patienten im Combo-450-Arm, 7 (4 %) der Patienten im Vemurafenib-Arm, 12 (6 %) der Patienten im Enco-300-Arm), darunter 22 Patienten in der metastasierten Situation (6 Patienten im Combo-450-Arm; 5 Patienten im Vemurafenib-Arm; 11 Patienten im Enco-300-Arm) und 5 Patienten in der adjuvanten Situation (2 Patienten in Combo-450-Arm; 2 Patienten im Vemurafenib-Arm; 1 Patient in Enco-300-Arm).

Die mediane Expositionsdauer betrug 11,7 Monate im Combo-450-Arm, 7,1 Monate bei den mit Enco-300 behandelten Patienten und 6,2 Monate bei den mit Vemurafenib behandelten Patienten. Die mediane relative Dosisintensität (RDI) betrug im Combo-450-Arm 99,6 % für Binimetinib und 100 % für Encorafenib; die mediane RDI für Enco-300 war 86,2 % und für Vemurafenib 94,5 %.

In Teil 1 der Studie CMEK162B2301 wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS bei Patienten unter Combo-450 gegenüber Patienten unter Vemurafenib nachgewiesen. In Tabelle 4 sind das PFS und andere Wirksamkeitsergebnisse auf Basis der zentralen Datenauswertung durch ein verblindetes, unabhängiges radiologisches Komitee zusammengefasst.

Die Wirksamkeitsergebnisse auf Basis der Prüfarztbewertung stimmten mit der unabhängigen zentralen Bewertung überein. In unstratifizierten Subgruppenanalysen zeigten sich Punktschätzer zugunsten von Combo-450, einschließlich der Subgruppen bezüglich LDH-Ausgangswert, ECOG-PS und AJCC-Stadium.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 9

Lebensqualität (QoL) (Cutoff-Datum: 19. Mai 2016)

Zur Erfassung von Patienten-berichteten Ergebnissen (PRO) in Bezug auf krankheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsfähigkeit, Melanom-Symptome und behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden folgende Fragebögen herangezogen: FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma), EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer's Core Quality of Life Questionnaire) und EQ-5D-5L (EuroQoL-5 Dimension-5 Level). Die definitive Verschlechterung um 10 % in Bezug auf die Fragebögen FACT-M und EORTC QLQ-C30 war bei Patienten im Combo-450-Arm relativ zu den anderen Behandlungen signifikant verzögert. Die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 10 % im FACT-M-Score wurde im Combo-450-Arm nicht erreicht; im Vemurafenib-Arm betrug sie 22,1 Monate (95 %-KI: 15,2; nicht abschätzbar) mit einer HR für den Unterschied von 0,46 (95 %-KI: 0,29; 0,72). Eine Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 10 % im EORTC QLQ-C30-Score ergab vergleichbare Resultate.
Patienten unter Combo-450 berichteten bezüglich des EQ-5D-5L-Index-Score bei allen Visiten entweder keine Veränderung oder eine leichte Verbesserung der mittleren Differenz gegenüber dem Ausgangswert,

während Patienten unter Vemurafenib oder Encorafenib bei allen Visiten eine Verschlechterung verzeichneten (mit statistisch signifikanten Unterschieden). Eine Bewertung der Score-Änderung im Zeitverlauf ergab denselben Trend für EORTC QLQ-C30 und bei allen Visiten für FACT-M.

Studie CMEK162B2301, Teil 2:

Teil 2 der Studie CMEK162B2301 diente der Beurteilung des Beitrags von Binimetinib zur Kombination Encorafenib und Binimetinib. Das PFS für Encorafenib 300 mg oral einmal täglich in Kombination mit Binimetinib 45 mg oral zweimal täglich (Combo-300, n = 258) wurde mit dem PFS für Enco-300 (n = 280, darunter 194 Patienten aus Teil 1 und 86 Patienten aus Teil 2) verglichen. Der Patienteneinschluss in Teil 2 begann, nachdem alle Teil 1 Patienten randomisiert waren.

Abschließende Wirksamkeitsanalyse der Studie CMEK162B2301, Teile 1 und 2 (Cutoff-Datum: 31. März 2023)

Die abschließende Wirksamkeitsanalyse stimmte mit den Ergebnissen der Zwischenanalyse überein und zeigte einen OS-Vorteil von Combo 450 gegenüber Vemurafenib (HR 0,67 [95 % KI:0,53; 0,84] mit einem medianen OS von 33,6 Monaten gegenüber 16,9 Monaten). Die PFS- und ORR-Ergebnisse (gemäß BIRC) bestätigten ebenfalls einen numerischen Vorteil zugunsten von Combo 450, mit einem um 7,6 Monate längeren medianen PFS im Combo 450-Arm im Vergleich zum Vemurafenib-Arm (siehe alle detaillierten endgültigen Wirksamkeitsergebnisse in Tabelle 5 und Abbildungen 1 und 2 unten).

Darüber hinaus zeigte die abschließende Analyse von Teil 2 einen numerischen Unterschied beim OS für Combo 300 (Teil 2) gegenüber der Monotherapie mit Enco 300 (Teil 1 + 2) (HR 0,89 [95 % KI: 0,72;1,09] mit einem medianen OS von 27,1 Monaten [95 % KI: 21,6; 33,3] gegenüber 22,7 Monaten [95 % CI:19,3; 29,3]). Das mediane PFS blieb in der Combo 300 (Teil 2)-Gruppe länger als in der Enco 300 (Teil 1 + 2)-Gruppe mit einem geschätzten medianen PFS von 12,9 Monaten (95 % KI: 10,9; 14,9) bzw. 9,2 Monaten (95 % KI: 7,4; 11,1). Die bestätigte ORR (gemäß BIRC) betrug 67,8 % (95 % KI: 61,8; 73,5) bzw. 51,4 % (95 % KI: 45,4; 57,4) in den Studienarmen Combo 300 (Teil 2) und Enco 300 (Teil 1 + 2). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei der Bewertung durch die Prüfärzte beobachtet.

Siehe Tabelle 5 und Abbildungen 1 und 2 auf Seite 11

BRAF-V600E-mutiertes fortgeschrittenes nicht-kleinzellige Lungenkarzinom – Studie ARRAY 818 202

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurde in einer offenen, multizentrischen, nicht vergleichenden Phase-II-Studie untersucht (Studie ARRAY-818-202, PHAROS). Die Patienten mussten ein histologisch bestätigtes metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, einen ECOG-Performance Status von 0 oder 1 und eine messbare Erkrankung aufweisen. Die Patienten hatten 0 oder 1 vorherige systemische Therapie in der metastasierten Situation erhalten. Die vorherige

Tabelle 4: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben und bestätigten Gesamtansprechen (Unabhängige zentrale Bewertung)

	Encorafenib + Binimetinib n = 192 (Combo-450)	Encorafenib n = 194 (Enco-300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Cutoff-Datum: 19. Mai 2016			
PFS (Primäranalyse)			
Anzahl der Ereignisse (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Median, Monate (95 %-KI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR[a] (95 %-KI) (vs. Vem) p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test)[b]	0,54 (0,41; 0,71) < 0,0001		
HR[a] (95 %-KI) (vs. Vem) Nomineller p-Wert		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR[a] (95 %-KI) (vs. Enco-300) p-Wert (stratifizierter Log-Rank-Test)[b]	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Bestätigtes Gesamtansprechen			
Gesamtansprechrate, n (%) (95 %-KI)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95 %-KI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Dauer des Ansprechens			
Median, Monate (95 %-KI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)

KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; DCR = Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD + Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gilt nur für Patienten ohne Zielläsion, bei denen keine CR erreicht wurde oder PD vorliegt); HR = Hazard Ratio; NE = nicht abschätzbar; PFS = progressionsfreies Überleben; PR = partielle Remission; SD = stabile Erkrankung; Vem = Vemurafenib.

[a] Hazard Ratio basierend auf einem stratifizierten proportionalen Hazardmodell nach Cox

[b] Log-Rank p-Wert (2-seitig)

Tabelle 5: Studie CMEK162B2301: Finale Ergebnisse zu PFS, OS und bestätigter ORR (Stichtag: 31. März 2023)

	Encorafenib + Binimetinib N = 192 (Combo 450)	Encorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Finale Analyse, Cutoff-Datum: 31. März 2023			
PFS (gemäß BIRC)			
Anzahl der Ereignisse (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Median[a], Monate (95 % KI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR[c] (95 % KI) (vs Vem) Log-Rank p-Wert (1-seitig)*	0,51 (0,39; 0,66) < 0,0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	
HR[c] (95 % KI) (vs Enco 300) Log-Rank p-Wert (1-seitig)*	0,77 (0,60; 0,99) 0,0214		
OS			
Anzahl der Ereignisse (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Median[a], Monate (95 % KI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit[b] % (95 % KI)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit[b] % (95 % KI)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung der Tabelle

	Encorafenib + Binimetinib N = 192 (Combo 450)	Encorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Finale Analyse, Cutoff-Datum: 31. März 2023			
OS			
3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit[b] % (95 % KI)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit[b] % (95 % KI)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
9-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit[b] % (95 % KI)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
HR[c] (95 % KI) (vs Vem) Log-Rank p-Wert (1-seitig)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0,0063	
HR[c] (95 % KI) (vs Enco 300) Log-Rank p-Wert (1-seitig)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		
Bestätigtes bestes Gesamtansprechen (gemäß BIRC)			
Bestätigtes ORR[d], n (%) (95 % KI)	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 % KI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	155 (81,2) (74,8; 86,4)
Dauer des Ansprechens (gemäß BIRC)			
Median[a], Monate (95 % KI)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)

KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; PR = partielle Remission; SD = stabile Erkrankung; DCR = Krankheitskontrollrate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD); HR = Hazard-Ratio; ORR = objektive Ansprechrate (CR+PR) ; PR und CR sind durch wiederholte Untersuchungen bestätigt, die mindestens 4 Wochen nach der ersten Erfüllung der Kriterien für ein Ansprechen durchgeführt wurden.

[a] Der Median (Zeit bis zum Ereignis) und seine 95 %-KI werden durch Kaplan-Meier-Schätzung mit der Brookmeyer & Crowley-Methode ermittelt.

[b] Überlebenswahrscheinlichkeit (erhalten aus den Kaplan-Meier-Überlebensschätzungen, Greenwood-Formel für KIs verwendet).

[c] Sowohl der Log-Rank-Test als auch das Cox-PH-Modell sind nach IVRS-AJCC-Stadium und ECOG-Leistungsstatus stratifiziert.

[d] geschätzte 95 %-KI werden mit der exakten Clopper-Pearson-Methode ermittelt.

* nominaler p-Wert

Anwendung von BRAF-Inhibitoren oder MEK-Inhibitoren war nicht erlaubt.

Patienten wurden auf der Grundlage der Bestimmung einer BRAF-V600E-Mutation in Tumorgewebe oder Blut (z. B. ctDNA-Gentest) durch ein lokales Labor eingeschlossen. Die zentrale Bestätigung des BRAF-V600E-Mutationsstatus (d. h. jede Kurzvariante mit Proteineffekt V600E) wurde an archiviertem oder frischem Tumorgewebe durchgeführt, das bei der Aufnahme in die Studie entnommen wurde, und erfolgte mit dem FoundationOne CDx – F1CDx (Gewebe)-Test.

Die analytische Sensitivität wurde durch die Studie zur Nachweisgrenze (Limit of Detection, LoD) für F1CDx unter Verwendung der Hit-Rate-Methode (definiert als die niedrigste Stufe mit einer Erkennungsrate von ≥ 95 %) bewertet, indem die Variantenallelhäufigkeit (VAF) für kurze Varianten ausgewertet wurde. Für F1CDx wurde der mediane LoD für Substitutionen auf 3,2 % VAF festgelegt.

Insgesamt wurden 98 Patienten in die Studie aufgenommen und mit Binimetinib 45 mg oral zweimal täglich und Encorafenib 450 mg oral einmal täglich behandelt. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR) und wurde gemäß RECIST v1.1 von einem unabhängigen radiologischen Gutachter (IRR) bewertet. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Dauer des Ansprechens (DoR), die Krankheitskontrollrate (DCR), das PFS und das OS. Die Ergebnisse der primären Analyse mit 18,2 Monaten für therapienaive und 12,8 Monaten für vorbehandelte Patienten werden im Folgenden vorgestellt.

Von den 98 Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, waren 59 (60,2 %) therapienaiv. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 70 Jahren (47 – 86), 53 % waren weiblich, 88 % waren weiß und 30 % hatten nie geraucht. 74 % hatten zu Beginn der Studie einen ECOG-Performance-Status von 1 (67,8 % der Teilnehmer in der Gruppe der therapienaiven Patienten und 82,1 % in der Gruppe der bereits behandelten Patienten hatten zu Beginn der Studie einen PS 1). Alle Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung, von denen 8 % bei Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen und 97 % ein Adenokarzinom hatten.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse betrug die mediane Dauer der Exposition 15,1 Monate bei therapienaiven Patienten und 5,4 Monate bei zuvor behandelten Patienten. In der Gesamtpopulation betrug die mediane relative Dosisintensität (RDI) 95,4 % für Binimetinib und 99,2 % für Encorafenib.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse lag der primäre Endpunkt der IRR-bewerteten ORR in der therapienaiven Population bei 74,6 % (95 %-KI: 61,6; 85,0), einschließlich 9 (15,3 %) CR und 35 (59,3 %) PR. Die untere Grenze des 95 %-KI der ORR lag bei > 39 % und erfüllte den im Prüfplan festgelegten primären Endpunkt.
Die ORR nach IRR in der zuvor behandelten Population betrug 46,2 % (95 % KI: 30,1; 62,8), darunter 4 (10,3 %) CR und 14 (35,9 %) PR.

Die aktualisierten Ergebnisse mit einer zusätzlichen 10-monatigen Nachbeobachtungszeit (mediane Dauer der Exposition von 16,3 Monaten bei nicht behandelten Patienten und 5,5 Monaten bei zuvor behandelten Patienten) sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 11

Kardiale Elektrophysiologie

In der Sicherheitsanalyse der gepoolten Studien betrug die Häufigkeit einer neu auftretenden QTcF-Verlängerung > 500 ms 1,1 % (4/363) in der Combo-450-ISP (n = 372) und 2,5 % (5/203) in der Encorafenib-Monotherapie-Gruppe von Patienten mit Melanomen. Eine QTcF-Verlängerung um > 60 ms im Vergleich zu Werten vor Behandlungsbeginn wurde bei 6,0 % (22/364) der Patienten in der Combo-450-ISP und bei 3,4 % (7/204) in der Encorafenib-Monotherapie-Gruppe beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Encorafenib).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat auf die Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Binimetinib in allen Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe bei Lungenkarzinom verzichtet (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Verwendung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Binimetinib wurde in gesunden Probanden und in Patienten mit soliden Tumoren untersucht. Nach wiederholter zweimal täglicher Gabe zusammen mit Encorafenib wurden Steady-State-Bedingungen für Binimetinib innerhalb von 15 Tagen ohne größere Akkumulation er-

Abbildung 1: Studie CMEK162B2301: Kaplan-Meier-Kurven des PFS nach BIRC (Cutoff-Datum: 31. März 2023)

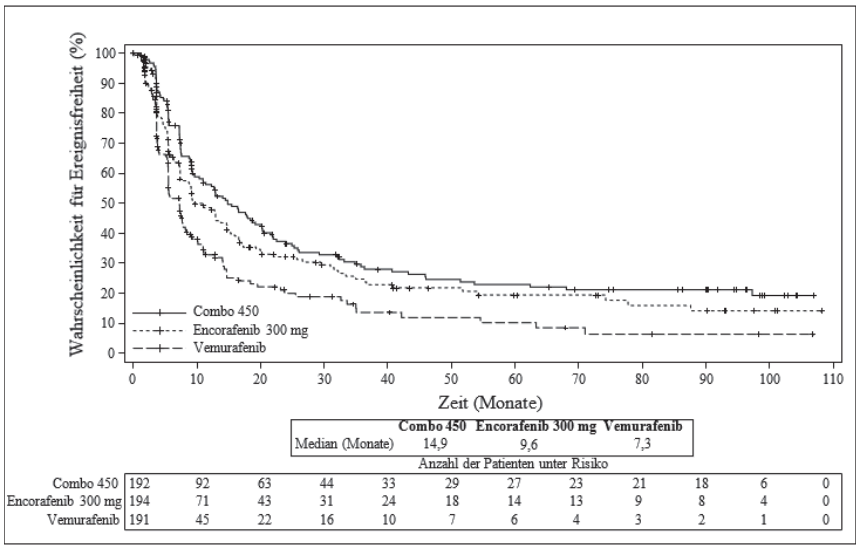


Abbildung 2: Studie CMEK162B2301: Kaplan-Meier Diagramm des OS (Cutoff-Datum: 31. März 2023)

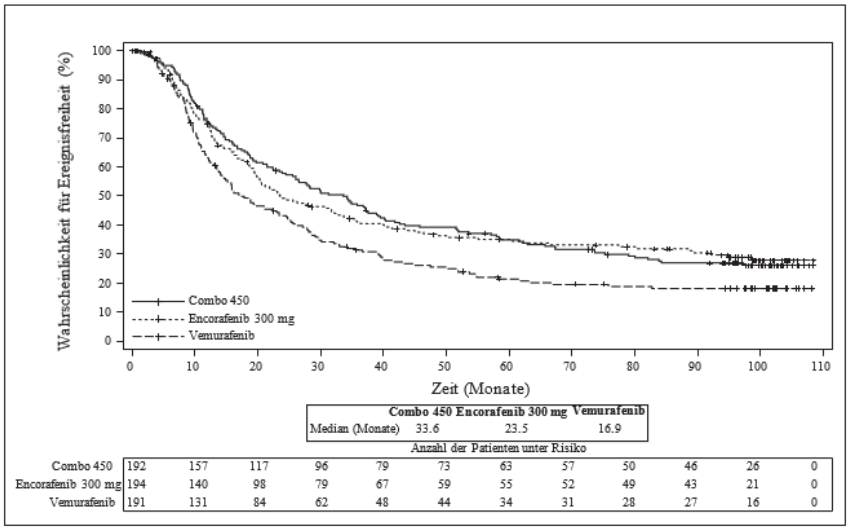


Tabelle 6: Studie ARRAY-818-202: Ergebnisse zur Wirksamkeit

	Encorafenib mit Binimetinib	
	Therapienaiv (N = 59)	**Zuvor behandelt (N = 39)**
ORR gemäß IRR		
ORR, % (95 % CI)	75 % (62; 85)	46 % (30; 63)
CR, %	15 %	10 %
PR, %	59 %	36 %
DoR gemäß IRR	N = 44	N = 18
Mediane DoR, Monate (95 % CI)	40,0 (23,1; NE)*	16,7 (7,4; NE)*
% mit DoR ≥ 12 Monate	64 %	44 %

* Die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse, bei der neben Progression und Tod auch eine neue Krebstherapie als Ereignis berücksichtigt wurde, betragen 23,1 Monate bei therapienaiven Patienten (14,8; NE) und 12,0 Monate (6,3; NE) bei bereits behandelten Patienten.

N = Anzahl der Patienten; ORR = Objektive Ansprechrate; CI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; PR = partielle Remission; DoR = Dauer des Ansprechens; IRR = Unabhängige radiologische Untersuchung; NE = nicht abschätzbar

reicht. Die mittlere (CV %) $C_{max,ss}$ betrug 654 ng/ml (34,7 %) und der Mittelwert der AUC_{ss} 2,35 µg.h/ml (28,0 %) in Kombination mit Encorafenib, wie per Populations-PK-Modell bei Patienten mit nicht-resezierbarer oder metastasierter BRAF-V600-mutiertem Melanom geschätzt. Die Pharmakokinetik von Binimetinib verhält sich in etwa dosislinear.

Resorption

Nach der Einnahme wird Binimetinib rasch resorbiert mit einer medianen T_{max} von 1,5 Stunden. Nach oraler Einzelgabe von 45 mg [^{14}C] Binimetinib wurden bei gesunden Probanden mindestens 50 % der Binimetinib-Dosis resorbiert. Bei Anwendung einer Einzeldosis von 45 mg Binimetinib zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit sank die maximale Binimetinib-Konzentration (C_{max}) um 17 %, die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) blieb jedoch unverändert. Eine Wechselwirkungsstudie in gesunden Probanden hat gezeigt, dass sich das Ausmaß der Binimetinib-Exposition in Anwesenheit eines Wirkstoffs zur Änderung des Magen-pH-Werts (Rabeprazol) nicht verändert.

Verteilung

Binimetinib bindet *in vitro* zu 97,2 % an humane Plasmaproteine. Die Verteilung von Binimetinib erfolgt zu einem größeren Teil im Plasma als im Blut. Bei Menschen beträgt das Blut-Plasma-Verhältnis 0,718. Bei gesunden Probanden betrug das scheinbare Verteilungsvolumen (Vz/F) nach oraler Einzelgabe von 45 mg [^{14}C] Binimetinib 374 l.

Biotransformation

Bei gesunden Probanden wurde nach oraler Einzelgabe von 45 mg [^{14}C] Binimetinib festgestellt, dass die primären Biotransformationswege von Binimetinib beim Menschen Glukuronidierung, N-Dealkylierung, Amid-Hydrolyse und Verlust von Ethandiol aus der Seitenkette umfasst. Der maximale Beitrag der direkten Glukuronidierung zur Binimetinib-Clearance wurde mit 61,2 % berechnet. Nach oraler Einzelgabe von 45 mg [^{14}C] Binimetinib konnten bei gesunden Probanden etwa 60 % der AUC der zirkulierenden Radioaktivität im Plasma Binimetinib zugeordnet werden. *In vitro* katalysieren CYP1A2 und CYP2C19 die Bildung des aktiven Metaboliten, der klinisch weniger als 20 % der Binimetinib-Exposition ausmacht.

Elimination

Nach oraler Einzelgabe von 45 mg [^{14}C] Binimetinib wurde die Radioaktivität bei gesunden Probanden im Mittel zu 62,3 % über die Fäzes und zu 31,4 % über den Urin ausgeschieden. Im Urin wurden 6,5 % der Radioaktivität als Binimetinib ausgeschieden. Die mittlere (CV %) scheinbare Clearance (CL/F) von Binimetinib betrug 28,2 l/h (17,5 %). Die mediane (Spanne) terminale Halbwertszeit ($T_{1/2}$) von Binimetinib betrug 8,66 h (8,10 – 13,6 h).

Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkung von UGT1A1-Induktoren oder -Inhibitoren auf Binimetinib

Binimetinib wird vorwiegend durch UGT1A1-vermittelte Glukuronidierung metabolisiert. In der Subanalyse einer klinischen

Studie wurde jedoch kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Binimetinib-Exposition und dem UGT1A1-Mutationsstatus festgestellt. Darüber hinaus wurde anhand von Simulationen zur Wirkung von 400 mg Atazanavir (UGT1A1-Inhibitor) auf die Exposition von 45 mg Binimetinib eine ähnliche C_{max} für Binimetinib mit oder ohne Atazanavir vorausberechnet. Daher ist das Ausmaß von UGT1A1-vermittelten Arzneimittel-Wechselwirkungen minimal und wahrscheinlich klinisch nicht relevant; da dies jedoch nicht in einer formalen klinischen Studie untersucht wurde, sollten UGT1A1-Induktoren oder -Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden.

Wirkung von CYP-Enzymen auf Binimetinib

In vitro katalysieren CYP1A2 und CYP2C19 die Bildung des aktiven Metaboliten AR00426032 (M3) durch oxidative N-Demethylierung.

Wirkung von Binimetinib auf CYP-Substrate

Binimetinib ist ein schwacher reversibler Inhibitor von CYP1A2 und CYP2C9.

Wirkung von Transportern auf Binimetinib

In vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Binimetinib ein Substrat des P-Glycoproteins (P-gp) und des Brustkrebsresistenz-Proteins (BCRP) ist. Es ist unwahrscheinlich, dass die Hemmung von P-gp oder BCRP zu einem klinisch relevanten Anstieg der Binimetinib-Konzentration führt, da Binimetinib über eine moderate bis hohe passive Permeabilität verfügt.

Wirkung von Binimetinib auf Transporter:

Binimetinib ist ein schwacher Inhibitor von OAT3. Es werden durch Binimetinib keine klinisch signifikanten Arzneimittel-Wechselwirkungen auf andere Transporter erwartet.

Binimetinib wird durch UGTs und CYP1A2 verstoffwechselt und ist ein Substrat für P-gp. Spezifische Induktoren dieser Enzyme wurden nicht untersucht und könnten zu einem Verlust der Wirksamkeit führen.

Besondere Patientengruppen

Alter, Körpergewicht

Basierend auf einer Populations-pharmakokinetischen Analyse haben Alter und Körpergewicht keinen klinisch relevanten Einfluss auf die systemische Binimetinib-Exposition bei Erwachsenen.

Es sind keine klinischen Daten zur pädiatrischen Population vorhanden. Das Sicherheitsprofil der pädiatrischen Population ist unbekannt. Bei Jugendlichen mit metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom im Alter von 12 bis < 18 Jahren zeigen populationspharmakokinetische Simulationen, dass die folgenden Dosen und Dosisreduzierungen für das Management von Nebenwirkungen zu einer ähnlichen Plasmaexposition führen wie bei Erwachsenen:

- Bei einem Gewicht 40 kg und mehr: die Erwachsenendosis von 45 mg b. i. d. mit der gleichen Dosisreduzierung: 30 mg b. i. d.
- Bei einem Gewicht von weniger als 40 kg: 30 mg b. i. d., basierend auf den Simulationen bei niedrigeren Dosen wird keine Dosisreduzierung vorgeschlagen.

Kinder unter 12 Jahren sollten nicht mit Binimetinib behandelt werden.

Geschlecht

Basierend auf einer Populations-pharmakokinetischen Analyse ist die Pharmakokinetik von Binimetinib bei Männern und Frauen vergleichbar.

Ethnische Zugehörigkeit

Zur Beurteilung potentieller Unterschiede in der Binimetinib-Exposition nach ethnischer Zugehörigkeit oder Gruppe liegen keine ausreichenden Daten vor.

Leberfunktionsstörungen

Da Binimetinib vorwiegend über die Leber metabolisiert und eliminiert wird, kann die Exposition bei Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein. Ergebnisse einer entsprechenden klinischen Studie nur mit Binimetinib zeigen ähnliche Expositionen bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) und Probanden mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde ein Anstieg der Exposition (AUC) um das Doppelte beobachtet (siehe Abschnitt 4.2). Dieser Anstieg erhöht sich sowohl bei moderater als auch bei schwerer Leberfunktionsstörung auf das Dreifache, wenn die Exposition mit ungebundenem Binimetinib berücksichtigt wird (siehe Abschnitt 4.2).

Gilbert-Syndrom

Binimetinib wurde bei Patienten mit Gilbert-Syndrom nicht untersucht. Da Binimetinib in der Leber hauptsächlich über Glukuronidierung metabolisiert wird, sollte die Entscheidung über eine Behandlung durch den behandelnden Arzt unter Berücksichtigung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses getroffen werden.

Nierenfunktionsstörungen

Binimetinib unterliegt einer minimalen renalen Elimination. Die Ergebnisse einer entsprechenden klinischen Studie haben bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR ≤ 29 ml/min/1,73 m^2) im Vergleich zu gesunden Probanden einen Anstieg der Exposition (AUC_{inf}) um 29 % , einen Anstieg der C_{max} um 21 % sowie eine Verringerung der CL/F um 22 % gezeigt. Diese Unterschiede lagen in beiden Kohorten dieser Studie innerhalb des Variabilitätsbereichs dieser Parameter (25 % – 49 %) sowie der zuvor in klinischen Patientenstudien beobachteten Variabilität. Entsprechend sind diese Unterschiede wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib wurde klinisch nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten führte die wiederholte orale Gabe von Binimetinib über bis zu 6 Monate zu Weichteilmineralisierung, Magenschleimhautschädigung und reversiblen, minimal bis leicht ausgeprägten, klinisch-pathologischen Veränderungen bei der 7 – 12,5fachen human-therapeutischen Exposition. In einer Studie zur Magenreizung an Ratten wurde eine erhöhte Häufigkeit von oberflächlichen Schleimhautschäden und blutenden Ulzera beobachtet. Bei Cynomolgus-Affen war die orale Gabe von Binimetinib mit gastrointestinaler Unverträglichkeit, moderaten klinisch-pathologischen Veränderungen, hyperzellulärem Knochenmark und mikroskopischen Befunden einer gastrointestinalen Entzündung assoziiert; diese Erscheinungen waren unter den niedrigsten Dosen, die unter den human-therapeutischen Expositionen lagen, reversibel.

Das kanzerogene Potential von Binimetinib wurde nicht untersucht. Die Standardstudien zur Genotoxizität von Binimetinib waren negativ.

Die potentielle Wirkung von Binimetinib auf die embryofetale Entwicklung wurde an Ratten und Kaninchen untersucht. Bei Ratten wurden eine geringere Zunahme des Gestationsgewichts und ein geringeres fetales Körpergewicht sowie eine verminderte Anzahl ossifizierter fetaler Sternebrae verzeichnet. Bei dem 14-fachen der human-therapeutischen Exposition wurden keine Effekte festgestellt. Bei Kaninchen wurden Mortalität, körperliche Anzeichen einer maternalen Toxizität, ein geringeres Gestationsgewicht sowie Aborte beobachtet. Die Anzahl der lebensfähigen Feten und das fetale Körpergewicht war verringert, die Zahl der Postimplantationsverluste und der Resorptionen erhöht. In den Würfen wurden unter den höchsten Dosierungen eine erhöhte Häufigkeit fetaler Ventrikelseptumdefekte sowie von Veränderungen am Truncus pulmonalis festgestellt. Bei dem 3-fachen der human-therapeutischen Exposition wurden keine Effekte festgestellt.

Mit Binimetinib wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe ließ die pathologische Untersuchung der Reproduktionsorgane von Ratten und Affen keine Gefahr im Hinblick auf die Fertilität erkennen.

Binimetinib besitzt *in vitro* ein phototoxisches Potential.
In vivo wurde für eine orale Dosis, mit der eine 3,8-mal höhere Exposition erreicht wurde als mit der für den Menschen empfohlenen Dosis, ein minimales Risiko für eine Photosensibilisierung nachgewiesen. Diese Daten zeigen, dass bei Patienten, die Binimetinib in therapeutischen Dosen erhalten, ein minimales Risiko für Phototoxizität besteht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E 460i)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmüberzug

Mektovi® 15 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Macrogol 3350 (E 1521)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 533b)

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Mektovi® 45 mg Filmtabletten

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Macrogol 4000 (E 1521)
Calciumcarbonat (E 170)
Talkum (E 533b)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mektovi® 15 mg Filmtabletten

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackung mit 12 Tabletten. Jede Packung enthält entweder 84 oder 168 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Mektovi® 45 mg Filmtabletten

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackung mit 14 Tabletten. Jede Packung enthält entweder 28 oder 56 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Mektovi® 15 mg Filmtabletten

EU/1/18/1315/001 84 Filmtabletten
EU/1/18/1315/002 168 Filmtabletten

Mektovi® 45 mg Filmtabletten

EU/1/18/1315/003 28 Filmtabletten
EU/1/18/1315/004 56 Filmtabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. September 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juni 2023

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt