ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mekinist 0.5 mg pilloli miksijin b'rita
Mekinist 2 mg pilloli miksijin b'rita

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Mekinist 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha trametinib dimethyl sulfoxide ekwivalenti għal 0.5 mg ta' trametinib.

Mekinist 2 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha trametinib dimethyl sulfoxide ekwivalenti għal 2 mg ta' trametinib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Mekinist 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli miksijin b'rita, bikonvessi, ovali modifikati, sofor ta' madwar 5.0 x 9.0 mm, bil-logo tal-kumpanija mnaqqxa fuq wiċċ wieħed u 'TT' fuq in-naħa l-oħra.

Mekinist 2 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli miksijin b'rita, bikonvessi, tondi, sofor ta' madwar 7.6 mm, bil-logo tal-kumpanija mnaqqxa fuq wiċċ wieħed u 'LL' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Melanoma

Trametinib bħala monoterapija jew flimkien ma' dabrafenib huwa indikat għat-trattament ta' adulti u adolexxenti b'età ta' 12-il sena jew aktar b'melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika b'mutazzjoni BRAF V600 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Monoterapija bi trametinib ma wriet ebda attività klinika f'pazjenti li wrew progress fuq terapija ta' inibituri BRAF qabel (ara sezzjoni 5.1).

Trattament adjuvanti tal-melanoma

Trametinib flimkien ma' dabrafenib huwa indikat għal trattament adjuvanti ta' adulti u adolexxenti b'età ta' 12-il sena jew aktar b'melanoma fi Stadju III b'mutazzjoni BRAF V600, wara tneħħija sħiħa b'intervent kirurġiku.

Kanċer tal-pulmun taċ-ċelloli mhux żgħar (NSCLC)

Trametinib flimkien ma' dabrafenib huwa indikat għat-trattament ta' adulti b'kanċer tal-pulmun taċ-ċelloli mhux żgħar avvanzat b'mutazzjoni BRAF V600.

Kanċer tat-tirojde differenzjat (DTC)

Trametinib flimkien ma' dabrafenib huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tat-tirojde differenzjat avvanzat lokalment jew metastatiku b'mutazzjoni BRAF V600E, refrattorju għal jew mhux eleġibbli għal jodju radjuattiv (RAI) li kompla jipprogressa matul jew wara li ngħatat terapija sistemika minn qabel (għall-għażla ta' pazjenti għall-bijomarkaturi, ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Trattament bi trametinib għandha tinbeda u tiġi sorveljata biss minn tabib b'esperjenza fl-amministrazzjoni ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

L-għażla tal-pazjenti

Qabel jieħdu trametinib, il-pazjenti għandu jkollhom konferma ta' mutazzjoni BRAF V600 tat-tumur evalwati permezz ta'tagħmir mediku dijanjostiku *in vitro* (IVD) bil-marka CE u li hu maħsub għal dan l-iskop. Jekk m'hemm l-ebda IVD bil-marka CE disponibbli, għandu jintuża test ivvalidat alternattiv.

Pożoloġija

Fl-adulti, id-doża rakkomandata ta' trametinib hija ta' 2 mg darba kuljum, irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

Fl-adolexxenti (b'età minn 12 sa <18-il sena) b'melanoma, id-doża rakkomandata ta' trametinib hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem (ara wkoll Tabella 1):

- 1 mg trametinib darba kuljum għal piż tal-ġisem ta' 26 sa 37 kg
- 1.5 mg trametinib darba kuljum għal piż tal-ġisem ta' 38 sa 50 kg
- 2 mg trametinib darba kuljum għal piż tal-ġisem ta' 51 kg jew aktar

Id-doża rakkomandata tal-pilloli miksija b'rita ta' trametinib għall-pazjenti b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 26 kg ma ġietx determinata.

Jekk jogħġbok irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC, summary of product characteristics) ta' dabrafenib għal informazzjoni dwar id-doża rakkomandata ta' dabrafenib, meta użat flimkien ma' trametinib.

Tul tat-trattament

Huwa rrakkomandat li l-pazjenti jkomplu t-trattament bi trametinib sakemm il-pazjenti ma jiħdux aktar benefiċċju jew ikun hemm l-iżvilupp ta' tossiċità inaċċettabbli (ara Tabella 2). F'qafas ta' melanoma adjuvanti, il-pazjenti għandhom jingħataw trattament għal perjodu ta' 12-il xahar sakemm ma terġax tfeġġ il-marda jew ikun hemm tossiċità mhux aċċettabbli.

Dożi maqbużin

Jekk doża ta' trametinib tinqabeż, din għandha tittieħed biss jekk ikun għad baqa' iktar minn 12-il siegħa sad-doża skedata li jmiss.

Jekk doża ta' dabrafenib tinqabeż, meta trametinib tingħata flimkien ma' dabrafenib, id-doża ta' dabrafenib għandha tittieħed biss jekk ikun għad baqa' aktar minn 6 sigħat sad-doża skedata li jmiss.

Modifikazzjoni tad-doża

Il-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi tista' tkun teħtieġ tnaqqis tad-doża, interruzzjoni tat-trattament jew twaqqif tat-trattament (ara Tabella 1 u t-Tabella 2).

Il-modifiki tad-doża mhumiex rakkomandati għal reazzjonijiet avversi ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (cuSCC) jew ta' melanoma primarja ġdida (ara l-SmPC ta' dabrafenib għal aktar dettalji).

Tabella 1 Tnaqqis irrakomandat fil-livell tad-doża

Il-livell tad-doża	Adulti	Adolexxenti		
		Piż tal-ġisem 26 sa 37 kg	Piż tal-ġisem 38 sa 50 kg	Piż tal-ġisem ≥51 kg
Doża tal-bidu rakkomandata	2 mg darba kuljum	1 mg darba kuljum	1.5 mg darba kuljum	2 mg darba kuljum
L-ewwel livell ta' tnaqqis fid-doża	1.5 mg darba kuljum	0.5 mg darba kuljum	1 mg darba kuljum	1.5 mg darba kuljum
It-tieni livell ta' tnaqqis fid-doża	1 mg darba kuljum	NA	0.5 mg darba kuljum	1 mg darba kuljum
NA = Not applicable (Mhux applikabbli) Mhuwiex rakkomandat aġġustament tad-doża għal trametinib taħt 1 mg darba kuljum għall-adulti u l-adolexxenti li jiżnu ≥51 kg.				

Tabella 2 Skeda ta' tibdil fid-doża bbażata fuq il-grad ta' kwalunkwe reazzjonijiet avversi (minbarra deni)

Grad (CTCAE)*	**Bidliet rakkomandati fid-doża ta' trametinib** Użat bħala monoterapija jew flimkien ma' dabrafenib
Grad 1 jew Grad 2 (Tollerabbli)	Kompli t-trattament u mmonitorja kif indikat klinikament.
Grad 2 (Intollerabbli) jew Grad 3	Interrompi t-terapija sakemm tossiċità hija ta' Grad 0 sa 1u naqqas b'livell ta' doża waħda meta terġa' tibda t-terapija.
Grad 4	Waqqaf għal kollox, jew interrompi t-terapija sa Grad 0-1 u naqqas b'livell ta' doża waħda meta terġa' tibda t-terapija.
* L-intensità ta' reazzjonijiet kliniċi avversi gradati mill-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE)	

Meta reazzjonijiet avversi ta' individwu huma taħt ġestjoni effettiva, l-eskalazzjoni mill-ġdid tad-doża, li ssegwi l-istess passi ta' dożaġġ bħala deskalazzjoni tista' tiġi kkunsidrata. Id-doża ta' trametinib ma għandhiex taqbeż id-doża tal-bidu rakkomandata indikata fit-Tabella 1.

Deni
Jekk it-temperatura tal-pazjent hija ≥38°C, it-terapija għandha titwaqqaf (trametinib meta użat bħala monoterapija, u kemm trametinib kif ukoll dabrafenib meta użati flimkien). Fil-każ ta' rikorrenza, it-terapija tista' tiġi interrotta wkoll mal-ewwel sintomu ta' deni. Għandu jinbeda trattament b'mediċini kontra d-deni bħal ibuprofen jew acetaminophen/paracetamol. L-użu ta' kortikosterojdi orali għandu jitqies f'dawk il-każijiet fejn il-mediċini kontra d-deni ma jkunux biżżejjed. Pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u, jekk meħtieġ, ittrattati skont il-prattika lokali (ara sezzjoni 4.4). Trametinib, jew kemm trametinib kif ukoll dabrafenib meta użati flimkien, għandu jerġa' jinbeda/għandhom jerġgħu jinbdew jekk il-pazjent ikun ħieles mis-sintomi għal tal-inqas 24 siegħa, jew (1) fl-istess livell tad-doża, jew (2) imnaqqas għal livell tad-doża aktar baxx jekk id-deni ikun rikorrenti u/jew akkumpanjat minn sintomi severi oħra inkluż deidratazzjoni, ipotensjoni jew falliment tal-kliewi.

Jekk iseħħu tossiċitajiet relatati mat-trattament meta trametinib jintuża flimkien ma' dabrafenib, mela allura ż-żewġ trattamenti għandu jkollhom id-doża mnaqqsa, interrotta jew imwaqqfa simultanjament. L-eċċezzjonijiet, meta jkun hemm bżonn ta' modifika fid-doża għal wieħed biss miż-żewġ trattamenti, huma spjegati fid-dettall hawn taħt għal uveite, tumuri malinni mhux tal-ġilda pożittivi għal

mutazzjoni RAS (primarjament b'rabta ma' dabrafenib), tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF), okklużjoni tal-vina retinali (RVO), distakkament epiteljali tal-pigment retinali (RPED) u mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/pulmonite (primarjament b'rabta ma' trametinib).

L-eċċezzjonijiet ta' tnaqqis tad-doża (meta titnaqqas id-doża ta' waħda miż-żewġ terapiji biss) għal reazzjonijiet avversi magħżula

Uveite
Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża għal uveite sakemm ikun hemm terapiji lokali effettivi li jkunu jistgħu jikkontrollaw l-infjammazzjoni okulari. Jekk l-uveite ma tirrispondix għat-terapija okulari lokali, dabrafenib għandu jitwaqqaf sakemm tiġi riżolta l-infjammazzjoni okulari, u mbagħad jerġa' jinbeda dabrafenib imnaqqas b'livell wieħed tad-doża. Ma hija meħtieġa ebda modifika ta' trametinib meta dan jittieħed flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.4).

Tumuri malinni mhux tal-ġilda pożittivi għal mutazzjoni RAS
Wieħed għandu jqis il-benefiċċji u r-riskji qabel jitkompla t-trattament b'dabrafenib f'pazjenti b'tumur malinn mhux tal-ġilda li jkollu mutazzjoni RAS. Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' trametinib meta dan jittieħed flimkien ma' dabrafenib.

Tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF)/ disfunzjoni ventrikulari tax-xellug
Trametinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom tnaqqis asintomatiku assolut ta' >10% fl-LVEF meta mqabbla mal-linja bażi u l-frazzjoni tal-ħruġ huwa taħt il-limitu minimu tal-istituzzjoni tan-normal (LLN) (ara sezzjoni 4.4). Ma hija meħtieġa ebda modifika ta' dabrafenib meta trametinib jittieħed flimkien ma' dabrafenib. Jekk il-LVEF jirkupra, it-trattament bi trametinib jista' jerġa' jinbeda, iżda d-doża għandha titnaqqas minn livell ta' doża waħda b'monitoraġġ bir-reqqa (ara sezzjoni 4.4).

Trametinib għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti b'disfunzjoni kardijaka ventrikulari tax-xellug ta' Grad 3 jew 4 jew tnaqqis fl-LVEF klinikament sinifikanti li ma jirkuprax, fi żmien 4 ġimgħat (ara sezzjoni 4.4).

Okklużjoni tal-vina retinali (RVO - retinal vein occlusion) u distakkament epiteljali tal-pigment retinali (RPED - Retinal pigment epithelial detachment)
Jekk il-pazjenti jirrapportaw disturbi viżivi ġodda bħal vista ċentrali mnaqqsa, viżjoni mċajpra jew telf fil-vista fi kwalunkwe żmien waqt it-trattament bi trametinib, hija rrakkomandata valutazzjoni oftalmoloġika fil-pront. F'pazjenti li huma dijanjostikati bl-RVO, it-trattament bi trametinib, kemm jekk mogħtija bħala monoterapija kif ukoll jekk flimkien ma' dabrafenib, għandha titwaqqaf għal kollox. Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' dabrafenib meta trametinib jittieħed flimkien ma' dabrafenib. Jekk jiġi dijanjostikat RPED, segwi l-iskeda ta' modifikazzjoni fid-doża fit-Tabella 3 hawn taħt għal trametinib (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 3 Modifiki fid-doża rrakkomandati għal trametinib għal RPED

RPED ta' Grad 1	Kompli t-trattament ta' kull xahar ta' evalwazzjoni tar-retina sar-riżoluzzjoni. Jekk RPED jiggrava segwi l-istruzzjonijiet hawn taħt u żomm lura minn trametinib sa 3 ġimgħat.
RPED ta' Grad 2-3	Waqqaf trametinib sa 3 ġimgħat.
RPED ta' Grad 2-3 li jitjieb għal grad 0-1 fi żmien 3 ġimgħat	Kompli trametinib b'doża aktar baxxa (imnaqqsa b' 0.5 mg) jew waqqaf trametinib f'pazjenti li jieħdu trametinib 1 mg kuljum.
RPED ta' Grad 2-3 li ma jitjiebx għal mill-inqas Grad 1 fi żmien 3 ġimgħat	Waqqaf trametinib b'mod permanenti.

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/Pulmonite
Trametinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'ILD suspettat jew b'pulmonite suspettata, inklużi pazjenti li jippreżentaw sintomi u sejbiet pulmonari ġodda jew progressivi inklużi sogħla, qtugħ ta' nifs, ipoksja, effużjoni plewrali, jew infiltrati, sakemm isiru investigazzjonijiet kliniċi. Trametinib għandu jitwaqqaf b'mod permamenti f'pazjenti dijanjostikati b'ILD jew b'pulmonite marbuta mat-trattament. Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' dabrafenib meta trametinib jittieħed flimkien ma' dabrafenib għall-każijiet ta' ILD jew pulmonite.

<u>Popolazzjonijiet speċjali</u>
Indeboliment renali
Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). M'hemm l-ebda data bi trametinib f'pazjenti b'indeboliment renali sever; għalhekk, il-ħtieġa potenzjali għal aġġustament fid-doża tal-bidu ma tistax tkun determinata. Trametinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment renali sever meta jingħata bħala monoterapija jew flimkien ma' dabrafenib.

Indeboliment tal-fwied
Ma hemm bżonn ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif. Data disponibbli minn studju farmakoloġiku kliniku indika impatt limitat ta' indeboliment epatiku minn moderat sa sever fuq l-esponiment għal trametinib (ara sezzjoni 5.2). Trametinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever meta jingħata bħala monoterapija jew flimkien ma' dabrafenib.

Razza
Inġabret data limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' trametinib f'pazjenti mhux Kawkasi. L-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' trametinib bejn il-pazjenti Asjatiċi u Kawkasi. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' trametinib f'pazjenti Asjatiċi.

L-anzjani
L-ebda aġġustament inizjali fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti >65 sena. Aġġustamenti fid-doża aktar frekwenti (ara t-Tabella 1 u 2 hawn fuq) jistgħu jkunu meħtieġa f'pazjenti >65 sena (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika
Is-sigurtà u l-effikaċja tal-pilloli miksija b'rita ta' trametinib fit-tfal u adoloxxenti (<18-il sena) ma ġewx determinati, ħlief fl-adolexxenti b'età ta' 12-il sena jew aktar li għandhom melanoma. M'hemm l-ebda data klinika disponibbli. L-istudji fuq annimali li għadhom qed jikbru wrew effetti avversi ta' trametinib li ma ġewx osservati f'annimali adulti (ara sezzjoni 5.3).

<u>Metodu ta' kif għandu jingħata</u>

Trametinib għandu jittieħed mill-ħalq ma' tazza mimlija bl-ilma. Il-pilloli m'għandhomx jintmagħdu jew jitfarrku u għandhom jittieħdu mingħajr ikel, mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara ikla.

Huwa rakkomandat li d-doża ta' trametinib tittieħed f'ħin simili kuljum. Meta trametinib u dabrafenib jittieħdu flimkien, id-doża ta' darba kuljum ta' trametinib għandha tittieħed fl-istess ħin kuljum mad-doża ta' filgħodu jew mad-doża ta' filgħaxija ta' dabrafenib.

Jekk pazjent jirremetti wara li jieħu trametinib, il-pazjent m'għandux jerġa jieħu d-doża u għandu jieħu d-doża skedata li jmiss.

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib għal tagħrif dwar il-metodu ta' kif għandu jingħata meta jingħata flimkien ma' trametinib.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Meta trametinib jingħata flimkien ma' dabrafenib, l-SmPC ta' dabrafenib għandu jiġi kkonsultat qabel jinbeda t-trattament. Għal tagħrif addizzjonali dwar it-twissijiet u l-prekawzjonijiet assoċjati mat-trattament b'dabrafenib, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib.

Ittestjar ta' BRAF V600

L-effikaċja u s-sigurtà ta' trametinib ma ġewx evalwati f'pazjenti li għandhom melanoma ittestjata negattiva għall-mutazzjoni BRAF V600.

Monoterapija bi trametinib imqabbla ma' inibituri BRAF

Monoterapija b'trametinib ma ġietx imqabbla ma' inibitur BRAF fi studju kliniku f'pazjenti b'melanoma b'mutazzjoni BRAF V600 pożittiva li ma setgħetx titneħħa jew metastatika. Abbażi ta' paragun ta' studju komparattiv, is-sopravivenza totali u data ta' sopravivenza mingħajr progressjoni jidhru li juru effettività simili bejn trametinib u inibituri BRAF; madankollu, ir-rati ta' rispons globali kienu inqas fil-pazjenti kkurati bi trametinib minn dawk irrappurtati f'pazjenti kkurati b'inibituri BRAF.

Trametinib flimkien ma' dabrafenib f'pazjenti b'melanoma li għamlu progress fuq inibitur BRAF

Teżisti data limitata dwar il-pazjenti li jieħdu l-kombinazzjoni ta' trametinib ma' dabrafenib illi wrew progress fuq inibitur preċedenti ta' BRAF. Din id-data turi li l-effikaċja tal-kombinazzjoni ser tkun aktar baxxa f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi ta' trattament oħrajn qabel tingħata l-trattament bil-kombinazzjoni f'din il-popolazzjoni kkurata b'inibitur preċedenti ta' BRAF. Is-sekwenzar tat-trattamenti wara l-progressjoni fuq terapija b'inibitur BRAF ma ġiex stabbilit.

Tumuri malinni ġodda

Jista' jkun hemm tumuri malinni ġodda, kemm dawk tal-ġilda kif ukoll dawk li mhumiex tal-ġilda, meta trametinib jintuża flimkien ma' dabrafenib.

Tumuri malinni tal-ġilda

Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (cuSCC)
Ġew irrapportati każijiet ta' cuSCC (inkluża keratoakantoma) f'pazjenti kkurati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib. Il-każijiet ta' cuSCC jistgħu jiġu ġestiti bi qtugħ u ma jeħtieġu ebda modifika fit-trattamment. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib (sezzjoni 4.4).

Melanoma primarja ġdida
Ġiet irrapportata melanoma primarja ġdida f'pazjenti li jingħataw trametinib flimkien ma' dabrafenib. Il-każijiet ta' melanoma primarja ġdida jistgħu jiġu ġestiti bi qtugħ u ma jeħtieġu ebda modifika fit-trattament. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib (sezzjoni 4.4).

Tumuri malinni mhux tal-ġilda

Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, dabrafenib jista' jżid ir-riskju ta' tumuri malinni mhux tal-ġilda meta jkunu preżenti mutazzjonijiet RAS. Meta trametinib jintuża flimkien ma' dabrafenib, jekk

jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib (sezzjoni 4.4.). Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' trametinib għat-tumuri malinni pożittivi għal mutazzjoni RAS meta jittieħed flimkien ma' dabrafenib.

Emorraġija

Avvenimenti emorraġiċi, inklużi avvenimenti emorraġiċi ewlenin u emorraġiji fatali, seħħew f'pazjenti li kienu qegħdin jieħdu trametinib bħala monoterapija u flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-potenzjal għal dawn l-avvenimenti f'pazjenti b'ammonti baxxi ta' plejtlits (<75 000) ma ġiex stabbilit għaliex dawn il-pazjenti kienu esklużi mill-istudji kliniċi. Ir-riskju ta' emorraġija jista' jiżdied bl-użu konkomitanti ta' terapija antiplejtlits jew antikoagulanti. Jekk isseħħ emorraġija, il-pazjenti għandhom jiġu kkurati kif indikat klinikament.

Tnaqqis f'LVEF/Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Trametinib ġie rrappurtat li jnaqqas LVEF, meta jintuża bħala monoterapija jew flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kliniċi, il-ħin medju għall-bidu tal-ewwel okkorrenza ta' disfunzjoni ventrikulari tax-xellug, insuffiċjenza kardijaka u tnaqqis fl-LVEF kien bejn xahrejn u 5 xhur.

Trametinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom indeboliment ventrikulari tax-xellug. Pazjenti b'disfunzjoni ventrikulari tax-xellug, insuffiċjenza tal-qalb ta' Klassi II, III jew IV ta' New York Heart Association, sindromu koronarju akut fl-aħħar 6 xhur, arritmiji klinikament sinifikanti mhux ikkontrollati, u pressjoni għolja mhux ikkontrollata kienu esklużi mill-istudji kliniċi; is-sigurtà tal-użu f'din il-popolazzjoni għalhekk mhijiex magħrufa. L-LVEF għandu jiġi evalwat fil-pazjenti kollha qabel ma jinbeda t-trrattament bi trametinib, xahar wara l-bidu tat-terapija, u mbagħad madwar 3 intervalli ta' kull xahar waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.2 dwar tibdil fid-doża).

F'pazjenti li jirċievu trametinib f'kombinazzjoni ma' dabrafenib, kultant kien hemm rapporti ta' disfunzjoni akuta u severa tal-ventriklu tax-xellug ikkawżata minn mijokardite. Irkupru sħiħ kien osservat meta twaqqaf it-trattament. It-tobba għandhom joqgħodu attenti għall-possibilità ta' mijokardite f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi kardijaċi ġodda jew li qed jaggravaw.

Deni

Id-deni kien irrapportat fi studji kliniċi bi trametinib bħala monoterapija u flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). L-inċidenza u s-severità tad-deni jiżdiedu bit-terapija ta' kombinazzjoni (ara sezzjoni 4.4 tal-SmPC ta' dabrafenib). F'pazjenti li jingħataw trametinib flimkien ma' dabrafenib, id-deni jista' jkun akkumpanjat minn bard sever, deidratazzjoni u pressjoni baxxa, li f'xi każijiet jistgħu jwasslu għal insuffiċjenza renali akuta.

It-terapija (trametinib meta użat bħala monoterapija, u kemm trametinib kif ukoll dabrafenib meta użati flimkien) għandha tiġi interrotta jekk it-temperatura tal-pazjent tkun ≥38°C (ara sezzjoni 5.1). Fil-każ ta' rikorrenza, it-terapija tista' tiġi interrotta wkoll mal-ewwel sintomu ta' deni. Għandu jinbeda trattament b'mediċini kontra d-deni bħal ibuprofen jew acetaminophen/paracetamol. L-użu ta' kortikosterojdi orali għandu jitqies f'dawk il-każijiet fejn il-mediċini kontra d-deni ma jkunux biżżejjed. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni. It-terapija tista' terġa' tinbeda ladarba d-deni jgħaddi. Jekk id-deni huwa assoċjat ma' sinjali jew sintomi severi oħra, it-terapija għandha terġa' tinbeda f'doża mnaqqsa ladarba d-deni jirrisolvi u kif klinikament xieraq (ara sezzjoni 4.2).

Pressjoni għolja

Żidiet fil-pressjoni tad-demm kienu rrappurtati b'assoċjazzjoni ma' trametinib bħala monoterapija u flimkien ma' dabrafenib f'pazjenti li kellhom jew li ma kellhomx pressjoni għolja preżistenti (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni tad-demm għandha titkejjel fil-linja bażi u għandha tiġi mmonitorjat waqt it-trattament bi trametinib, b'kontroll tal-pressjoni għolja b'terapija standard kif xieraq.

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/Pulmonite

Fi studju tal-Fażi III, 2.4% (5/211) tal-pazjenti kkurati b'monoterapija bi trametinib żviluppaw ILD jew pulmonite; il-ħames pazjenti kollha kellhom bżonn ta' rikoveru l-isptar. Il-ħin medjan għall-ewwel preżentazzjoni ta' ILD jew pulmonite kien ta' 160 jum (medda: 60 sa 172 jum). Fl-istudji MEK115306 u MEK116513, <1% (2/209) u 1% (4/350), rispettivament, tal-pazjenti kkurati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib żviluppaw pulmonite jew ILD (ara sezzjoni 4.8).

Trametinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'ILD jew b'pulmonite suspettata, inklużi pazjenti li jippreżentaw sintomi u sejbiet pulmonari ġodda jew progressivi inkluż sogħla, qtugħ ta' nifs, ipoksja, effużjoni plewrali, jew infiltrati, sakemm isiru investigazzjonijiet kliniċi. Trametinib għandu jitwaqqaf għal kollox għall-pazjenti dijanjostikati b'ILD jew b'pulmonite marbuta mat-trattament (ara sezzjoni 4.2). Jekk ikun qiegħed jintuża trametinib flimkien ma' dabrafenib, mela allura t-terapija b'dabrafenib tista' titkompla bl-istess doża.

Indeboliment fil-vista

Disturbi assoċjati ma' disturbi fil-vista, inklużi RPED u RVO, jistgħu jseħħu bi trametinib bħala monoterapija u flimkien ma' dabrafenib. Sintomi bħal vista mċajpra, tnaqqis fl-akutezza u fenomeni viżivi oħrajn ġew irrappurtati fl-istudji kliniċi b'trametinib (ara sezzjoni 4.8). Fl-istudji kliniċi, uveite u iridocyclitis kienu rrapportati wkoll f'pazjenti kkurati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib.

Trametinib mhuwiex rakkomandat f'pazjenti bi storja ta' RVO. Is-sigurtà ta' trametinib f'individwi b'fatturi ta' predispożizzjoni għal RVO, inklużi glawkoma jew pressjoni okulari għolja mhux ikkontrollati, pressjoni għolja mhux ikkontrollata, dijabete mellitus mhux ikkontrollata, jew storja ta' sindromi ta' iperviskożità jew iperkoagulità, ma ġietx stabbilita.

Jekk il-pazjenti jirrappurtaw disturbi viżivi ġodda, bħal vista ċentrali mnaqqsa, vista mċajpra jew telf fil-vista fi kwalunkwe żmien waqt it-trattament bi trametinib, hija rrakkomandata valutazzjoni oftalmoloġika fil-pront. Jekk jiġi ddijanjostikat RPED, l-iskeda ta' tibdil fid-doża fit-Tabella 3 għandha tiġi segwita (ara sezzjoni 4.2); jekk tiġi dijanjostikata uveite, jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4 tal-SmPC ta' dabrafenib. F'pazjenti li huma dijanjostikati bl-RVO, it-trattament bi trametinib għandhu jitwaqqaf għal kollox. Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittieħed flimkien ma' trametinib wara dijanjożi ta' RVO jew RPED. Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' trametinib meta dan jittieħed flimkien ma' dabrafenib wara dijanjożi ta' uveite.

Raxx

Ir-raxx kien osservat f'madwar 60% tal-pazjenti fi studji ta' monoterapija bi trametinib u f'madwar 27% tal-pazjenti meta trametinib jintuża flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza ta' dawn il-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2 u ma kienu jeħtieġu ebda interruzzjoni fid-doża jew tnaqqis fid-doża.

Rabdomijolożi

Rabdomijolożi ġiet irrapportata f'pazjenti li kienu qegħdin jieħdu trametinib bħala monoterapija jew flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, il-pazjenti setgħu jkomplu jieħdu trametinib. F'każijiet aktar serji kien hemm bżonn ta' rikoveru fl-isptar, interruzzjoni jew il-waqfien permanenti ta' trametinib jew tal-kombinazzjoni ta' trametinib u dabrafenib. Sinjali jew sintomi ta' rabdomijolożi għandhom iwasslu għal evalwazzjoni u trattament kliniku xieraq kif indikat.

Insuffiċjenza tal-kliewi

Insuffiċjenza tal-kliewi ġiet identifikata f'pazjenti kkurati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib fi studji kliniċi. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib (sezzjoni 4.4).

Pankreatite

Pankreatite ġiet irrapportata f'pazjenti kkurati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib fi studji kliniċi. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib (sezzjoni 4.4).

Avvenimenti epatiċi

Reazzjonijiet avversi epatiċi ġew irrapportati fi studji kliniċi bi trametinib bħala monoterapija u flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li jirċievu trattament bi trametinib bħala monoterapija jew flimkien ma' dabrafenib ikollhom il-funzjoni tal-fwied monitorata kull erba' ġimgħat għal 6 xhur wara l-bidu tat-trattament bi trametinib. Monitoraġġ tal-fwied jista' jitkompla wara dan, skont kif ikun indikat klinikament.

Indeboliment tal-fwied

Minħabba li l-metaboliżmu u l-eliminazzjoni mill-marrara huma r-rotot primarji ta' eliminazzjoni ta' trametinib, amministrazzjoni ta' trametinib għandha ssir b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn moderat sa sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Trombożi tal-vini fondi (DVT)/Emboliżmu pulmonari (PE)

Emboliżmu pulmonari jew trombożi tal-vini fondi jistgħu jseħħu meta trametinib jintuża bħala monoterapija jew flimkien ma' dabrafenib. Jekk il-pazjenti jiżviluppaw sintomi ta' emboliżmu pulmonari jew trombożi tal-vini fondi bħal qtugħ ta' nifs, uġigħ fis-sider, jew nefħa fid-dirgħajn jew fir-riġlejn, huma għandhom ifittxu trattament mediku minnufih. Trametinib u dabrafenib għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti għal emboliżmu pulmonari ta' jkun ta' theddida għall-ħajja.

Reazzjonijiet avversi gravi tal-ġilda

Każijiet ta' reazzjonijiet avversi gravi fil-ġilda (SCARs), li jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson, u reazzjoni mill-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, kienu rrappurtati matul it-trattament b'terapija mħallta ta' dabrafenib/trametinib. Qabel it-tnedija tat-trattament, il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi u jkunu mmonitarati mill-qrib għal reazzjonijiet fil-ġilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu SCARs, dabrafenib u trametinib għandhom jitwaqqfu.

Disturbi gastrointestinali

Kienu rrappurtati kolite u perforazzjoni gastrointestinali, uħud minnhom saħansitra fatali, f'pazjenti li jieħdu trametinib bħala monoterapija u flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). It-trattament b'trametinib bħala monoterapija jew flimkien ma' dabrafenib għandu jingħata b'għaqal f'pazjenti li jinsabu f'riskju ta' perforazzjoni gastrointestinali, inkluż bi storja ta' divertikulite, metastażi fil-passaġġ gastrointestinali u meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li għandhom riskju magħruf ta' perforazzjoni gastrointestinali.

Sarkojdożi

Ġew irrapportati każijiet ta' sarkojdożi f'pazjenti kkurati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib, li jinvolvu l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-għajnejn u n-nodi limfatiċi. Fil-maġġoranza tal-każijiet, it-trattament bi trametinib u dabrafenib inżammet. Fil-każ ta' dijanjożi ta' sarkojdożi, għandha tiġi kkunsidrat trattament rilevanti. Huwa importanti li s-sarkojdożi ma tiġix interpretata b'mod żbaljat bħala progressjoni tal-marda.

Limfoistjoċitożi emofagoċitika

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġiet osservata limfoistjoċitożi emofagoċitika (HLH) f'pazjenti ttrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib. Għandha tingħata attenzjoni meta trametinib jingħata flimkien ma' dabrafenib. Jekk tiġi kkonfermata l-HLH, l-għoti ta' trametinib u dabrafenib għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament għall-HLH.

Sindrome tal-liżi tat-tumur (Tumour lysis syndrome - TLS)

L-okkorrenza ta'- TLS, li tista' tkun fatali, ġiet assoċjata mal-użu ta' trametinib flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-fatturi ta' riskju tat-TLS jinkludu piż tumurali għoli, insuffiċjenza renali kronika eżistenti minn qabel, oligurija, deidratazzjoni, pressjoni baxxa u awrina aċiduża. Pazjenti b'fatturi ta' riskju għat-TLS għandhom ikunu segwiti mill-qrib u għandha titqies idratazzjoni profilattika. It-TLS għandha tkun ittrattata minnufih, kif indikat klinikalment.

Żieda tat-tossiċità tar-radjazzjoni

Każijiet ta' reazzjoni infjammatorja fiż-żona li kienet ittrattata bir-radjazzjoni u sensitizzazzjoni għar-radjazzjoni kienu rrappurtati f'pazjenti ttrattati bir-radjazzjoni qabel, waqt jew wara t-trattament bi trametinib flimkien ma' dabrafenib. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kienu relatati mal-ġilda iżda xi każijiet kienu jinvolvu postijiet oħra inkluż is-sinsla tad-dahar (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8). Trametinib flimkien ma' dabrafenib għandu jintuża b'attenzjoni meta jingħata flimkien jew wara trattament bir-radjazzjoni.

Sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq trametinib

Minħabba li trametinib huwa metabolizzat primarjament permezz ta' *deaċetilazzjoni* medjata minn enzimi idrolitiċi (eż. carboxyl-esterases), il-farmakokinetika tiegħu x'aktarx li tiġi affettwata minn sustanzi oħrajn permezz ta' interazzjonijiet metaboliċi (ara sezzjoni 5.2). Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra permezz ta' dawn l-enzimi idrolitiċi ma jistgħux jiġu esklużi u jistgħu jinfluwenzaw l-esponiment għal trametinib.

Trametinib huwa substrat *in vitro* tat-trasportatur tal-effluss P-gp. Minħabba li ma jistax jiġi eskluż li inibizzjoni qawwija ta' P-gp epatika tista' tirriżulta f'żieda fil-livelli ta' trametinib, huwa rrakkomandat li tingħata attenzjoni meta trametinib jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma inibituri qawwija ta' P-gp (eż. verapamil, cyclosporine, ritonavir, quinidine, itraconazole).

Effett ta' trametinib fuq prodotti mediċinali oħra

Ibbażat fuq data *in vitro* u *in vivo*, trametinib probabbilment jaffettwa b'mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra permezz ta' interazzjoni ma' enzimi CYP jew trasportaturi (ara sezzjoni 5.2). Trametinib jista' jirriżulta fl-inibizzjoni temporanja ta' substrati BCRP (eż. pitavastatin) fl-imsaren, li jista' jiġi minimizzat b'dożaġġ mqassam (sagħtejn apparti) ta' dawn is-sustanzi u trametinib.

Ibbażat fuq data klinika, l-ebda telf ta' effikaċja ta' kontraċettivi ormonali mhu mistenni meta jingħata flimkien ma' monoterapija ta' trametinib (ara sezzjoni 5.2).

Kombinazzjoni ma' dabrafenib

Meta trametinib jintuża flimkien ma' dabrafenib, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5 tal-SmPC ta' dabrafenib għall-interazzjonijiet.

Trattament bir-radjazzjoni

Żieda tat-tossiċità ta' trattament bir-radjazzjoni kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jirċievu trametinib flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Effett tal-ikel fuq trametinib

Il-pazjenti għandhom jieħdu trametinib bħala monoterapija jew flimkien ma' dabrafenib tal-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara ikla minħabba l-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' trametinib (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom ikunu avżati biex jużaw metodi ta' kontraċezzjoni effettivi waqt it-trattament bi trametinib u għal 16-il ġimgħa wara li jitwaqqaf it-trattament.

L-użu ma' dabrafenib jista' jrendi l-kontraċettivi ormonjali f'inqas effettivi u, għalhekk, għandu jintuża metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni, bħal metodi ta' barriera, meta trametinib jintuża flimkien ma' dabrafenib. Irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib għal aktar tagħrif.

Tqala

M'hemmx studji adegwati u kkontrollati tajjeb ta' trametinib f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali urew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Trametinib m'għandux jingħata lil nisa tqal. Jekk trametinib jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li qed tieħu trametinib, il-pazjenta għandha tkun infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk trametinib jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minħabba li ħafna prodotti mediċinali huma eliminati fil-ħalib tal-bniedem, riskju għat-tarbija li tkun qiegħda titredda' ma jistax jiġi eskluż. Trametinib m'għandux jingħata lil ommijiet li qed ireddgħu. Għandha tittieħed deċiżjoni fuq jekk għandux jitwaqqaf it-treddigħ jew għandux jitwaqqaf trametinib, filwaqt li jitqies il-benefiċċju tat-treddigħ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda data fil-bniedem għal trametinib bħala monoterapija jew flimkien ma' dabrafenib. Fl-annimali, ma sar l-ebda studju dwar il-fertilità, imma ġew osservati effetti avversi fuq l-organi riproduttivi tal-mara (ara sezzjoni 5.3). Trametinib jista' jfixkel il-fertilità fil-bnedmin.

Irġiel li jieħdu trametinib flimkien ma' dabrafenib

Ġew osservati effetti fuq l-ispermatoġenesi fl-annimali li ngħataw dabrafenib. Il-pazjenti maskili li jieħdu trametinib flimkien ma' dabrafenib għandhom jiġu informati dwar ir-riskju potenzjali għall-ispermatoġenesi indebolita, li tista' tkun irriversibbli. Għal aktar tagħrif irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Trametinib għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Wieħed għandu jżomm f'moħħu l-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjoni avversa meta tiġi kkunsidrata l-ħila tal-pazjent li jwettaq kompiti li jeħtieġu ġudizzju, ħiliet motorji u konjittivi. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji tal-potenzjal għall-għeja, sturdament jew problemi fl-għajnejn li jistgħu jaffettwaw dawn l-attivitajiet.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' monoterapija bi trametinib ġiet evalwata fil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata ta' 329 pazjenti b'melanoma li jew għandha mutazzjoni BRAF V600 u ma titneħħiex b'intervent krurġiku jew li hija metastatika ikkurata bi trametinib 2 mg darba kuljum fl-istudji MEK114267, MEK113583, u MEK111054. Minn dawn il-pazjenti, 211-il pazjent ġew ikkurati bi trametinib għal melanoma b'mutazzjoni BRAF V600 fl-istudju randomizzat, *open label,* ta' Fażi III MEK114267 (METRIC) (ara sezzjoni 5.1). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (inċidenza ta' ≥20%) għal trametinib kienu raxx, dijarea, għeja, edema periferali, dardir, u dermatite akneiforma.

Is-sigurtà ta' trametinib flimkien ma' dabrafenib ġiet evalwatafil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata ta' 1 188 pazjent adulti b'melanoma li jew għandha mutazzjoni BRAF V600 u ma titneħħiex b'intervent krurġiku jew li hija metastatika, melanoma fi Stadju III b'mutazzjoni BRAF V600 wara tneħħija sħiħa b'intervent kirurġiku (trattament adjuvanti), b'NSCLC avvanzat u b'DTC avvanzat ikkurati b'trametinib 2 mg darba kuljum u dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum. It-tul ta' żmien medju ta' trattament kien ta' 16-il xahar (ara sezzjoni 5.1).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (inċidenza ta' ≥20%) għal trametinib flimkien ma' dabrafenib kienu: deni, għejja, dardir, raxx, tertir ta' bard, dijarrea, uġigħ ta' ras, artralġja, rimettar, sogħla, emorraġija u edema periferali.

Lista ppreżentata f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' trametinib miksuba minn studji kliniċi u sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma mniżżlin fit-tabella ta' hawn taħt għal monoterapija b'trametinib (Tabella 4) u trametinib flimkien ma' dabrafenib (Tabella 5).

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA. Il-konvenzjoni li ġejja intużat għall-klassifikazzjoni tal-frekwenza:

Komuni ħafna	≥1/10
Komuni	≥1/100 sa <1/10
Mhux komuni	≥1/1 000 sa <1/100
Rari	≥ 1/10 000 sa <1/1 000
Rari ħafna	<1/10 000
Mhux magħruf	(Ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)

Il-kategoriji ġew assenjati abbażi tal-frekwenzi assoluti fid-data tal-istudju kliniku. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati fl-ordni tas-serjetà li tonqos.

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi b'monoterapija b'trametinib

Sistema ta' klassifika tal-organi	Frekwenza (il-gradi kollha)	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Follikulite
		Paronikja
		Ċellulite
		Raxx pustulari
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni	Anemija
Disturbi fis-sistema immunitarja	Komuni	Sensittività eċċessiva[a]
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Deidratazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Newropatija periferali (li tinkludi newropatija sensorjali u motorja)
Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Vista mċajpra
		Edema periorbitali
		Indeboliment fil-vista
	Mhux komuni	Korjoretinopatija
		Papilloedema
		Distakkament retinali
		Okklużjoni tal-vina retinali
Disturbi fil-qalb	Komuni	Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug
		Frazzjoni tal-ħruġ imnaqqsa
		Bradikardija
	Mhux komuni	Kollass kardijaku
	Mhux magħruf	Imblokk atrijoventrikulari[b]
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Pressjoni għolja
		Emorraġija[c]
	Komuni	Limfoedema
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Sogħla
		Dispnea
	Komuni	Pulmonite
	Mhux komuni	Mard interstizjali tal-pulmun
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Dijarrea
		Nawsea (dardir)
		Rimettar
		Stitikezza
		Uġigħ addominali
		Ħalq xott
	Komuni	Stomatite
	Mhux komuni	Perforazzjoni gastrointestinali
		Kolite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Raxx
		Dermatite akneiformi
		Ġilda xotta
		Ħakk
		Alopeċja
	Komuni	Eritema
		Sindrome ta' eritrodisaestesija palmar-plantar
		Fissuri fil-ġilda
		Ġilda maqsuma

Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettiv	Mhux komuni	Rabdomijolożi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għejja
		Edema periferali
		Deni
	Komuni	Edema fil-wiċċ
		Infjammazzjoni mukosali
		Astenja
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Żieda fl-aspartate aminotransferase
	Komuni	Żieda fl-alanine aminotransferase
		Żieda fil-alkaline phosphatase fid-demm
		Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm
[a] Tista' tippreżenta ruħha b'sintomi bħal deni, raxx, żieda fit-tranżaminażi tal-fwied, u disturbi fil-vista [b] Jinkludi imblokk atrijoventrikulari sħiħ. [c] Avvenimenti jinkludu iżda mhumiex limitati għal: epistassi, *haematochezia*, ħruġ ta' demm mill-ħanek, ematurja, u emorraġija tar-rektum, mal-murliti, gastrika, vaġinali, konġunktivali, intrakranjali u emorraġija postproċedurali.		

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi b'trametinib flimkien ma' dabrafenib

Sistema ta' klassifika tal-organi	Frekwenza (il-gradi kollha)	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Nażofarinġite
		Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
	Komuni	Ċellulite
		Follikulite
		Paronikja
		Raxx pustulari
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni	Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda[a]
		Papilloma[b]
		Keratosi seborrejika
	Mhux komuni	Melanoma primarja ġdida[c]
		Acrochordon (felul tal-ġilda)
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Newtropenija
		Anemija
	Komuni	Tromboċitopenija
		Lewkopenja
Disturbi fis-sistema immunitarja	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva[d]
		Sarkojdożi
	Rari	Limfoistjoċitożi emofagoċitika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Deidratazzjoni
		Iponatrimija
		Ipofosfatimja
		Ipergliċemija
	Mhux magħruf	Sindrome tal-liżi tat-tumur
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġigħ ta' ras
		Sturdament
	Komuni	Newropatija periferali (li tinkludi newropatija sensorjali u motorja)

Disturbi fl-għajnejn	Komuni	Vista mċajpra
		Vista batuta
		Uveite
	Mhux komuni	Korjoretinopatija
		Distakkament retinali
		Edema periorbitali
Disturbi fil-qalb	Komuni	Frazzjoni ta' ħruġ imnaqqsa
		Bradikardija
	Mhux komuni	Insuffiċjenza tal-qalb
		Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug
		Imblokk atrijoventrikulari[e]
	Mhux magħruf	Mijokardite
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Pressjoni għolja
		Emorraġija[f]
	Komuni	Pressjoni baxxa
		Limfoedema
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Sogħla
	Komuni	Pulmonite
		Dispnea
	Rari	Mard interstizjali tal-pulmun
Disturbi gastrointestinali	Komuni ħafna	Uġigħ addominali[g]
		Stitikezza
		Dijarrea
		Dardir
		Rimettar
	Komuni	Ħalq xott
		Stomatite
	Mhux komuni	Perforazzjoni gastrointestinali
		Pankreatite
		Kolite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Ġilda xotta
		Ħakk
		Raxx
		Eritema
		Dermatite akneiformi
	Komuni	Dermatite esfoljattiva ġeneralizzata[h]
		Keratosi aktinika
		Għaraq bil-lejl
		Iperkeratosi
		Alopeċja
		Sindrome ta' eritrodisaestesija palmar-plantar
		Ġilda maqsuma
		Iperidrożi
		Pannikulite
		Fissuri fil-ġilda
		Fotosensittività
	Mhux komuni	Dermatożi newtrofilika akuta bid-deni
	Mhux magħruf	Sindrome ta' Stevens-Johnson
		Reazzjoni mill-mediċina b'eosinofilija u sintomi sistemiċi
		Reazzjonijiet tal-ġilda assoċjati ma' tatwaġġi

Disturbi muskoloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Artralġja
		Majalġja
		Uġigħ fl-estremitajiet
		Spażmi fil-muskoli[i]
	Mhux komuni	Rabdomijolożi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Insuffiċjenza renali, ħsara fil-kliewi akuta
	Rari	Nefrite
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għejja
		Tertir ta' bard
		Astenja
		Edema periferali
		Deni
		Żieda fil-piż (żieda mhux normali fil-piż)[j]
		Mard bħal tal-influwenza
	Komuni	Infjammazzjoni mukosali
		Edema fil-wiċċ
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna	Żieda fl-alanine aminotransferase
		Żieda fl-aspartate aminotransferase
	Komuni	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm
		Żieda fil-gamma-glutamyltransferase
		Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Żieda tat-tossiċità tar-radjazzjoni

[a] Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (cuSCC): SCC, SCC tal-ġilda, SCC *in situ* (il-marda ta' Bowen) u keratoakantoma
[b] Papilloma, papilloma tal-ġilda
[c] Melanoma malinni, u melanoma superfiċjali fi stadju mhux speċifikat li tinfirex
[d] Tinkludi sensittività eċċessiva għall-mediċina
[e] Jinkludi imblokk atrijoventrikulari sħiħ
[f] Fsada minn diversi postijiet, inklużi fsada intrakranjali u fsada fatali
[g] Jinkludi wġigħ fil-parti ta' fuq tal-addome u fil-parti ta' isfel tal-addome
[h] Tinkludi esfoljazzjoni tal-ġilda
[i] Spażmi tal-muskoli, ebusija muskoloskeletrali
[j] Żieda fil-piż (żieda mhux normali fil-piż) ġiet irrappurtata biss fil-popolazzjoni pedjatrika.

<u>Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula</u>

<u>*Tumuri malinni ġodda*</u>

Jistgħu jseħħu tumuri malinni ġodda, tal-ġilda jew mhux tal-ġilda, meta trametinib jintuża flimkien ma' dabrafenib. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' dabrafenib.

<u>*Emorraġija*</u>

Avvenimenti emorraġiċi, inklużi avvenimenti emorraġiċi ewlenin u emorraġiji fatali, seħħew f'pazjenti li kienu qegħdin jieħdu trametinib bħala monoterapija u flimkien ma' dabrafenib. Il-maġġoranza tal-avvenimenti ta' fsada kienu ħfief. Emorraġiji intrakranjali fatali seħħew fil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata ta' trametinib flimkien ma' dabrafenib f'<1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel okkorrenza ta' avvenimenti emorraġiċi għall-kombinazzjoni ta' trametinib u dabrafenib kien ta' 94 jum fl-istudji ta' Fażi III tal-melanoma u 75 jum fl-istudju ta' NSCLC għall-pazjenti li kienu ngħataw terapija kontra l-kanċer preċedentement.

Ir-riskju ta' emorraġija jista' jiżdied bl-użu konkomitanti ta' terapija antiplejtlits jew antikoagulanti. Jekk isseħħ emorraġija, il-pazjenti għandhom jiġu kkurati kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis f'LVEF/Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Trametinib ġie rrappurtat li jnaqqas LVEF meta użat bħala monoterapija jew flimkien ma' dabrafenib. Fi studji kliniċi, il-ħin medju għall-ewwel okkorrenza ta' disfunzjoni ventrikulari tax-xellug, insuffiċjenza kardijaka u tnaqqis fl-LVEF kien bejn xahrejn u 5 xhur. Fil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata ta' trametinib flimkien ma' dabrafenib, kien irrapportat tnaqqis f'LVEF fi 8% tal-pazjenti, bil-biċċa l-kbira tal-każijiet ikunu asintomatiċi u riversibbli. Il-pazjenti b'LVEF taħt il-limitu minimu tal-istituzzjoni tan-normal ma ġewx inklużi fl-istudji kliniċi bi trametinib. Trametinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'kundizzjonijiet li jistgħu jfixklu l-funzjoni ventrikulari tax-xellug (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Deni

Ġie rrapportat deni fi studji kliniċi bi trametinib bħala monoterapija u flimkien ma' dabrafenib; madankollu, l-inċidenza u s-severità tad-deni jiżdiedu bit-terapija kkombinata. Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjonijiet 4.4 u 4.8 tal-SmPC ta' dabrafenib.

Avvenimenti epatiċi

Reazzjonijiet avversi epatiċi ġew irrapportati fi studji kliniċi bi trametinib bħala monoterapija u flimkien ma' dabrafenib. Mir-reazzjonijiet avversi epatiċi, ALT u AST miżjuda kienu l-avvenimenti l-aktar komuni u l-maġġoranza kienu jew ta' Grad 1 jew 2. Għal monoterapija bi trametinib, aktar minn 90% ta' dawn l-avvenimenti tal-fwied seħħew fl-ewwel 6 xhur tat-trattament. Avvenimenti tal-fwied kienu osservati fi studji kliniċi b'monitoraġġ kull erba' ġimgħat. Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament b'monoterapija bi trametinib jew flimkien ma' dabrafenib ikollhom il-funzjoni tal-fwied tagħhom immonitorjata kull erba' ġimgħat għal 6 xhur. Minn hemm 'il quddiem, il-monitoraġġ tal-fwied jista' jitkompla skont kif klinikament indikat (ara sezzjoni 4.4).

Pressjoni għolja

Żidiet fil-pressjoni tad-demm ġew irrappurtati f'assoċjazzjoni ma' trametinib, bħala monoterapija u flimkien ma' dabrafenib, f'pazjenti li kellhom jew ma kellhomx pressjoni għolja preżistenti. Il-pressjoni tad-demm għandha titkejjel fil-linja bażi u għandha tiġi ssorveljata matul it-trattament, b'kontroll tal-pressjoni għolja b'terapija standard kif xieraq (ara sezzjoni 4.4).

Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/pulmonite

Pazjenti kkurati b'trametinib jew flimkien ma' dabrafenib jistgħu jiżviluppaw ILD jew pulmonite. Trametinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'ILD jew b'pulmonite suspettata, inklużi pazjenti li jippreżentaw sintomi u sejbiet pulmonari ġodda jew progressivi inkluż sogħla, qtugħ ta' nifs, ipoksja, effużjoni plewrali, jew infiltrati, sakemm isiru investigazzjonijiet kliniċi. Għal pazjenti dijanjostikati b'ILD jew b'pulmonite relatata mat-trattament, trametinib għandu jitwaqqaf għal kollox (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment fil-vista

Disturbi assoċjati ma' disturbi fil-vista, inkluż RPED u RVO, ġew osservati ma' trametinib. Sintomi bħal vista mċajpra, tnaqqis fl-akutezza, u disturbi viżivi oħrajn ġew irrappurtati fl-istudji kliniċi bi trametinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Raxx

Ġie osservat raxx f'madwar 60% tal-pazjenti mogħtija monoterapija u f'madwar 27% tal-pazjenti fl-istudji ta' kombinazzjoni ta' trametinib u dabrafenib fl-popolazzjoni ta' sigurtà integrata. Il-maġġoranza ta' dawn il-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2 u ma kienu jeħtieġu ebda interruzzjoni fid-doża jew tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Rabdomijolożi

Rabdomijolożi ġiet irrappurtata f'pazjenti li jieħdu trametinib waħdu jew flimkien ma' dabrafenib. Sinjali jew sintomi ta' rabdomijolożi għandhom jiggarantixxu evalwazzjoni u trattament kliniku xieraq kif indikat (ara sezzjoni 4.4).

Pankreatite

Ġiet irrapportata pankreatite b'dabrafenib flimkien ma' trametinib. Jekk jogħġbok ara l-SmPC ta' dabrafenib.

Insuffiċjenza renali

Ġiet irrapportata insuffiċjenza renali b'dabrafenib flimkien ma' trametinib. Jekk jogħġbok ara l-SmPC ta' dabrafenib.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà tal-pilloli miksija b'rita ta' trametinib ma ġietx evalwata fi studji kliniċi prospettivi ta' pazjenti adolexxenti b'melanoma. Fi studju Taljan retrospettiv ippubblikat ta' 6 parteċipanti pedjatriċi b'melanoma avvanzata pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 li ġew ittrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 5.1), l-avvenimenti avversi rrappurtati bl-aktar mod frekwenti kienu deni u żieda fil-creatine phosphokinase. Żewġ pazjenti adolexxenti kellhom tnaqqis asintomatiku ta' aktar minn 10% fl-LVEF, li għadda wara twaqqif temporanju ta' trametinib, u ż-żewġ pazjenti komplew trametinib b'doża mnaqqsa mingħajr aktar effetti tossiċi għall-qalb.

Fi studji kliniċi f'indikazzjonijiet oħra, il-profil tas-sigurtà ta' trametinib flimkien ma' dabrafenib fil-pazjenti pedjatriċi kien konsistenti b'mod wiesa' mal-profil tas-sigurtà stabbilit preċedentement fil-pazjenti adulti. Żieda fil-piż (żieda mhux normali fil-piż) ġiet irrappurtata biss fil-popolazzjoni pedjatrika. Ġiet irrappurtata bħala reazzjoni avversa fi 15% tal-pazjenti adolexxenti inkluż każijiet ta' Grad 3 f'4% tal-pazjenti.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Anzjani

Fl-istudju ta' Fażi III bi trametinib, f'pazjenti b'melanoma li ma setgħetx titneħħa jew metastatika (n=211), 49 pazjent (23%) kellhom ≥65 sena, u 9 pazjenti (4%) kellhom ≥75 sena. Il-proporzjon ta' individwi li kellhom reazzjonijiet avversi (AR) u reazzjonijiet avversi serji (SAR) kien simili fl-individwi ta' età <65 sena u dawk ta' età ≥65 sena. Pazjenti ≥65 sena kienu aktar probabbli li jkollhom ARs li jwasslu għat-twaqqif permanenti tal-prodott mediċinali, tnaqqis fid-doża u interruzzjoni tad-doża minn dawk <65 sena.

Fil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata ta' trametinib flimkien ma' dabrafenib (n=1 188) 27% tal-pazjenti kellhom ≥65 sena, u 6% kellhom ≥75 sena. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw ARs kien simili f'dawk fl-età ta' <65 sena u f'dawk fl-età ta' ≥65 sena fl-istudji kollha. Il-pazjenti ta' ≥65 sena kellhom probabbiltà akbar li jesperjenzaw SARs u ARs li jwasslu għal twaqqif permanenti ta' prodott mediċinali, tnaqqis tad-doża u interruzzjoni tad-doża minn dawk fl-età ta' <65 sena.

Indeboliment renali

Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat (ara sezzjoni 5.2). Trametinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Ma hemm bżonn ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (ara sezzjoni 5.2). Trametinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Trametinib flimkien ma' dabrafenib f'pazjenti b'metatesi fil-moħħ

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' meta trametinib u dabrafenib jingħataw flimkien ġew evalwati fi studju b'koorti multiplu, open-label, f'Fażi II fost pazjenti b'melanoma għall-mutazzjoni BRAF V600 b'metatesi fil-moħħ. Il-profil ta' sigurtà osservat f'dawn il-pazjenti jidher li hu konsistenti mal-profil ta' sigurtà integrat għal meta jingħataw flimkien.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi b'monoterapija bi trametinib kien irrapportat każ wieħed ta' doża eċċessiva aċċidentali; doża waħda ta' 4 mg. L-ebda AEs ma ġew irrappurtati wara dan l-avveniment ta' doża eċċessiva ta' trametinib. Fi studji kliniċi bil-kombinazzjoni ta' trametinib u dabrafenib kien hemm 11-il pazjent li rrapportaw li ħadu doża eċċessiva ta' trametinib (4 mg); ma ġewx irrapportati SAEs. M'hemm l-ebda trattament speċifika għal doża eċċessiva. Jekk tittieħed doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi kkurat b'appoġġ b'sorveljanza xierqa kif meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibitur tal-proteina kinase, Inibituri tal-proteina kinase attiviti b'mitoġenu (MEK), Kodiċi ATC: L01EE01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Trametinib huwa inibitur allosteriku, riversibbli u selettiv ħafna ta' kinase 1 (MEK1) u attivazzjoni MEK2 regolati b'sinjal ekstraċellulari attivat b'mitoġenu. Proteini MEK huma komponenti tal-mogħdija tal-kinase relatata mas-sinjal ekstraċellulari (ERK). Fil-melanoma u kanċers oħrajn, dan il-passaġġ huwa spiss attivat minn forom mutati ta' BRAF li jattiva MEK. Trametinib jinibixxi l-attivazzjoni tal-MEK mill-BRAF u jinibixxi l-attività tal-kinase MEK. Trametinib jinibixxi t-tkabbir ta' linji ta' ċelloli tal-melanoma mutanti BRAF V600 u juri effetti kontra t-tumuri fil-melanoma mutanti BRAF V600 f'mudelli ta' annimali.

Kombinazzjoni ma' dabrafenib

Dabrafenib huwa inibitur ta' kinase RAF. Il-mutazzjonijiet onkoġeniċi fi BRAF iwasslu għal attivazzjoni kostituttiva tal-mogħdija RAS/RAF/MEK/ERK. B'hekk, trametinib u dabrafenib jinibixxu żewġ kinases f'din il-mogħdija, MEK u RAF, u għalhekk il-kombinazzjoni tipprovdi inibizzjoni konkomitanti tal-mogħdija. Il-kombinazzjoni ta' trametinib ma' dabrafenib uriet attività anti-tumur f'linji ta' ċelloli tal-melanoma pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 *in vitro* u ddewwem l-emerġenza tar-reżistenza *in vivo* f'xenografts tal-melanoma pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600.

Determinazzjoni ta' status ta' mutazzjoni BRAF

Qabel ma jieħdu trametinib jew il-kombinazzjoni ma' dabrafenib, pazjenti għandu jkollhom status ta' tumur pożittiv għall-mutazzjoni BRAF V600 ikkonfermat minn test ivvalidat.

Fi studji kliniċi dwar il-melanoma, sar ittestjar ċentrali għall-mutazzjoni BRAF V600 bl-użu ta' prova tal-mutazzjoni BRAF fuq il-kampjun tat-tumuri disponibbli l-aktar reċenti. Tumur primarju jew tumur minn sit metastatiku kien ittestjat permezz ta' prova ta' reazzjoni katina ta' polymerase (PCR) ivvalidat, żviluppat minn Response Genetics Inc. Il-prova kienet speċifikament maħsuba biex tiddifferenzja bejn mutazzjonijiet V600E u V600K. Pazjenti b'tumuri pożittivi għal mutazzjoni BRAF V600E jew V600K biss kienu eliġibbli għall-parteċipazzjoni fl-istudju.

Sussegwentement, il-kampjuni kollha ta' pazjenti ġew ittestjati mill-ġdid bl-użu ta' prova vvalidata ta' bioMerieux (bMx) THxID BRAF immarkat b'CE. Il-prova bMx THxID BRAF hija PCR speċifika għall-allele mwettqa fuq DNA estratt minn tessut tat-tumur tal-FFPE. Il-prova kienet maħsuba biex tikxef il-mutazzjonijiet BRAF V600E u V600K b'sensittività għolja (bi tnaqqis sa 5% fis-sekwenza ta' V600E u V600K fi sfond ta' sekwenza tat-tip selvaġġ bl-użu ta' DNA estratt minn tessut tal-FFPE). Studji mhux kliniċi u studji kliniċi b'analiżi b'sekwenzar Sanger retrospettivi bidirezzjonali urew li t-test jikxef ukoll il-mutazzjonijiet inqas komuni BRAF V600D u V600E/K601E b'sensittività mnaqqsa. Mill-kampjuni mill-istudji mhux kliniċi u kliniċi (n = 876) li kienu pożittivi għall-mutazzjoni mill-prova THxID BRAF u sussegwentement ġew sekwenzati permezz tal-metodu ta' referenza, l-ispeċifiċità tal-prova kienet 94%.

Effetti farmakodinamiċi

Trametinib rażżan livelli ta' ERK fosforilat f'riti taċ-ċelluli tat-tumur tal-melanoma b'mutazzjoni BRAF u mudelli ta' *xenograft* tal-melanoma.

F'pazjenti b'melanoma pożittiva għal mutazzjonijiet BRAF u NRAS, l-għoti ta' trametinib irriżultat f'bidliet dipendenti fuq id-doża fil-bijomarkaturi tat-tumur inkluż inibizzjoni ta' ERK fosforilat, inibizzjoni ta' Ki67 (markatur ta' proliferazzjoni taċ-ċelluli) u żidiet fil-P27 (markatur ta' apoptożi). Il-konċentrazzjonijiet medji ta' trametinib osservati wara doża ripetuta ta' 2 mg darba kuljum jaqbżu l-konċentrazzjoni immirata preklinika fuq l-intervall tad-dożaġġ ta' 24 siegħa, u b'hekk jipprovdu inibizzjoni sostnuta tal-mogħdija MEK.

Effikaċja klinika u sigurtà

Melanoma li ma tistax titneħħa b'intervent kirurġiku jew metastatika

Fl-istudji kliniċi, pazjenti b'melanoma tal-ġilda biss ġew studjati. L-effikaċja f'pazjenti b'melanoma fl-għajnejn jew mukosali ma ġietx evalwata.

- *Trametinib flimkien ma' dabrafenib*

Pazjenti li qatt ma ħadu t-trattament
L-effikaċja u s-sigurtà tad-doża rrakkomandata ta' trametinib (2 mg darba kuljum) flimkien ma' dabrafenib (150 mg darbtejn kuljum) għat-trattament ta' pazjenti adulti b'melanoma metastatika jew li ma tistax titneħħa b'mutazzjoni BRAF V600 ġew studjati f'żewġ studji tal-Fażi III u fi studju ta' sostenn wieħed tal-Fażi I/II.

MEK115306 (COMBI-d):
MEK115306 kien studju randomizzat u double-blinded tal-Fażi III li jqabbel il-kombinazzjoni ta' dabrafenib u trametinib ma' dabrafenib u plaċebo f'terapija tal-ewwel linja għal individwi b'melanoma tal-ġilda pożittiva għal mutazzjoni BRAF V600E/K li ma tistax titneħħa (Stadju IIIC) jew metastatika (Stadju IV). L-endpoint primarju tal-istudju kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS), b'endpoint sekondarju ewlieni ta' sopravivenza globali (OS). L-individwi kienu stratifikati b'livell ta' lactate dehydrogenase (LDH) (> il-limitu massimu tan-normal (ULN) versus ≤ ULN) u mutazzjoni BRAF (V600E versus V600K).

Għadd totali ta' 423 individwu ġew randomizzati 1:1 għal kombinazzjoni (N = 211) jew għal dabrafenib (N = 212). Il-biċċa l-kbira tal-individwi kienu Kawkażjatiċi (>99%) u rġiel (53%), b'età medja ta' 56 sena (28% kellhom l-età ta' ≥65 sena). Il-maġġoranza tal-individwi kellhom marda fl-Istadju IVM1c (67%). Il-biċċa l-kbira tal-individwi kellhom LDH ≤ ULN (65%), status tal-prestazzjoni tal-Grupp tal-Koperazzjoni tal-Onkoloġija tal-Lvant (ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*) ta' 0 (72%) u marda vixxerali (73%) fil-linja bażi. Il-maġġoranza tal-individwi kellhom mutazzjoni BRAF V600E (85%). L-individwi b'metastases fil-moħħ ma ġewx inklużi fl-istudju.

L-OS medjana u r-rati ta' sopravivenza stmati għal sena, sentejn, 3 snin, 4 snin u 5 snin huma ppreżentati f'Tabella 6. Skont analiżi tal-OS fil-5 sena, l-OS medjana għall-fergħa tal-kombinazzjoni kienet ta' madwar 7 xhur itwal minn tal-grupp mogħti monoterapija b'dabrafenib (25.8 xhur kontra 18.7 xhur) b'rati ta' sopravivenza fuq 5 snin ta' 32% għall-kombinazzjoni kontra 27% għall-monoterapija b'dabrafenib (Tabella 6, Figura 1). Il-kurvatura tal-OS Kaplan-Meier jidher li ssir stabbli minn 3 sa 5 snin (ara Figura 1). Ir-rata ta' sopravivenza globali fuq 5 snin kienet ta' 40% (95% CI: 31.2, 48.4) fil-fergħa ta' kombinazzjoni kontra 33% (95% CI: 25.0, 41.0) fil-fergħa mogħtija monoterapija b'dabrafenib f'każ ta' pazjenti b'livell ta' lactate dehydogenase normali fil-linja bażi u 16% (95% CI: 8.4, 26.0) fil-fergħa tal-kombinazzjoni kontra 14% (95% CI: 6.8, 23.1) fil-fergħa mogħtija monoterapija b'dabrafenib f'każ ta' pazjenti b'livell għoli ta' lactate dehydogenase fil-linja bażi.

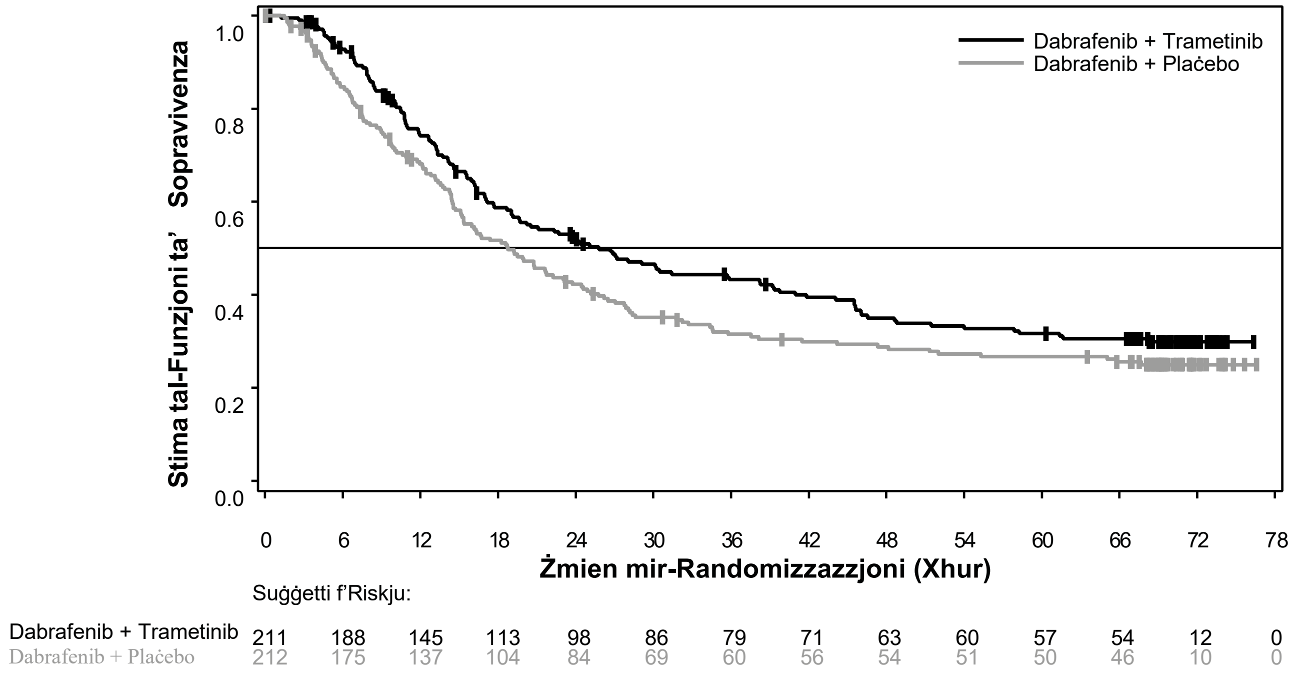
Tabella 6 Ir-riżultati tas-Sopravivenza Globali għall-Istudju MEK115306 (COMBI-d)

	Analiżi tal-OS (data tal-limitu: 12-Jan-2015)		Analiżi tal-OS fuq 5 snin (data tal-limitu: 10-Diċ-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	**Dabrafenib + Plaċebo (n=212)**	**Dabrafenib + Trametinib (n=211)**	**Dabrafenib + Plaċebo (n=212)**
Numru ta' pazjenti				
Mietu (episodju), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Stimi tal-OS (xhur)				
Medjan (95% CI)	25.1 (19.2, NR)	18.7 (15.2, 23.7)	25.8 (19.2, 38.2)	18.7 (15.2, 23.1)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)		0.80 (0.63, 1.01)	
valur-p	0.011		NA	

Stima tas-sopravivenza globali, % (95% CI)	**Dabrafenib + Trametinib (n=211)**	**Dabrafenib + Plaċebo (n=212)**
F'sena 1	74 (66.8, 79.0)	68 (60.8, 73.5)
F'sena 2	52 (44.7, 58.6)	42 (35.4, 48.9)
F'sena 3	43 (36.2, 50.1)	31 (25.1, 37.9)
F'sena 4	35 (28.2, 41.8)	29 (22.7, 35.2)
F'sena 5	32 (25.1, 38.3)	27 (20.7, 33.0)

NR = Ma ntlaħaqx, NA = Mhux applikabbli

Figura 1 Il-kurvaturi ta' sopravivenza globali Kaplan-Meier għall-Istudju MEK115306 (popolazzjoni ITT)



It-titjib għall-endpoint primarju tal-PFS baqa' jinżamm tul medda ta' 5 snin fil-fergħa tal-kombinazzjoni mqabbel mal-monoterapija b'dabrafenib. Deher ukoll titjib fir-rata tar-rispons globali (ORR) u kien osservat ukoll rispons (DoR) fuq medda itwal ta' żmien fil-fergħa tal-kombinazzjoni mqabbel mal-monoterapija b'dabrafenib (Tabella 7).

Tabella 7 Riżultati tal-effikaċja għall-Istudju MEK115306 (COMBI-d)

	Analiżi primarja (data tal-limitu: 26-Aww-2013)		Analiżi aġġornata (data tal-limitu: 12-Jan-2015)		Analiżi fuq 5 snin (data tal-limitu: 10-Diċ-2018)	
Endpoint	**Dabrafenib + Trametinib (n=211)**	**Dabrafenib + Plaċebo (n=212)**	**Dabrafenib + Trametinib (n=211)**	**Dabrafenib + Plaċebo (n=212)**	**Dabrafenib + Trametinib (n=211)**	**Dabrafenib + Plaċebo (n=212)**
PFS[a]						
Marda progressiva jew mewt, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	106 (76)	166 (78)
PFS medja (xhur) (95% CI)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.0 (8.0, 13.9)	8.8 (5.9, 9.3)	10.2 (8.1, 12.8)	8.8 (5.9, 9.3)
Proporzjon tal-Periklu (95% CI)	0.75 (0.57, 0.99)		0.67 (0.53, 0.84)		0.73 (0.59, 0.91)	
Valur P	0.035		<0.001[f]		NA	
ORR[b] % (95% CI)	67 (59.9, 73.0)	51 (44.5, 58.4)	69 (61.8,74.8)	53 (46.3, 60.2)	69 (62.5, 75.4)	54 (46.8, 60.6)
Differenza tal-ORR (95% CI)	15[e] (5.9, 24.5)		15[e] (6.0, 24.5)		NA	
Valur P	0.0015		0.0014[f]		NA	
DoR[ċ] **(xhur)** Medju (95% CI)	9.2[d] (7.4, NR)	10.2[d] (7.5, NR)	12.9 (9.4,19.5)	10.6 (9.1, 13.8)	12.9 (9.3, 18.4)	10.2 (8.3, 13.8)

a – Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (ivvalutata mill-investigatur)
b – Rata ta' Rispons Globali = Rispons Sħiħ + Rispons Parzjali
ċ – Tul tar-Rispons
d – Fil-ħin tar-rappurtar, il-maġġoranza (≥59%) tar-reazzjonijiet ivvalutati mill-investigatur kienu għadhom għaddejjin.
e – Id-differenza tal-ORR ikkalkolata abbażi tar-riżultat tal-ORR mhux arrotondat
f – L-analiżi aġġornata ma kenitx imfassla minn qabel u l-valur-p ma ġiex aġġustat għal ittestjar multiplu
NR = Ma ntlaħaqx
NA = Mhux applikabbli

MEK116513 (COMBI-v):
L-istudju MEK116513 kien studju bejn 2 gruppi, randomizzat u open-label tal-Fażi III li qabbel it-terapija b'kombinazzjoni ta' dabrafenib u trametinib mal-monoterapija b'vemurafenib f'pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħa b'intervent kirurġiku jew metastatika pożittiva għal mutazzjoni BRAF V600. L-endpoint primarju tal-istudju kien OS b'endpoint sekondarju ewlieni ta' PFS. L-individwi kienu stratifikati b'livell ta' lactate dehydrogenase (LDH) (> il-limitu massimu tan-normal (ULN) versus ≤ ULN) u mutazzjoni BRAF (V600E versus V600K).

Għadd totali ta' 704 individwu ġew randomizzati 1:1 għal kombinazzjoni jew għal vemurafenib. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kienu Kawkażjatiċi (>96%) u rġiel (55%), b'età medja ta' 55 sena (24% kellhom l-età ta' ≥65 sena). Il-maġġoranza tal-individwi kellhom marda fl-Istadju IV M1c (61% b'kollox). Il-biċċa l-kbira tal-individwi kellhom LDH ≤ ULN (67%), status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 (70%) u marda vixxerali (78%) fil-linja bażi. B'kollox, 54% tal-individwi kellhom <3 siti ta' mard fil-linja bażi. Il-maġġoranza tal-individwi kellhom melanoma pożittiva għal mutazzjoni BRAF V600E (89%). L-individwi b'metastases fil-moħħ ma ġewx inklużi fl-istudju.

L-OS medjana u r-rati ta' sopravivenza stmati għal sena, sentejn, 3 snin, 4 snin u 5 snin huma ppreżentati f'Tabella 8. Skont analiżi tal-OS fil-5 sena, l-OS medjana għall-fergħa tal-kombinazzjoni kienet ta' madwar 8 xhur itwal mill-OS medjana għall-monoterapija b'vemurafenib (26.0 xhur kontra 17.8 xhur) b'rati ta' sopravivenza fuq 5 snin ta' 36% għall-kombinazzjoni kontra 23% għall-monoterapija b'vemurafenib (Tabella 8, Figura 2). Il-kurvatura tal-OS Kaplan-Meier jidher li ssir

stabbli minn 3 sa 5 snin (ara Figura 2). Ir-rata ta' sopravivenza globali fuq 5 snin kienet ta' 46% (95% CI: 38.8, 52.0) fil-fergħa ta' kombinazzjoni kontra 28% (95% CI: 22.5, 34.6) fil-fergħa mogħtija monoterapija b'vemurafenib f'każ ta' pazjenti b'livell ta' lactate dehydogenase normali fil-linja bażi u 16% (95% CI: 9.3, 23.3) fil-fergħa tal-kombinazzjoni kontra 10% (95% CI: 5.1, 17.4) fil-fergħa mogħtija monoterapija b'vemurafenib f'każ ta' pazjenti b'livell għoli ta' lactate dehydogenase fil-linja bażi.

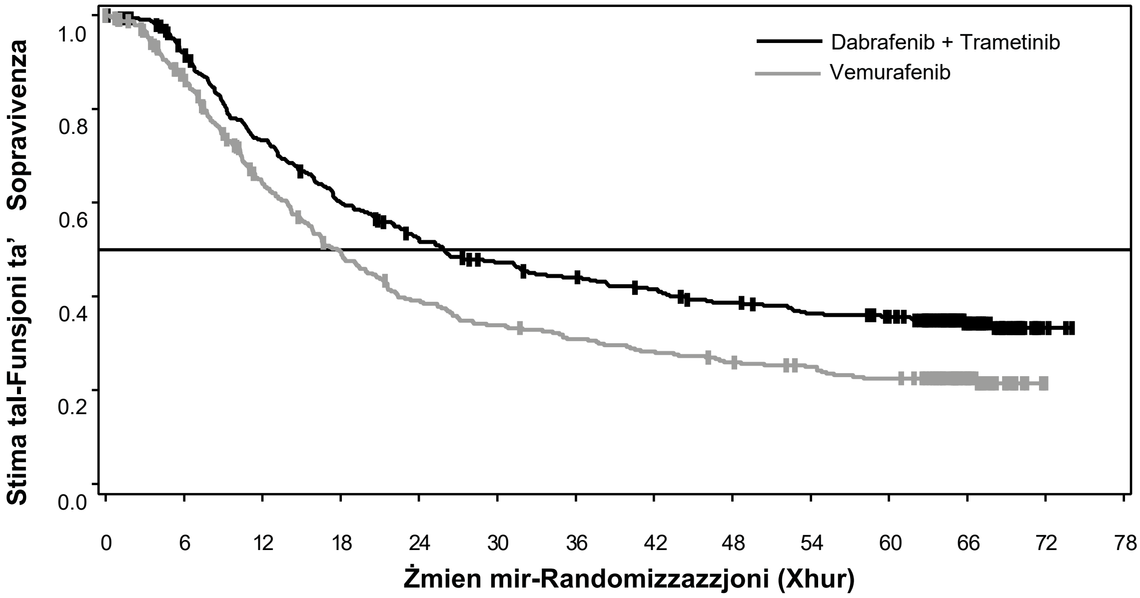
Tabella 8 Ir-riżultati tas-Sopravivenza Globali għall-Istudju MEK116513 (COMBI-v)

	Analiżi tal-OS (data tal-limitu: 13-Mar-2015)		**Analiżi tal-OS fuq 5 snin (data tal-limitu: 08-Ott-2018)**	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	**Vemurafenib (n=352)**	**Dabrafenib + Trametinib (n=352)**	**Vemurafenib (n=352)**
Numru ta' pazjenti				
Mietu (episodju), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Stimi tal-OS (xhur)				
Medjan (95% CI)	25.6 (22.6, NR)	18.0 (15.6, 20.7)	26.0 (22.1, 33.8)	17.8 (15.6, 20.7)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.66 (0.53, 0.81)		0.70 (0.58, 0.84)	
valur-p	<0.001		NA	

Stima tas-sopravivenza globali, % (95% CI))	**Dabrafenib + Trametinib (n=352)**	**Vemurafenib (n=352)**
F'sena 1	72 (67, 77)	65 (59, 70)
F'sena 2	53 (47.1, 57.8)	39 (33.8, 44.5)
F'sena 3	44 (38.8, 49.4)	31 (25.9, 36.2)
F'sena 4	39 (33.4, 44.0)	26 (21.3, 31.0)
F'sena 5	36 (30.5, 40.9)	23 (18.1, 27.4)

NR = Ma ntlaħaqx, NA = Mhux applikabbli

Figura 2 Il-kurvaturi Kaplan-Meier Analiżi aġġornata għall-Istudju MEK116513



Suppetti f'Riskju:

Dabrafenib + Trametinib	352	311	246	201	171	151	140	130	118	109	104	49	4	0
Vemurafenib	352	287	201	154	120	104	94	86	78	72	65	30	1	0

It-titjib għall-endpoint sekondarju tal-PFS baqa' jinżamm tul medda ta' 5 snin fil-fergħa tal-kombinazzjoni mqabbel mal-monoterapija b'vemurafenib. Deher ukoll titjib fl-ORR u kien osservat ukoll DoR fuq medda itwal ta' żmien fil-fergħa tal-kombinazzjoni mqabbel mal-monoterapija b'vemurafenib (Tabella 9).

Tabella 9 Riżultati tal-effikaċja għall-Istudju MEK116513 (COMBI-v)

	Analiżi primarja (Data tal-limitu: 17-Apr-2014)		**Analiżi fuq 5 snin (Data tal-limitu: 08-Ott-2018)**	
Endpoint	**Dabrafenib + Trametinib (n=352)**	**Vemurafenib (n=352)**	**Dabrafenib + Trametinib (n=352)**	**Vemurafenib (n=352)**
PFS[a]				
Marda progressiva jew mewt, N (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
PFS medja (xhur) (95% CI)	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)	12.1 (9.7, 14.7)	7.3 (6.0, 8.1)
Proporzjon tal-Periklu (95% CI)	0.56 (0.46, 0.69)		0.62 (0.52, 0.74)	
Valur *P*	<0.001		NA	
ORR[b] % (95% CI)	226 (64) (59.1, 69.4)	180 (51) (46.1, 56.8)	67 (62.2, 72.2)	53 (47.2, 57.9)
Differenza tal-ORR (95% CI)	13 (5.7, 20.2)		NA	
Valur P	0.0005		NA	
DoR[ċ] (xhur) Medju (95% CI)	13.8[d] (11.0, NR)	7.5[d] (7.3, 9.3)	13.8 (11.3, 18.6)	8.5 (7.4, 9.3)

a – Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (ivvalutata mill-investigatur)
b – Rata ta’ Rispons Globali = Rispons Sħiħ + Rispons Parzjali
ċ – Tul tar-Rispons
d – Fil-ħin tar-rappurtar, il-maġġoranza (59% ta’ dabrafenib+trametinib u 42% ta’ vemurafenib) tar-reazzjonijiet ivvalutati mill-investigatur kienu għadhom għaddejjin
NR = Ma ntlaħaqx
NA = Mhux applikabbli

Terapija b’inibitur preċedenti ta’ BRAF
Teżisti data limitata dwar il-pazjenti li jieħdu l-kombinazzjoni ta’ trametinib ma’ dabrafenib illi wrew progress fuq inibitur preċedenti ta’ BRAF.

Il-Parti B tal-istudju BRF113220 kienet tinkludi koorti ta’ 26 pazjent li wrew progress fuq inibitur BRAF. Il-kombinazzjoni ta’ trametinib 2 mg darba kuljum u dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum uriet attività klinika limitata f’pazjenti li wrew progress fuq inibitur BRAF (ara sezzjoni 4.4). Ir-rata tar-rispons ikkonfermata vvalutata mill-investigatur kienet ta’ 15% (95% CI: 4.4, 34.9) u l-PFS medja kienet ta’ 3.6 xhur (95% CI: 1.9, 5.2). Ġew osservati riżultati simili fil-45 pazjent li qasmu mill-monoterapija b’dabrafenib għat-terapija b’kombinazzjoni ta’ trametinib 2 mg darba kuljum u dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum fil-Parti Ċ ta’ dan l-istudju. F’dawn il-pazjenti ġiet osservata rata ta’ rispons ikkonfermata ta’ 13% (95% CI: 5.0, 27.0) b’PFS medja ta’ 3.6 xhur (95% CI: 2, 4).

Pazjenti b’metatesi fil-moħħ
Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ meta trametinib u dabrafenib jingħataw flimkien lil pazjenti b’melanoma pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 li kellha metatesi fil-moħħ ġew studjati waqt studju mhux randomizzat, open-label, multiċentriku f’Fażi II (studju COMBI-MB). Total ta’ 125 pazjent issieħbu f’erba’ koorti:

- Koort A: pazjenti b’melanoma għall-mutazzjoni BRAF V600E b’metatesi fil-moħħ asintomatika li ma ngħatawx minn qabel terapija lokalizzata diretta fil-moħħ u bil-qagħda tal-punteġġ ta’ prestazzjoni ECOG 0 jew 1.
- Koort B: pazjenti b’melanoma għall-mutazzjoni BRAF V600E b’metatesi fil-moħħ asintomatika li ngħataw minn qabel terapija lokalizzata diretta fil-moħħ u bil-qagħda tal-punteġġ ta’ prestazzjoni ECOG 0 jew 1.

- Koort Ċ: pazjenti b'melanoma għall-mutazzjoni BRAF V600D/K/R b'metatesi fil-moħħ asintomatika, li ngħataw minn qabel jew le terapija lokalizzata diretta fil-moħħ u bil-qagħda tal-punteġġ ta' prestazzjoni ECOG 0 jew 1.
- Koort D: pazjenti b'melanoma għall-mutazzjoni BRAF V600D/E/K/R b'metatesi fil-moħħ asintomatika, li ngħataw minn qabel jew le terapija lokalizzata diretta fil-moħħ u bil-qagħda tal-punteġġ ta' prestazzjoni ECOG 0 jew 1 jew 2.

L-endpoint primarju tal-istudju kien ir-rispons intrakranjali f'Koort A, iddefinit bil-persentaġġ ta' pazjenti b'rispons intrakranjali kkonfermat evalwat mill-investigatur billi ntużat verżjoni 1.1. tal-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST). Ir-rispons intrakranjali evalwat mill-investigatur f'Koorti B, Ċ u D kienu endpoints sekondarji fl-istudju. Minħabba d-daqs żgħir tal-kampjun rifless b'95% CIs wiesa', ir-riżultati f'Koorti B, Ċ, u D għandhom jiġu interpretati b'kawtela. L-effikaċja tar-riżultati tinsab imqassra f'Tabella 10.

Tabella 10 L-effikaċja tad-data skont l-evalwazzjoni tal-investigatur mill-istudju COMBI-MB study

	Il-popolazzjoni tal-pazjenti kollha ttrattati			
Endpoints/ evalwazzjoni	**Koort A N=76**	**Koort B N=16**	**Koort Ċ N=16**	**Koort D N=17**
Ir-rata ta' rispons intrakranjali, % (95% CI)				
	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	59% (32.9, 81.6)
Dewmien tar-rispons intrakranjali, medjan, xhur (95% CI)				
	6.5 (4.9, 8.6)	7.3 (3.6, 12.6)	8.3 (1.3, 15.0)	4.5 (2.8, 5.9)
Rata gloabli ta' rispons, % (95% CI)				
	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	65% (38.3, 85.8)
Sopravivenza mingħajr progressjoni, medjan, xhur (95% CI)				
	5.7 (5.3, 7.3)	7.2 (4.7, 14.6)	3.7 (1.7, 6.5)	5.5 (3.7, 11.6)
Rata globali ta' sopravivenza, medjan, xhur (95% CI)				
	10.8 (8.7, 17.9)	24.3 (7.9, NR)	10.1 (4.6, 17.6)	11.5 (6.8, 22.4)
CI = Intrevall ta' Fiduċja NR = Ma ntlaħaqx				

- <u>*Monoterapija bi trametinib*</u>

Pazjenti li qatt ma ħadu t-trattament qabel
L-effikaċja u s-sigurtà ta' trametinib f'pazjenti b'melanoma mutanti tal-BRAF (V600E u V600K) li ma tistax titneħħa b'intervent kirurġiku jew metastatika ġew evalwati fi studju *open label* randomizzat ta' Fażi III (MEK114267 [METRIC]). Kejl tal-istat ta' mutazzjoni ta' BRAF V600 tal-pazjenti kien meħtieġ.

Pazjenti (N = 322) li qatt ma kienu ħadu t-trattament qabel jew li setgħu rċevew trattament kimoterapika waħda preċedenti fl-ambjent metastatiku [Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Kkurata (ITT)] ġew randomizzati 2:1 biex jirċievu trametinib 2 mg darba kuljum jew kimoterapija (dacarbazine 1 000 mg/m^2 kull 3 ġimgħat jew paclitaxel 175 mg/m^2 kull 3 ġimgħat). Trattament għall-pazjenti kollha tkompliet sal-progressjoni tal-marda, mewta jew irtirar.

L-endpoint primarju tal-istudju kien li jevalwa l-effikaċja ta' trametinib meta mqabbel ma' kimoterapija fir-rigward ta' PFS f'pazjenti b'melanoma pożittiva għall-mutazzjoni V600E/K BRAF avvanzata/metastatika mingħajr storja preċedenti ta' metastasi fil-moħħ (N = 273), li hija meqjusa bħala l-popolazzjoni tal-effikaċja primarja. L-endpoints sekondarji kienu l-PFS fil-popolazzjoni ITT u

l-OS, l-ORR, u d-DoR fil-popolazzjoni tal-effikaċja primarja u l-popolazzjoni ITT. Pazjenti fil-fergħa tal-kimoterapija tħallew jitrassferixxu ruħhom għall-fergħa ta' trametinib wara konferma indipendenti tal-progressjoni. Mill-pazjenti bi progressjoni tal-marda ikkonfermata fil-fergħa tal-kimoterapija, total ta' 51 (47%) ittrasferew ruħhom biex jirċievu trametinib.

Karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbilanċjati bejn il-gruppi tat-trattament fil-popolazzjoni tal-effikaċja primarja u l-popolazzjoni ITT. Fil-popolazzjoni ITT, 54% tal-pazjenti kienu rġiel u kollha kienu Kawkażjatiċi. L-età medjana kienet 54 sena (22% kienu ≥ 65 sena); il-pazjenti kollha kellhom punteġġ ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1; u 3% kellhom storja ta' metastasi fil-moħħ. Ħafna mill-pazjenti (87%) fil-popolazzjoni ITT kellhom mutazzjoni BRAF V600E u 12% tal-pazjenti kellhom BRAF V600K. Ħafna mill-pazjenti (66%) ma rċevew l-ebda kimoterapija qabel, għal marda avvanzata jew metastatika.

Ir-riżultati tal-effikaċja fil-popolazzjoni tal-effikaċja primarja kienu konsistenti ma' dawk fil-popolazzjoni ITT; għalhekk, id-data dwar l-effikaċja għall-popolazzjoni ITT biss hija ppreżentata fit-Tabella 11. Kurvi Kaplan-Meier tal-OS ivvalutatata mill-investigatur (analiżi *post-hoc* 20 ta' Mejju, 2013) hija ppreżentata fil-Figura 3.

Tabella 11 L-investigatur evalwa r-riżultati tal-effikaċja (popolazzjoni ITT)

Endpoint	Trametinib	Kemoterapija[a]
Soppravvivenza Mingħajr Progressjoni	**(N = 214)**	**(N = 108)**
PFS medjana (xhur) (95% CI)	4.8 (4.3, 4.9)	1.5 (1.4, 2.7)
Proporzjon tal-Periklu (95% CI) Valur p	0.45 (0.33, 0.63) <0.0001	
Ir-Rata Globali tar-Rispons (%)	22	8

ITT = Intenzjoni li tiġi Kkurata; PFS = Sopravivenza mingħajr progressjoni; CI = intervall ta' fiduċja.
[a] Kimoterapija inkludiet pazjenti fuq dacarbazine (DTIC) 1 000 mg/m^2 kull 3 ġimgħat jew paclitaxel 175 mg/m^2 kull 3 ġimgħat.

Ir-riżultat PFS kien konsistenti fis-sottogrupp ta' pazjenti b'melanoma pożittiva għall-mutazzjoni V600K (HR = 0.50; \ [95% CI: 0.18, 1.35], p=0.0788).

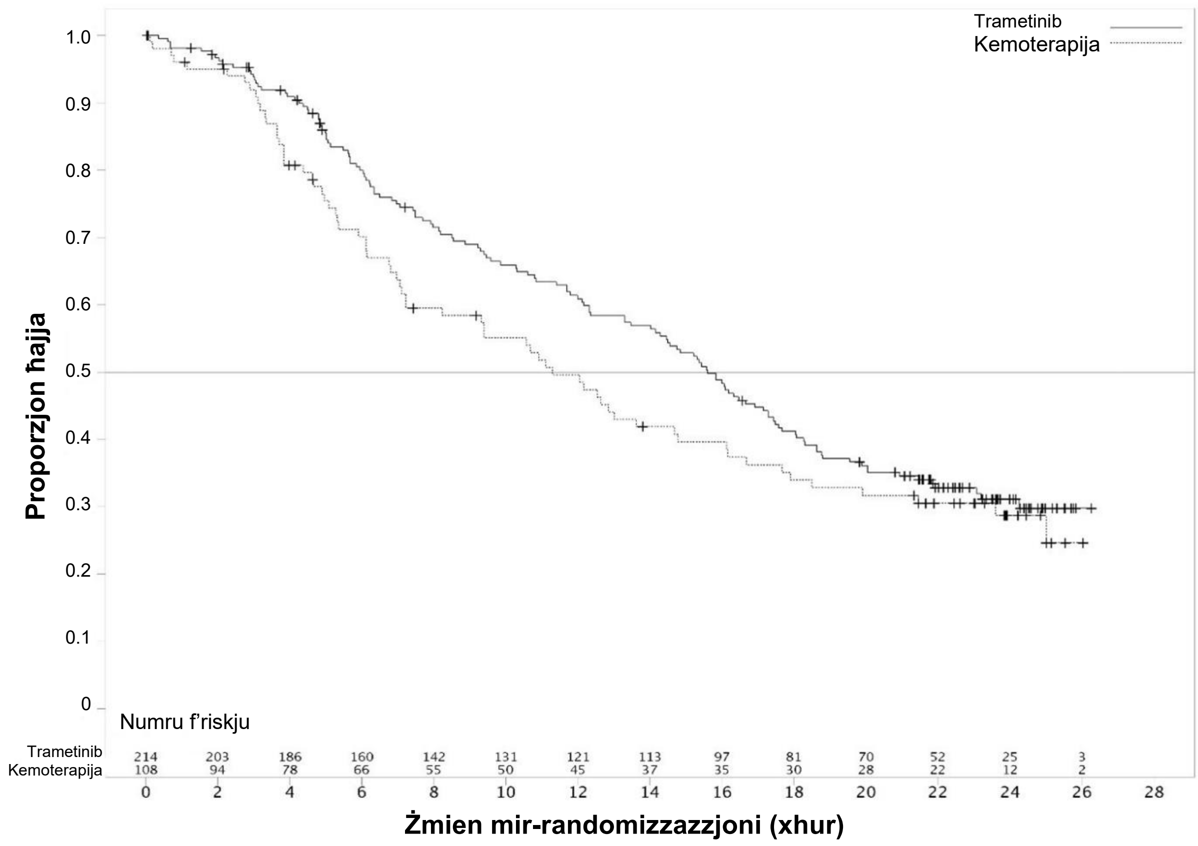
Saret analiżi addizzjonali tal-OS abbażi tal-qasma tad-data tal-20 ta' Mejju 2013, ara Tabella 12.

Għal Ottubru 2011, 47% tal-individwi ġew trasferiti, filwaqt li għal Mejju 2013, 65% tal-individwi ġew trasferiti.

Tabella 12 Data tas-sopravivenza mill-analiżi primarja u *post-hoc*

Dati tal-limitu	Trattament	Numru ta' mwiet (%)	Xhur medjani OS (95% CI)	Proporzjon ta' periklu (95% CI)	Perċentwal ta' sopravivenza wara 12-il xahar (95% CI)
26 ta' Ottubru 2011	Kemoterapija (n=108)	29 (27)	NR	0.54 (0.32, 0.92)	NR
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NR		NR
20 ta' Mejju 2013	Kemoterapija (n=108)	67 (62)	11.3 (7.2, 14.8)	0.78 (0.57, 1.06)	50 (39, 59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15.6 (14.0, 17.4)		61 (54, 67)
NR=ma ntlaħaqx					

Figura 3 Kurvi Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (OS analiżi ad-hoc 20 ta' Mejju, 2013)



Trattament preċedenti b'inibitur BRAF

Fi studju ta' Fażi II b'fergħa waħda, imfassal biex jevalwa r-rata ta' rispons oġġettiva, is-sigurtà, u l-farmakokinetika wara dożaġġ ta' trametinib 2.0 mg darba kuljum f'pazjenti b'melanoma metastatika pożittiva għal mutazzjoni BRAF V600E, V600K, jew V600D ta' BRAF (MEK113583), ġew irreġistrati żewġ gruppi separati: Grupp A: pazjenti b'trattament preċedenti b'inibitur BRAF jew bi jew mingħajr terapija preċedenti oħra, Grupp B: pazjenti b'tal-inqas kimoterapija jew immunoterapija waħda qabel, mingħajr trattament minn qabel b'inibitur BRAF.

F'Grupp A ta' dan l-istudju, trametinib ma weriex attività klinika f'pazjenti li kienu urew progress fuq terapija ta' inibituri BRAF qabel.

Trattament adjuvanti ta' melanoma fi Stadju III

BRF115532 (COMBI--AD)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' trametinib flimkien ma' dabrafenib kienu studjati fi studju ta' Fażi III, multiċentriku, mhux randomizzat, *double--blind*, ikkontrollat bi plaċebo f'pazjenti b'melanoma fi Stadju III (Stadju IIIA, [metastasi tan-nodi limfatiċi >1 mm], IIIB jew IIIC) b'mutazzjoni BRAF V600 E/K fil-ġilda, wara tneħħija sħiħa b'intervent kirurġiku.

Il-pazjenti ngħażlu b'mod randomizzat 1:1 sabiex jingħataw jew terapija mħallta (dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum u trametinib 2 mg darba kuljum) jew żewġ plaċebi għal perjodu ta' 12-il xahar. Sabiex wieħed jissieħeb ried ikun neħħa l-melanoma b'mod sħiħ b'intervent kirurġiku b'limfodenekotomija sħiħa sa 12-il ġimgħa qabel ir-randomizzazzjoni. Kwalunkwe trattament sistemiku mogħti minn qabel għal kontra l-kanċer, inkluż radjuterapija, ma kienx permess. Pazjenti bi storja ta' malinni eżistenti, jekk ħielsa mill-marda għal mill-inqas 5 snin, kienu eliġibbli. Pazjenti li ppreżentaw malinni b'attivazzjoni kkonfermata tal-mutazzjonijiet RAS ma kinux eliġibbli. Il-pazjenti tqassmu skont il-qagħda tal-mutazzjoni BRAF (V600E kontra V600K) u l-istadju tal-marda qabel l-intervent kirurġiku permezz tas-seba' edizzjoni tas-Sistema ta' Stadji tal-Melanoma tal-Kumitat Konġunt għall-Kanċer (AJCC) (skont is-sottostadju ta' Stadju III, li jindika livelli differenti ta' involviment tal-għeqiedi limfatiċi u d-daqs u l-ulċerazzjoni tat-tumur ewlieni). L-*endpoint* primarju kien is-sopravivenza ħielsa minn rikaduta (RFS) kif evalwata mill-investigatur, iddefinita bħala ż-żmien mir-randomizzazzjoni sa ma feġġet il-marda mill-ġdid jew sal-mewt minħabba kwalunkwe kawża. L-evalwazzjoni radjoloġika tat-tumur twettqet kull 3 xhur għall-ewwel sentejn u wara dan kull 6 xhur, sakemm ma dehritx l-ewwel rikaduta. L-*endpoints* sekondarji jinkludu s-sopravivenza ġenerali (OS, *endpoint* sekondarju ewlieni), nuqqas ta' rikaduta (FFR) u sopravivenza ħielsa minn metastażi distanti (DMFS).

Total ta' 870 pazjent kienu randomizzati fi gruppi ta' terapija mħallta (n=438) u plaċebo (n=432). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu Kawkażjatiċi (99%) u rġiel (55%), bl-età medja ta' 51 sena (18% kellhom ≥65 sena). L-istudju kien jinkludi pazjenti bis-sottostadji kollha tal-marda fi Stadju III qabel it-tneħħija b'intervent kirurġiku; 18% ta' dawn il-pazjenti kellhom involviment tal-għenieqed limfatiċi identifikati biss b'mikroskopju u bla ebda ulċerazzjoni tat-tumur primarju. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom mutazzjoni BRAF V600E (91%).

Id-dewmien medju tal-*follow up* fiż-żmien tal-analiżi primarja kien ta' 2.83 snin fil-grupp mogħti taħlita ta' dabrafenib u trametinib u 2.75 snin fil-grupp mogħti l-plaċebo.

Ir-riżultati tal-analiżi primarja ta' RFS huma ppreżentati f'Tabella 13. L-istudju wera differenza statistikament sinjifikanti fir-riżultat primarju ta' RFS evalwat mill-investgatur bejn il-gruppi ta' trattament, b'RFS medju ta' 16.6 xhur għall-grupp ta' plaċebo u għadu ma ntlaħaqx mill-grupp mogħti t-taħlita (HR: 0.47; 95% tal-intervall ta' kunfidenza: (0.39, 0.58); $p=1.53\times10^{-14}$). Il-benefiċċju osservat ta' RFS intwera b'mod konsistenti fost is-sottogruppi ta' pazjenti inkluż l-età, is-sess u r-razza. Ir-riżultati kienu wkoll konsistenti fost il-fatturi kollha ta' stratifikazzjoni b'rabta mal-istadju tal-marda u t-tip ta' mutatzzjoni BRAF V600.

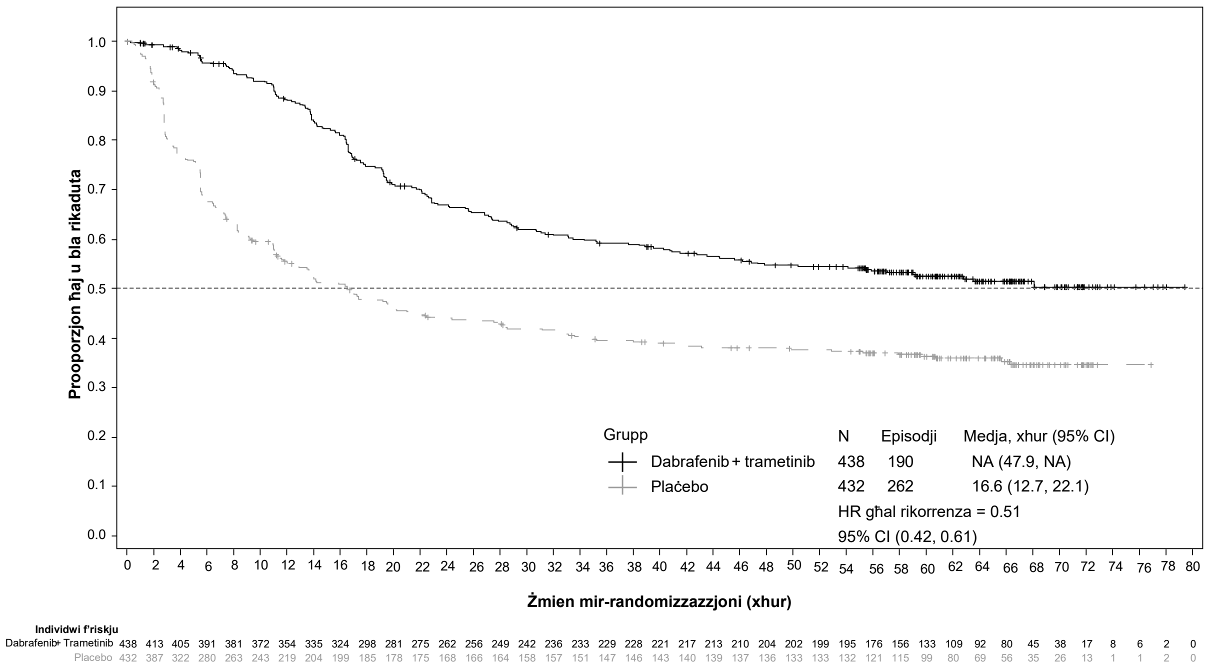
Tabella 13 Riżultati tal-RFS evalwati mill-investigatur għall-Istudju BRF115532 (analiżi primarja COMBI-AD)

Parametru tal-RFS	Dabrafenib + Trametinib N=438	Plaċebo N=432
Għadd ta' episodji, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Rikorrenza	163 (37%)	247 (57%)
Rikaduta b'metastażi distanti	103 (24%)	133 (31%)
Mewt	3 (<1%)	1 (<1%)
Medja (xhur)	NE	16.6
(95% CI)	(44.5, NE)	(12.7, 22.1)
Proporzjon ta' periklu[1]	0.47	
(95% CI)	(0.39, 0.58)	
valur p[2]	1.53×10^{-14}	
Rata ta' sena (95% CI)	0.88 (0.85, 0.91)	0.56 (0.51, 0.61)
Rata ta' sentejn (95% CI)	0.67 (0.63, 0.72)	0.44 (0.40, 0.49)
Rata ta' 3 snin (95% CI)	0.58 (0.54, 0.64)	0.39 (0.35, 0.44)

[1] Il-proporzjon ta' periklu jinkiseb mill-istratifikazzjoni tal-mudell Pike.
[2] Il-valur p jinkiseb mit-test log-rank stratifikat f'livell b'żewġ naħat (il-fatturi ta' stratifikazzjoni kienu l-istadji tal-marda – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – u t-tip ta' mutazzjoni BRAF V600 – V600E vs. V600K)
NE = mhux stimabbli

Abbażi ta' data aġġornata b'29 xahar addizzjonali ta' segwitu meta mqabbla mal-analiżi primarja (segwitu minimu sa 59 xahar), il-benefiċċju RFS inżamm b'HR stmat ta' 0.51 (95% CI: 0.42, 0.61) (Figura 4). Ir-rata tal-RFS fuq medda ta' 5 snin kienet ta' 52% (95% CI: 48, 58) fost il-grupp mogħti t-taħlita mqabbla ma' 36% (95% CI: 32, 41) fost il-grupp mogħti l-plaċebo.

Figura 4 Kurvaturi Kaplan-Meier RFS għall-Istudju BRF115532 (popolazzjoni ITT, riżultati aġġornati)



Fiż-żmien tal-analiżi finali tal-OS, id-dewmien medjan tal-*follow-up* kien 8.3 snin fil-fergħa kombinata u 6.9 snin fil-fergħa tal-plaċebo. Id-differenza osservata fl-OS ma kinitx statistikament sinifikanti (HR: 0.80; 95% CI: 0.62, 1.01) b'125 avveniment (29%) fil-fergħa kombinata u

136 avveniment (31%) fil-fergħa plaċebo. Ir-rati stmati ta' OS ta' 5 snin kienu 79% fil-fergħa kombinata u 70% fil-fergħa tal-plaċebo, u rati stmati ta' OS ta' 10 snin kienu 66% fil-fergħa kombinata u 63% fil-fergħa tal-plaċebo.

Kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar

Studju BRF113928
L-effikaċja u s-sigurtà ta' trametinib flimkien ma' dabrafenib kienu studjati fi studju ta' Fażi II, bi tliet gruppi,multiċentriku, mhux randomizzat u *open label* li fih kienu rreġistrati pazjenti b'NSCLC ta' Stadju IV b'mutazzjoni BRAF V600E. L-endpoint primarju kien l-ORR permezz ta' RECIST 1.1 ivvalutati mill-investigatur. L-endpoints sekondarji inkludew DoR, PFS, OS, u l-farmakokinetika tas-sigurtà u tal-popolazzjoni. L-ORR, id-DoR u l-PFS kienu vvalutati wkoll minn Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (*Independent Review Committee* - IRC) bħala analiżi tas-sensittività.

Il-gruppi kienu rreġistrati f'sekwenza:
- Grupp A: Monoterapija (dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum), 84 pazjent irreġistrati. 78 pazjent kien ingħatatilhom trattament sistemiku preċedenti għall-mard metastatiku tagħhom.
- Grupp B: Terapija ta' kombinazzjoni (dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum u trametinib 2 mg darba kuljum), 59 pazjent irreġistrati. 57 pazjent kellhom minn waħda sa tliet ta' kuri sistemiċi preċedenti għall-mard metastatiku tagħhom. Żewġ pazjenti ma kienet saritilhom l-ebda trattament sistemiku preċedenti u kienu inklużi fl-analiżi ta' pazjenti rreġistrati fi grupp Ċ.
- Grupp C: Terapija ta' kombinazzjoni (dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum u trametinib 2 mg darba kuljum), 34 pazjent. Il-pazjenti kollha ngħataw prodotti mediċinali ta' studju bħala trattament tal-ewwel linja għal mard metastatiku.

Fost it-total ta' 93 pazjent li kienu rreġistrati fil-gruppi B u C ta' terapija ta' kombinazzjoni, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu Kawkażjatiċi (>90%), kien hemm ammont simili ta' nisa u rġiel (54% f'paragun ma' 46%), b'età medjana ta' 64 sena f'pazjenti fuq terapija tat-tieni linja u ogħla u 68 sena fil-pazjenti fuq terapija tal-ewwel linja. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (94%) irreġistrati fil-gruppi kkurati b'terapija ta' kombinazzjoni kellhom status ta' prestazzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1. 26 (28%) qatt ma kienu pejpu qabel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom istoloġija mhux skwamuża. Fil-popolazzjoni kkurata qabel, 38 pazjent (67%) kellhom tip wieħed ta' terapija sistemika kontra l-kanċer għal mard metastatiku.

Fiż-żmien tal-analiżi primarja, l-endpoint primarju tal-ORR ivvalutat mill-investigatur, fil-popolazzjoni tal-ewwel linja kien ta' 61.1% (95% CI, 43.5%, 76.9%) u fil-popolazzjoni kkurata qabel kien ta' 66.7% (95% CI, 52.9%, 78.6%). Dawn laħqu punt statistikament sinifikanti biex tiġi rrifjutata l-ipoteżi nulla li l-ORR ta' dabrafenib flimkien ma' trametinib għal din il-popolazzjoni b'NSCLC kien ugwali għal 30% jew anqas. Ir-riżultati tal-ORR ivvalutati mill-IRC kienu konsistenti mal-valutazzjoni tal-investigatur. L-analiżi finali tal-effikaċja mwettqa 5 snin wara l-ewwel doża tal-aħħar tas-suġġett hija ppreżentata f'Tabella 14.

Tabella 14 Sommarju tal-effikaċja fil-gruppi ta' trattament ta' kombinazzjoni bbażat fuq reviżjoni tar-radjoloġija tal-investigatur u dik indipendenti

Endpoint	Analiżi	Kombinazzjoni tal-Ewwel Linja N=36[1]	Kombinazzjoni tat-Tieni Linja Plus N=57[1]
Rispons ikkonfermat globali n (%) (95% CI)	Mill-Investigatur Mill-IRC	23 (63.9%) (46.2, 79.2) 23 (63.9%) (46.2, 79.2)	39 (68.4%) (54.8, 80.1) 36 (63.2%) (49.3, 75.6)
DoR Medjan Xhur (95% CI)	Mill-Investigatur Mill-IRC	10.2 (8.3, 15.2) 15.2 (7.8, 23.5)	9.8 (6.9, 18.3) 12.6 (5.8, 26.2)
PFS Medjana Xhur (95% CI)	Mill-Investigatur Mill-IRC	10.8 (7.0, 14.5) 14.6 (7.0, 22.1)	10.2 (6.9, 16.7) 8.6 (5.2, 16.8)
OS Medjan Xhur (95% CI)	-	17.3 (12.3, 40.2)	18.2 (14.3, 28.6)
[1] data cut-off: 7 January 2021			

Kanċer tat-tirojde differenzjat (DTC)

Studju CDRB436J12301 (J12301)
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' trametinib flimkien ma' dabrafenib (D+T) kienu evalwati fi studju J12301, studju multiċentriku f'fażi III randomizzat (2:1), double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo fost pazjenti adulti b'kanċer pożittiv tat-tirojde differenzjat avvanzat lokalment jew metastatiku b'mutazzjoni BRAF V600E, refrattorju għal jew mhux eleġibbli għal jodju radjuattiv li kompla jipprogressa wara massimu ta' żewġ terapiji li jolqtu lil VEGFR mogħtija minn qabel (li jinkludu, imma mhux limitat għal, lenvatinib jew sorafenib). Il-qagħda tal-mutazzjoni BRAF V600E kienet ikkonfermata b'mod ċentrali billi ntużat il-prova Cobas® 4800.

153 pazjent ingħażlu għal għarrieda biex jingħataw trametinib 2 mg darba kuljum mill-ħalq flimkien ma' dabrafenib150 mg darbtejn kuljum mill-ħalq (N=101) jew plaċebo (N=52). Pazjenti b'tumur pożittiv għall-fużjoni RET kienu esklużi. Ir-randomizzazzjoni kienet stratifikata skont jekk qabel kenux ingħataw lenvatinib (iva kontra le) u skont l-ammont ta' terapiji li jolqtu lil VEGFR mogħtija qabel (1 kontra 2). Pazjenti eliġibbli randomizzati għall-plaċebo ngħataw il-permess li jgħaddu għal D+T malli kien hemm kienet ikkonfermata progressjoni tal-marda milll-kumitat ta' reviżjoni radjuloġika indipendenti anonimu (BIRC). Il-pazjenti komplew bit-trattament ta' studju għami sakemm baqgħu jesperjenzaw benefiċċju kliniku jew sakemm kien hemm tossiċità inaċċettabbli. L-endpoint primarju kien is-sopravivenza ħielsa mill-progressjoni (PFS) evalwata minn BIRC. L-endpoinds sekondarji ewlenin kienu r-rata tar-rispons globali (ORR) kif evawata minn BIRC, u s-sopravivenza globali (OS).

L-età medjana kienet ta' 64 sena (medda ta' 36 sa 82 sena) bi 12 (8%) kellhom ≥75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu Ażjatiċi (86%) u 52% kienu nisa. Il-pazjenti kollha kellhom dijanjosi kkonfermata ta' karċinoma papillari tat-tirojde. Ebda pazjent b'karċinoma follikulari tat-tirojde ma kienu inklużi f'dan l-istudju. L-użu ta' lenvatinib minn qabel kien irrappurtat f'31% tal-pazjenti, u l-maġġoranza (78%) kienu ngħataw minn qabel terapija waħda li tolqot lil VEGFR. Il-qagħda performattiva fil-linjabażi tal-ECOG kienet ta' 0 (50%), 1 (47%) jew 2 (3%). Iż-żmien medjan kemm dam it-trattament kien ta' 14.5 xhur fil-grupp mogħti D+T u ta' 5.5 xhur fil-grupp mogħti l-plaċebo.

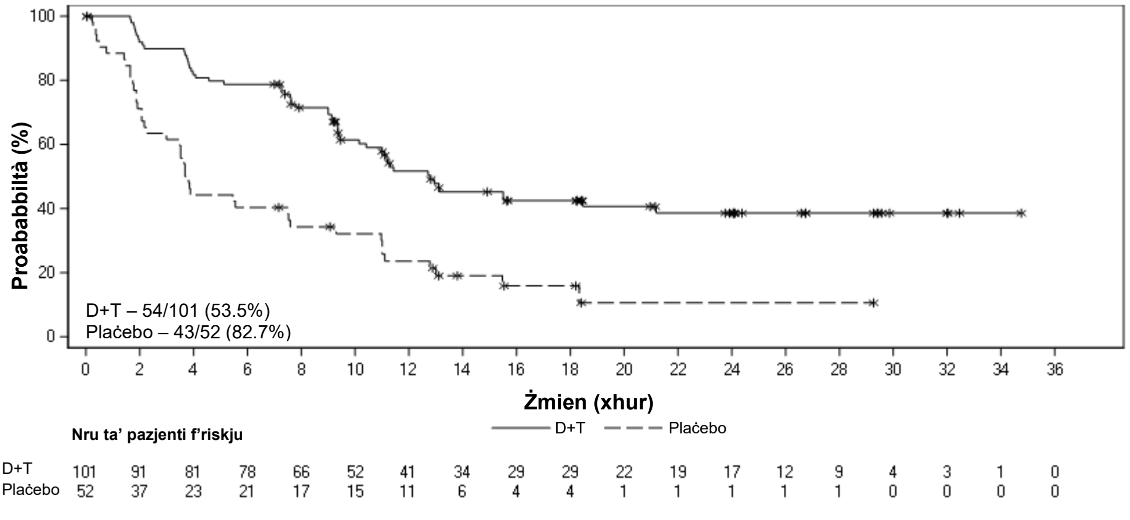
Ir-riżultati tal-analiżi primarja (bid-data massima tat-22 Jannar 2025 u follow-up medjan ta' 17-il xahar) huma ppreżentati f'Tabella 15 u f'Figura 5. L-istudju wera titjib qawwi statistikament kemm fil-PFS u fl-ORR.

Tabella 15 Riżultati dwar l-effikaċja f'DTC (analiżi primarja studju J12301, ITT)

	Dabrafenib + trametinib n=101	Plaċebo n=52
Sopravivenza ħielsa mill-progressjoni* (PFS) għall-BIRC		
Episodji (%)	54 (53.5%)	43 (82.7%)
PFS medjana f'xhur (95% CI)[a]	12.8 (10.2, 21.2)	3.7 (2.3, 7.5)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)[b]	0.38 (0.25, 0.57)	
valur p (naħa waħda)[c]	<0.001	
L-aħjar rispons globali kkonfermat għal BIRC		
ORR ikkonfermat, n (%)	58 (57.4%)	2 (3.8%)
(95% CI)[d]	(47.2, 67.2)	(0.5, 13.2)
valur p (naħa waħda)[e]	<0.001	
Sopravivenza globali (OS)[f]		
Mwiet, n (%)	27 (26.7%)	19 (36.5%)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)[b]	0.66 (0.36, 1.19)	

*L-analiżi primarja ta' PFS atinkludi l-esklużjoni ta' trattament ġdid kontra l-kanċer. Ir-riżultati tal-PFS bl-esklużjoni jew le ta' trattament ġdid kontra l-kanċer kienu konsistenti.
CI: intervall ta' kunfidenza, ORR=rata tar-rispons globali (CR+PR); PR u CR huma kkonfermati b'evalwazzjonijiet ripetuti mwettqa sa mhux inqas minn 4 ġimgħat wara li ntlaħaq l-ewwel kriterju tar-rispons.
[a] Abbażi tal-istima ta' Kaplan-Meier.
[b] Abbażi tal-mudell ta' rigressjoni Cox stratifikat skont l-għoti ta' lenvatinib minn qabel (iva vs le) u l-għadd ta' terapiji li jolqtu VEGFR mogħtija qabel (1 vs 2).
[c] Abbażi ta-test log rank stratifikat skont l-għoti ta' lenvatinib minn qabel (iva vs le) u l-għadd ta' terapiji li jolqtu VEGFR mogħtija qabel (1 vs 2).
[d] Binomjali eżatt skont Clopper and Pearson ta' 95% CI.
[e] Abbażi tat-test stratifikat ta' Cochran-Mantel-Haenszel t skont l-għoti ta' lenvatinib minn qabel (iva vs le) u l-għadd ta' terapiji li jolqtu VEGFR mogħtija qabel (1 vs 2).
[f] It-titjib fl-OS ma kienx qawwi statistikament (fil-mument tal-analiżi primarja , 30 pazjent [57.7%] kienu diġà għaddew mill-grupp mogħti placebo għall-grupp mogħti D+T).

Figura 5 Kurvaturi Kaplan-Meier PFS għall-istudju J12301 (analiżi primarja)



Studji oħra – analiżi tal-ġestjoni tad-deni

L-Istudju CPDR001F2301 (COMBI-i) u l-Istudju CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Deni kien osservat f'pazjenti ttrattati b'terapija kombinata ta' dabrafenib u trametinib mogħtija flimkien. L-istudji tar-reġistrazzjoni inizjali għat-terapija kombinata fl-ambjent ta' melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika (COMBI-d u COMBI-v; N totali=559) u fl-ambjent ta' melanoma aġġuvanti (COMBI-AD, N=435) irrakkomandaw li jitwaqqaf biss dabrafenib fil-każ ta' deni (deni ≥38.5°C). Fiż-żewġ studji sussegwenti fl-ambjent ta' melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika

(fergħa ta' kontroll COMBI-i, N=264) u ta' melanoma aġġuvanti (COMBI-Aplus, N=552), kienet rakkomandata l-interruzzjoni taż-żewġ prodotti mediċinali meta t-temperatura tal-pazjent tkun ≥38ºC (COMBI-Aplus), jew mal-ewwel sintomu ta' deni (COMBI-i; COMBI-Aplus għal deni rikorrenti). F'COMBI-i u COMBI-Aplus kien hemm inċidenza aktar baxxa ta' deni ta' grad 3/4, deni b'kumplikazzjonijiet, dħul fl-isptar minħabba avvenimenti avversi serji ta' deni ta' interess speċjali (AESIs, *adverse events of special interest*), iż-żmien kemm damu l-AESIs tad-deni, u t-twaqqif permanenti miż-żewġ prodotti mediċinali minħabba AESIs tad-deni (b'din tal-aħħar fl-ambjent aġġuvanti biss) mqabbla ma' COMBI-d, COMBI-v u COMBI-AD. L-istudju COMBI-Aplus laħaq il-punt finali primarju tiegħu b'rata komposta ta' 8.0% (CI ta' 95%: 5.9, 10.6) għal deni ta' grad 3/4, dħul l-isptar minħabba d-deni, jew twaqqif permanenti tat-trattament minħabba d-deni mqabbla ma' 20.0% (CI ta' 95%: 16.3, 24.1) għall-kontroll storiku (COMBI-AD).

Popolazzjoni pedjatrika

Data minn studji kliniċi f'pazjenti adolexxenti b'melanoma hija limitata ħafna u ntużat estrapolazzjoni mid-data dwar l-adulti biex tiġi stabbilita l-effikaċja. Studju Taljan retrospettiv ippubblikat iddeskriva 6 parteċipanti pedjatriċi b'melanoma avvanzata pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 li ġew ittrattati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib. L-età medjana fiż-żmien tad-dijanjożi kienet ta' 15-il sena u d-dożi tal-bidu kienu jvarjaw minn 125 mg sa 150 mg darbtejn kuljum għal dabrafenib u minn 1.5 mg sa 2 mg darba kuljum għal trametinib. Ma ġiet innotata l-ebda rikorrenza tal-marda f'4 pazjenti fl-ambjent aġġuvanti wara segwitu medjan ta' 22 xahar. Fl-ambjent metastatiku, ġew irrappurtati każ wieħed ta' rispons sħiħ u każ wieħed ta' marda progressiva.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Trametinib huwa assorbit mill-ħalq mal-ħin medjan biex jintlaħqu konċentrazzjonijiet massimi ta' 1.5 sigħat wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' doża ta' pillola waħda ta' 2 mg hija 72% meta mqabbla ma' mikrodoża ġol-vini (IV). Iż-żieda fl-espożizzjoni (C_{max} u AUC) kienet proporzjonali għad-doża wara doża ripetuta. Wara l-għoti ta' 2 mg darba kuljum, is-C_{max} medju ġeometriku ta' stat stabbli, l-$AUC_{(0-\tau)}$ u l-konċentrazzjoni qabel id-doża kienu 22.2 ng/ml, 370 ng*siegħa/mL u 12.1 ng/ml, rispettivament bi proporzjon massimu:minimu baxx (1.8). Varjabilità bejn is-suġġetti fl-istat fiss kienet waħda baxxa (<28%).

Trametinib jakkumula b'dożaġġ ripetut ta' kuljum bi proporzjon medju ta' akkumulazzjoni ta' 6.0 sa doża ta' 2 mg darba kuljum. Sa Jum 15 inkiseb stat fiss.

Għoti ta' doża waħda ta' trametinib ma' ikla b'ħafna kaloriji u b'ħafna xaħam irriżulta fi tnaqqis ta' 70% u 10% fis-C_{max} u fl-AUC, rispettivament meta mqabbla mal-kundizzjonijiet ta' sawm (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5) .

Distribuzzjoni

L-irbit ta' trametinib mal-proteini umani huwa 97.4%. Trametinib għandu volum ta' distribuzzjoni ta' madwar 1 200 L determinat wara l-għoti ta' 5 µg mikrodoża ġol-vini.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* u *in vivo* wrew li trametinib huwa metabolizzat primarjament permezz ta' deaċetilitazzjoni waħdu jew flimkien ma' monossiġinazzjoni. Il-metabolit *deacetylated* kien metabolizzat aktar b' glukuronidazzjoni. Ossidazzjoni ta' CYP3A4 huwa kkunsidrat passaġġ minuri tal-metaboliżmu. Id-deaċetilitazzjoni hija medjata minn carboxyl-esterases 1b, 1c u 2, b'kontribuzzjonijiet possibbliminn enzimi idrolitiċi oħrajn.

Wara dożi waħidhom u ripetuti ta' trametinib, trametinib bħala l-'omm' huwa l-komponent ewlieni li jiċċirkola fil-plażma.

Eliminazzjoni

Il-half-life terminali hija ta' 127 siegħa (5.3 ijiem) wara għoti ta' doża waħda. Eliminazzjoni ta' trametinib mill-plasma b'IV hija 3.21 L/hr.

L-irkupru totali tad-doża kien baxx wara perjodu ta' 10 ijiem ta' ġbir (<50%) wara l-għoti ta' doża waħda orali ta' trametinib radjutikkettat bħala soluzzjoni, minħabba l-half-life twila ta' eliminazzjoni. B'mod predominanti, il-materjal relatat mal-mediċina tneħħa fl-ippurgar (80% tar-radjuattività rkuprata) u sa ċertu punt minuri fl-awrina (≤19%). Inqas minn 0.1% tad-doża mneħħija ġiet irkuprata bħala 'omm' fl-awrina.

Popolazzjonijiet ta' pazjenti speċjali

Indeboliment tal-fwied

Analiżi farmakokinetiċi tal-popolazzjoni u data minn studju farmakoloġiku kliniku f'pazjenti b'funzjoni epatika normali jew b'żidiet ħfief, moderati jew severi ta' bilirubin u/jew AST (abbażi tal-klassifikazzjoni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer [NCI]) jindikaw li l-funzjoni epatika ma taffettwax b'mod sinifikanti t-tneħħija mill-ħalq ta' trametinib.

Indeboliment renali

Mhuwiex probabbli li indeboliment renali jkollu effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetiċi ta' trametinib meta wieħed iqis li l-eliminazzjoni renali ta' trametinib hija baxxa. Il-farmakokinetika ta' trametinib kienet ikkaratterizzata f'223 pazjent irreġistrati fi studji kliniċi b'trametinib li kellhom indeboliment renali ħafif u 35 pazjent b'indeboliment renali moderat permezz ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Indeboliment renali ħafif u moderat ma kellhom ebda effett fuq l-espożizzjoni ta' trametinib (<6% għal kull grupp). M'hemmx data disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (medda 19-92 sena), l-età ma kellha ebda effett kliniku rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' trametinib. Data ta' sigurtà f'pazjenti ≥75 sena hija limitata (ara sezzjoni 4.8).

Razza

L-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' trametinib bejn il-pazjenti Asjatiċi u Kawkasi. M'hemmx biżżejjed data biex jiġi evalwat l-effett potenzjali ta' razez oħra fuq il-farmakokinetika ta' trametinib.

Popolazzjoni pedjatrika

L-espożizzjonijiet farmakokinetiċi ta' trametinib f'dożaġġ aġġustat għall-piż f'pazjenti adolexxenti kienu fil-medda ta' dawk osservati fl-adulti.

Piż tal-ġisem u sess

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, is-sess u l-piż tal-ġisem instabu li jinfluwenzaw it-tneħħija mill-ħalq ta' trametinib. Għalkemm individwi li huma nisa żgħar huma mbassra li jkollhom esponiment ogħla minn individwi rġiel itqal, dawn id-differenzi mhuwiex probabbli li jkunu klinikament rilevanti u l-ebda aġġustament fid-doża ma huwa ggarantit.

Interazzjonijiet tal-prodott mediċinali

Effetti ta' trametinib fuq enzimi u trasportaturi metabolizzanti tal-mediċina: Data *in vitro* u *in vivo* tissuġġerixxi li trametinib x'aktarx ma jaffettwax il-farmakokinetiċi ta' prodotti mediċinali oħra. Abbażi ta' studji in vitro, trametinib mhuwiex inibitur ta' CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 u CYP3A4. Trametinib instab li huwa inibitur *in vitro* ta' CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19, induttur ta' CYP3A4 u inibitur tat-trasportaturi OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp u BCRP. Madankollu, abbażi tad-doża baxxa u tal-espożizzjoni sistemika klinika baxxa relattiva għall-valuri tal-potenza tal-inibizzjoni jew tal-induzzjoni *in vitro*, trametinib mhuwiex meqjus li huwa inibitur jew induttur *in vivo* ta' dawn l-enzimi jew it-trasportaturi, għalkemm tista' sseħħ inibizzjoni temporanja ta' substrati BCRP fl-imsaren (ara sezzjoni 4.5).

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq Trametinib: Data *in vivo* u *in vitro* tindika li l-PK ta trametinib mhuwiex probabbli li jiġi affettwat minn prodotti mediċinali oħrajn. Trametinib mhux substrat tal-enzimi CYP jew tat-trasportaturi BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 u MATE1. Trametinib huwa substrat *in vitro* ta' BSEP u t-trasportatur ta' effluss P-gp. Għalkemm mhux probabbli li l-espożizzjoni għal tramatinib tiġi affettwata minn inibizzjoni ta' BSEP, ma tistax tiġi eskluża żieda fil-livelli ta' trametinib wara inibizzjoni qawwija ta' P-gp epatika (ara sezzjoni 4.5).

Effetti ta' trametinib fuq prodotti mediċinali oħra: l-effett ta' dożi ripetuti ta' trametinib fuq il-farmakokinetika fi stat fiss tal-kombinazzjoni ta' kontraċettivi orali, norethindrone u ethinyl estradiol, kien ivvalutat fi studju kliniku li kien jikkonsisti minn 19-il pazjenta mara b'tumuri solidi. L-esponiment għal norethindrone żdied b'20% u l-esponimenti għal ethinyl estradiol kien simili meta ngħata flimkien ma' trametinib. Fuq il-bażi ta' dawn ir-riżultati, l-ebda telf fl-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali mhu mistenni meta jingħata flimkien ma' monoterapija ta' trametinib.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sarux studji tal-karċinoġeniċità b'trametinib. Trametinib ma kienx ġenotossiku fi studji li jevalwaw mutazzjonijiet irriversjati, fil-batterji, aberrazzjonijiet kromosomali fil-ċelluli tal-mammiferi u mikronukleji fil-mudullun tal-firien.

Trametinib jista' jfixkel il-fertilità femminili fil-bnedmin, hekk kif fi studji b'dożi ripetuti, żidiet fil-follikuli ċistiċi u tnaqqis fil-corpora lutea ġew osservati fil-firien nisa f'espożizzjonijiet taħt l-esponiment kliniku uman ibbażat fuq l-AUC.

Barra minn hekk, fil-firien li għadhom qed jikbru mogħtija trametinib, ġew osservati tnaqqis fil-piż tal-ovarji, dewmien żgħir fil-karatteristiċi tal-maturazzjoni sesswali femminili (ftuħ vaġinali u inċidenza akbar ta' blanzuni terminali prominenti fil-glandola mammarja) u ipertrofija żgħira tal-epitelju tal-wiċċ tal-utru. Dawn l-effetti kollha kienu riversibbli wara perjodu mingħajr trattament u attribwibbli lill-farmakoloġija. Madankollu, fi studji tat-tossiċità fil-firien u fil-klieb li damu sa 13-il ġimgħa, ma kienx hemm effetti tat-trattament osservati fit-tessuti riproduttivi maskili.

Fi studji ta' tossiċità tal-iżvilupp embrijofetali, trametinib ta' bidu għal tossiċità materna u tal-iżvilupp. Fil-firien, piżijiet tal-feti mnaqqsin u żieda fit-telf wara l-impjantazzjoni dehru f'espożizzjonijiet taħt jew ftit ogħla mill-espożizzjonijiet kliniċi fil-bnedmin ibbażati fuq l-AUC. Fi studju ta' tossiċità tal-iżvilupp embrijofetali, tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu, żieda fl-aborti, inċidenza akbar ta' ossifikazzjoni mhux kompleta u malformazzjonijiet skeletriċi dehru f'esponimenti sottokliniċi fil-bnedmin ibbażati fuq l-AUC).

Fi studji b'dożi ripetuti, l-effetti li dehru wara l-espożizzjoni ta' trametinib jinstabu prinċipalment fil-ġilda, fil-passaġġ gastrointestinali, fis-sistema ematoloġika, fl-għadam u fil-fwied. Ħafna mis-sejbiet huma riversibbli wara l-irkupru mingħajr mediċina. Fil-firien, ġew osservati nekrożi epatoċellulari u żidiet fit-transaminase wara 8 ġimgħat bi ≥0.062 mg/kg/jum (madwar 0.8 drabi l-esponiment kliniku uman ibbażat fuq l-AUC).

Fil-ġrieden, rata tat-taħbit tal-qalb baxxa, piż tal-qalb aktar baxx u l-funzjoni indebolita tal-ventrikulari tax-xellug kienu osservati mingħajr istopatoloġija kardijaka wara 3 ġimgħat fi ≥trametinib 0.25 mg/kg/jum (madwar 3 darbiet l-esponiment kliniku uman ibbażat fuq l-AUC) għal sa 3 ġimgħat. Fil-firien adulti, mineralizzazzjoni ta' organi multipli kienet assoċjata ma' żieda tal-fosfru fis-serum u kienet assoċjata mill-qrib ma' nekrożi fil-qalb, fil-fwied u fil-kliewi u fl-emorraġija fil-pulmun f'espożizzjonijiet komparabbli għall-esponiment kliniku uman. Fil-firien, ġew osservati ipertrofija tal-fiżis u tibdil miżjud ta' għadam, iżda l-ipertrofija fiżjali mhijiex mistennija li tkun klinikament rilevanti għall-bniedem adulti. Fil-firien u l-klieb li ngħataw trametinib fi jew taħt espożizzjonijiet kliniċi fil-bnedmin, ġew osservati nekrożi tal-mudullun, atrofija tal-limfojde fit-timu u GALT u nekrożi limfojde fin-nodi tal-limfa, fil-milsa u fit-timu, li għandhom il-potenzjal li jfixklu l-funzjoni immunitarja. Fil-firien li għadhom qed jikbru, ġiet osservata żieda fil-piż tal-qalb mingħajr istopatoloġija ta' 0.35 mg/kg/jum (madwar darbtejn aktar mill-esponiment kliniku ta' umani adulti bbażat fuq l-AUC).

Trametinib kien fototossiku fi prova *in vitro* tat-Teħid Aħmar Newtrali (NRU) tal-fibroblast 3T3 fil-ġrieden f'konċentrazzjonijiet ferm ogħla mill-esponimenti kliniċi fil-bnedmin (IC_{50} at 2.92 µg/mL, ≥130 darba l-esponiment kliniku fil-bnedmin ibbażat fuq C_{max}), li jindika li hemm riskju baxx għal fototossiċità f'pazjenti li ħadu trametinib.

<u>Kombinazzjoni ma' dabrafenib</u>

Fi studju fuq klieb li ngħataw trametinib u dabrafenib flimkien għal 4 ġimgħat, ġew osservati sinjali ta' tossiċità gastrontestinali u ċellularità fil-limfojde mnaqqsa tat-timus f'espożizzjonijiet aktar baxxi milli fi klieb li ngħataw trametinib waħdu. Altrimenti, ġew osservati tossiċitajiet simili bħal fl-istudji ta' monoterapija komparabbli.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

<u>Mekinist 0.5 mg pilloli miksijin b'rita</u>

<u>*Qalba tal-pillola*</u>
Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E470b)
Sodium laurilsulfate
Colloidal silicon dioxide(E551)

<u>*Kisja tal-pillola b'rita*</u>
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol
Iron oxide yellow (E172)

Mekinist 2 mg pilloli miksijin b'rita

Qalba tal-pillola
Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E470b)
Sodium laurilsulfate
Colloidal silicon dioxide (E551)

Kisja tal-pillola b'rita
Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Polyethylene glycol
Polysorbate 80 (E433)
Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompatibbilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Flixkun mhux miftuħ

3 snin

Flixkun miftuħ

Wara li tiftħu, aħżen f'mhux aktar minn 30ºC u użah fi żmien 30 jum.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.
Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixkun magħmul minn polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene reżistenti għat-tfal. Il-flixkun fih dessikant.

Daqsijiet tal-pakkett: Flixkun wieħed fih jew 7 jew 30 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Mekinist 0.5 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/14/931/001
EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/14/931/005
EU/1/14/931/006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 30 Ġunju 2014
Data tal-aħħar tiġdid: 14 Frar 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini https://www.ema.europa.eu.

ANNESS II

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526, Ljubljana
Is-Slovenja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Is-Slovenja

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400, Aranda de Duero
Burgos
Spanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mekinist 0.5 mg pilloli miksijin b'rita
trametinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha trametinib dimethyl sulfoxide ekwivalenti għal 0.5 mg trametinib.

3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

7 pilloli miksijin b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

Fih dessikant, la għandek tneħħih u lanqas għandek tieklu.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/14/931/001	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/14/931/002	30 pillola miksijin b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

mekinist 0.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mekinist 0.5 mg pilloli
trametinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha trametinib dimethyl sulfoxide ekwivalenti għal 0.5 mg trametinib.

3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

7 pilloli
30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fil-flixkun oriġinali. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

10.	**PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

11.	**ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited

12.	**NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/14/931/001	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/14/931/002	30 pillola miksijin b'rita

13.	**NUMRU TAL-LOTT**

Lott

14.	**KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

15.	**ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16.	**INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

17.	**IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

18.	**IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA

KARTUNA TA’ BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mekinist 2 mg pilloli miksijin b’rita
trametinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b’rita fiha trametinib dimethyl sulfoxide ekwivalenti għal 2 mg ta’ trametinib.

3 LISTA TA’ EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b’rita

7 pilloli miksija b’rita
30 pillola miksija b’rita

5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

Fih dessikant, la għandek tneħħih u lanqas għandek tieklu.

8. DATA TA’ SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa’ mid-dawl u mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/14/931/005	7 pilloli miksijin b’rita
EU/1/14/931/006	30 pillola miksijin b’rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

mekinist 2 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mekinist 2 mg pilloli
trametinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha trametinib dimethyl sulfoxide ekwivalenti għal 2 mg ta' trametinib.

3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

7 pilloli
30 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fil-flixkun oriġinali. Żomm il-flixkun magħluq sewwa.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/14/931/005	7 pilloli miksijin b'rita
EU/1/14/931/006	30 pillola miksijin b'ritaz

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Mekinist 0.5 mg pilloli miksijin b'rita
Mekinist 2 mg pilloli miksijin b'rita
trametinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Mekinist u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Mekinist
3. Kif għandek tieħu Mekinist
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Mekinist
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Mekinist u għalxiex jintuża

Mekinist hija mediċina li fiha s-sustanza attiva trametinib. Huwa jintuża waħdu jew flimkien ma' mediċina oħra li jkun fiha dabrafenib fl-adulti u f'adolexxenti b'età ta' 12-il sena jew aktar għat-trattament ta' tip ta' kanċer tal-ġilda msejjaħ melanoma li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem, jew li ma jistax jitneħħa b'intervent kirurġiku.

Mekinist imħallat ma' dabrafenib jintuża wkoll fl-adulti u f'adolexxenti b'età ta' 12-il sena jew aktar biex jipprevjeni milli terġa' tfiġġ il-melanoma wara li tkun tneħħiet b'intervent kirurġiku.

Mekinist flimkien ma' dabrafenib jintuża wkoll fl-adulti biex jikkura tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer tal-pulmun taċ-ċelloli mhux żgħar (NSCLC).

Mekinist flimkien ma' dabrafenib jintuża wkoll fl-adulti biex jittratta tip ta' kanċer tat-tirojde msejjaħ kanċer tat-tirojde differenzjat (DTC).

Dawn il-kanċers għandhom bidla partikolari (mutazzjoni) fil-ġene msejjaħ BRAF fil-pożizzjoni V600. Din il-mutazzjoni fil-ġene setgħet wasslet sabiex il-kanċer jiżviluppa. Il-mediċina tiegħek timmira proteini magħmulin minn dan il-ġene mutat u ddewwem jew twaqqaf l-iżvilupp tal-kanċer tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Mekinist

Mekinist għandu jintuża biss għat-trattament ta' kanċers bil-mutazzjoni BRAF. Għalhekk, qabel jibda t-trattament, it-tabib tiegħek sejjer jittestja għal din il-mutazzjoni.

Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li inti tingħata trattament b'kombinazzjoni ta' Mekinist u dabrafenib, **aqra l-fuljett ta' dabrafenib bir-reqqa flimkien ma' dan il-fuljett**.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

Tiħux Mekinist
- jekk inti allerġiku/a għal trametinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk taħseb li dan japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu l-mediċina tiegħek. It-tabib tiegħek għandu jkun jaf jekk:
- għandek xi **problemi tal-fwied**. It-tabib tiegħek jista' jieħu kampjuni tad-demm biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied tiegħek waqt li qed tieħu din il-mediċina.
- għandek jew qatt kellek **problemi fil-kliewi**.
- għandek jew qatt kellek **problemi fil-pulmun jew fit-teħid tan-nifs**
- għandek problemi tal-qalb bħal insuffiċjenza tal-qalb (li tista' tikkawża qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tieħu nifs meta timtedd, nefħa fis-saqajn jew ir-riġlejn) jew problemi bil-mod ta' kif tħabbat qalbek. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja l-funzjoni tal-qalb tiegħek qabel u matul it-trattament.
- għandek problemi fl-għajnejn, inkluż imblukkar tal-vina li tixxotta l-għajn (okklużjoni tal-vina retinali) jew nefħa fl-għajn li tista' tiġi kkawżata minn imblukkar tal-fluwidu (korjoretinopatija).

Qabel tieħu Mekinist flimkien ma' dabrafenib, it-tabib tiegħek għandu jkun jaf jekk:
- **qatt kellek xi tip differenti ta' kanċer għajr melanoma, NSCLC jew DTC**, minħabba li tista' tkun f'riskju akbar li tiżviluppa kanċers mhux tal-ġilda meta tieħu Mekinist.
- **irċevejt jew se tirċievi radjuterapija,** peress li trametinib flimkien ma' dabrafenib jista' jaggrava l-effetti sekondarji tar-radjuterapija (ara wkoll "Jekk dan l-aħħar irċevejt trattament bir-radjuterapija" f'sezzjoni 4.)

Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk taħseb li xi waħda minn dawn tista' tapplika għalik.

Kundizzjonijiet li għandek toqgħod attent għalihom

Xi persuni li jieħdu Mekinist jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra li jistgħu jkunu serji. Għandek bżonn tkun taf dwar is-sintomi importanti li għandek toqgħod attent/a għalihom.

Fsada
It-teħid ta' Mekinist jew il-kombinazzjoni ta' Mekinist u dabrafenib jista' jikkawża fsada serja, inkluż f'moħħok, fis-sistema diġestiva (bħall-istonku, ir-rektum jew l-imsaren), fil-pulmun u f'organi oħrajn, filwaqt li jista' saħansitra jwassal għal mewt. Is-sintomi jistgħu jinkludu:
- uġigħ ta' ras, sturdament jew tħossok dgħajjef
- tgħaddi demm fl-ippurgar jew tgħaddi ppurgar iswed
- tgħaddi demm fl-awrina
- uġigħ fl-istonku
- tisgħol / tirremetti bid-demm

Kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi.

Deni
It-teħid ta' Mekinist jew il-kombinazzjoni ta' Mekinist u dabrafenib jistgħu jikkawżaw deni, għalkemm dan ikun aktar probabbli jekk qed tieħu t-trattament ta' kombinazzjoni (ara wkoll sezzjoni 4). F'xi każijiet, il-persuni bid-deni jistgħu jiżviluppaw pressjoni tad-demm baxxa, sturdament jew sintomi oħrajn.
Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok temperatura ta' aktar minn 38ºC jew jekk tħoss li tiela' d-deni waqt li tkun qed tieħu l-mediċina tiegħek.

Disturbi kardijaci
Mekinist jista' jikkawża problemi tal-qalb, jew jagħmel problemi tal-qalb eżistenti agħar (ara wkoll *'Kundizzjonijiet tal-qalb' f'sezzjoni 4*) f'persuni li jieħdu Mekinist flimkien ma' dabrafenib.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek disturbi fil-qalb. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet biex jiċċekkja li l-qalb tiegħek qed taħdem sew qabel u waqt it-trattament tiegħek b'din il-mediċina. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tħoss bħal qalbek qiegħda tħabbat iżżejjed, tħabbat b'mod mgħaġġel, jew tħabbat b'mod irregolari, jew jekk tesperjenza sturdament, għeja, tħossok mhux f'siktek, qtugħ ta' nifs jew nefħa fir-riġlejn. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jinterrompi t-trattament tiegħek jew iwaqqafha għal kollox.

Bidliet fil-ġilda tiegħek li jistgħu jindikaw kanċer ġdid tal-ġilda
It-tabib tiegħek jiċċekkjalek il-ġilda qabel tibda tieħu din il-mediċina u b'mod regolari waqt li tkun qed teħodha. **Kellem lit-tabib tiegħek minnufih** jekk tinnota xi bidliet fil-ġilda tiegħek waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina jew wara t-trattament (ara wkoll sezzjoni 4).

Problemi fl-għajnejn
It-tabib għandu jeżaminalek għajnejk waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.
Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk ikollok ħmura jew irritazzjoni f'għajnejk, vista mċajpra, uġigħ f'għajnejk jew bidliet oħra fil-vista waqt it-trattament tiegħek (ara wkoll sezzjoni 4).
Mekinist jista' jikkawża problemi fl-għajnejn inkluż għama. Mekinist mhuwiex rakkomandat jekk qatt kellek imblukkar tal-vina li tneħħi l-likwidu mill-għajn (okklużjoni tal-vina retinali). Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok is-sintomi ta' problemi fl-għajnejn li ġejjin: vista mċajpra, telf fil-vista jew tibdil ieħor fil-vista, tikek ikkuluriti fil-vista jew raġġieri (tara burdura mċajpra madwar oġġetti) waqt it-trattament tiegħek. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jinterrompi t-trattament tiegħek jew iwaqqafha għalkollox.

Problemi fil-fwied
Mekinist, jew il-kombinazzjoni ma' dabrafenib, jista' jikkawża problemi fil-fwied tiegħek, li jistgħu jiżviluppaw f'kundizzjonijiet serji bħal epatite u insuffiċjenza tal-fwied, li jistgħu jkunu fatali. It-tabib tiegħek jimmonitorjak perjodikament. Is-sinjali li juru li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qed jaħdem sew jistgħu jinkludu:
- nuqqas ta' aptit
- tħossok imqalla' (dardir)
- tkun ma tiflaħx (rimettar)
- uġigħ fl-istonku (addome)
- sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-abjad ta' għajnejk (suffejra)
- awrina skura
- ħakk fil-ġilda tiegħek

Kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi.

Problemi fil-pulmun jew fit-teħid tan-nifs
Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi problemi fil-pulmun jew fit-teħid tan-nifs, inkluż diffikultà fit-teħid tan-nifs ta' spiss akkumpanjata minn sogħla xotta, qtugħ ta' nifs u għejja. It-tabib tiegħek jista' jagħmel l-arranġamenti sabiex jiċċekkja l-funzjoni tal-pulmun tiegħek qabel tkun tista' tibda tieħu l-mediċina tiegħek.

Uġigħ fil-muskoli
Mekinist jista' jirriżulta fit-tkissir tal-muskolu (rabdomijolosi). **Kellem lit-tabib tiegħek** mill-aktar fis possibbli jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi:
- uġigħ fil-muskoli
- awrina skura minħabba ħsara fil-kliewi

Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jinterrompi t-trattament tiegħek jew iwaqqafha għal kollox.

→ **Aqra l-informazzjoni 'Effetti sekondarji serji possibbli ' f'sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.**

Toqba fl-istonku jew l-intestini (perforazzjoni)
Meta qed tieħu Mekinist jew taħlita ta' Mekinist u dabrafenib jista' jwassal sabiex jiżdied ir-riskju li tiżviluppa toqbiet fil-ħajt tal-imsaren. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok uġigħ qawwi fl-addome.

Reazzjonijiet gravi fil-ġilda
Kienu rrappurtati reazzjonijiet gravi fil-ġilda f'nies li qed jieħdu Mekinist flimkien ma' dabrafenib. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota tibdiliet fil-ġilda tiegħek (ara sezzjoni 4 għas-sintomi li għandek tinnota).

Mard infjammatorju li jaffettwa l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-għajnejn u n-nodi limfatiċi
Marda infjammatorja li taffettwa l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-għajnejn u n-nodi limfatiċi (sarkojdożi). Sintomi komuni ta' sarkojdożi jistgħu jinkludu sogħla, qtugħ ta' nifs, nodi limfatiċi minfuħin, disturbi fil-vista, deni, għeja, uġigħ u nefħa fil-ġogi u ponot sensittivi fuq il-ġilda tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Disturbi fis-sistema immunitarja
F'każijiet rari, Mekinist flimkien ma' dabrafenib jista' jikkawża kundizzjoni (limfoistjoċitożi emofagoċitika jew HLH) li fiha s-sistema immunitarja tagħmel wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet, imsejħa istjoċiti u limfoċiti. Is-sintomi jistgħu jinkludu fwied imkabbar u/jew milsa mkabbra, raxx tal-ġilda, tkabbir tal-limfonodu, problemi bit-teħid tan-nifs, titbenġel malajr, anormalitajiet tal-kliewi, u problemi tal-qalb. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza sintomi multipli bħal deni, glandoli limfatiċi minfuħin, tbenġil jew raxx tal-ġilda, fl-istess ħin.

Sindrome tal-liżi tat-tumur
Jekk tesperjenza s-sintomi li ġejjin, għid lit-tabib tiegħek minnufih minħabba li din tista' tkun kundizzjoni li thedded lil ħajtek: dardir, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, bugħawwiġ muskulari, aċċessjonijiet, awrina mhux ċara, tnaqqis fl-ammont ta' awrina li toħroġ u għeja. Dawn jistgħu jseħħu minħabba għadd ta' kumplikazzjonijiet metaboliċi li jistgħu jinqalgħu waqt it-trattament tal-kanċer li jiġru minħabba prodotti tat-tkissir taċ-ċelluli tal-kanċer li jkunu qed imutu (sindrome tal-liżi tat-tumur jew tumour lysis syndrome TLS) u li jistgħu jwasslu għal tibdil fil-funzjoni tal-kliewi (ara wkoll sezzjoni 4).

Tfal u adolexxenti
Mekinist mhuwiex rakkomandat għat-tfal u l-adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena, ħlief għall-adolexxenti b'età ta' 12-il sena jew aktar li għandhom melanoma.

Mediċini oħra u Mekinist
Qabel tibda t-trattament, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini li jinkisbu mingħajr riċetta ta' tabib. Żomm lista tal-mediċini li tieħu biex inti tkun tista' turiha lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek meta tieħu mediċina ġdida.

Mekinist ma' ikel u xorb
Huwa importanti li tieħu Mekinist fuq stonku vojt għax l-ikel jaffettwa l-mod ta' kif il-mediċina tiġi assorbita fil-ġisem tiegħek (ara sezzjoni 3).

Tqala, treddigħ u fertilità
Mekinist mhuwiex irrakkomandat għall-użu waqt it-tqala.
- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Mekinist jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda.
- Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontroll tat-twelid affidabbli (kontraċezzjoni) waqt li tkun qed tieħu Mekinist u għal mill-inqas 16-il ġimgħa wara li tieqaf tieħdu.

- Kontrolli tat-twelid li jużaw ormoni (bħal pilloli, injezzjonijiet jew irqajja') jistgħu ma jaħdmux tajjeb daqs is-soltu jekk qed tieħu Mekinist flimkien ma' dabrafenib). Jeħtieġ li tuża metodu ieħor effettiv ta' kontroll tat-twelid ħalli ma tinqabadx tqila meta tkun qed tieħu din it-taħlita ta'mediċini. Staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek għal parir.
- Jekk tinqabad tqila waqt li tkun qed tieħu Mekinist, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.

Mekinist mhux rakkomandat waqt it-treddigħ
Mhuwiex magħruf jekk l-ingredjenti ta' Mekinist jistgħux jgħaddu fil-ħalib tas-sider.
Jekk inti qed tredda', jew qed tippjana li tredda', għandek tgħid lit-tabib tiegħek. Mhuwiex rakkomandat li inti tredda' waqt li qed tieħu Mekinist. Inti u t-tabib tiegħek se tiddeċiedu jekk intix se tieħu Mekinist jew jekk intix se tredda'.

Fertilità - kemm irġiel kif ukoll nisa
Mekinist jista' jfixkel il-fertilità kemm fin-nisa kif ukoll fl-irġiel.

It-teħid ta' Mekinist ma' dabrafenib: Dabrafenib jista' jnaqqas il-fertilità fl-irġiel b'mod permanenti. Barra minn hekk, l-irġiel li jkunu qegħdin jieħdu dabrafenib jista' jkollhom tnaqqis fl-għadd tal-isperma u jista' jkun li l-għadd tal-isperma tagħhom ma jerġax lura għal-livelli normali wara li jieqfu jieħdu din il-mediċina.

Qabel tibda t-trattament b'dabrafenib, kellem lit-tabib tiegħek dwar l-alternattivi li jtejbu ċ-ċansijiet tiegħek li jkollok it-tfal fil-ġejjieni.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-effett ta' din il-mediċina fuq il-fertilità, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

Sewqan u tħaddim ta' magni
Mekinist jista' jkollu effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq jew tħaddem magni. Evita li ssuq jew tħaddem magni jekk tħossok għajjien jew dgħajjef, jekk għandek problemi bil-vista tiegħek jew jekk il-livelli ta' enerġija tiegħek huma baxxi.
Deskrizzjonijiet ta' dawn l-effetti jistgħu jinstabu f'sezzjonijiet oħra (ara sezzjoni 2 u sezzjoni 4). Aqra l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett għal gwida.
Iddiskuti mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk m'intix ċert dwar xi ħaġa. Is-sintomi tal-marda u s-sitwazzjoni tat-trattament tiegħek jistgħu wkoll jaffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq jew tħaddem magni.

Mekinist fih sodium
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'

3. Kif għandek tieħu Mekinist

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-ispiżjar jew tal-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

<u>Adulti</u>
- Id-doża tas-soltu ta' Mekinist hija pillola waħda ta' 2 mg darba kuljum irrispettivament mill-piż tal-ġisem.

<u>Adolexxenti (b'età ta' 12 sa inqas minn 18-il sena)</u>
- It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar id-doża t-tajba ta' Mekinist għalik skont il-piż tal-ġisem tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jbaxxi d-doża jekk ikollok effetti sekondarji.

M'għandekx tieħu iktar Mekinist milli qallek it-tabib, billi dan jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji.

Kif għandek tieħdu
Ibla' l-pillola sħiħa, ma' tazza ilma.
Ħu Mekinist darba kuljum, fuq stonku vojt (għall-inqas siegħa qabel ikla jew sagħtejn wara ikla). Dan ifisser li:

- wara li tieħu Mekinist, trid tistenna mill-inqas siegħa qabel ma tiekol.
- wara l-ikel, trid tistenna mill-inqas sagħtejn qabel ma tieħu Mekinist.

Ħu Mekinist bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum.

Jekk tieħu Mekinist aktar milli suppost
Jekk tieħu wisq pilloli ta' Mekinist, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Jekk possibbli urihom il-pakkett ta' Mekinist u dan il-fuljett.

Jekk tinsa tieħu Mekinist
Jekk id-doża maqbuża hija inqas minn 12-il siegħa tard, ħudha hekk kif tiftakar.
Jekk id-doża maqbuża hija aktar minn 12-il siegħa tard, aqbeż dik id-doża u ħu d-doża li jmissek fil-ħin tas-soltu. Imbagħad kompli ħu l-pillola tiegħek f'ħinijiet regolari bħas-soltu.
M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Mekinst
Ħu Mekinist għat-tul ta' żmien li t-tabib tiegħek jirrakkomandalek. M'għandekx tieqaf sakemm it-tabib tiegħek ma jagħtikx parir biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

Kif għandek tieħu Mekinist flimkien ma' dabrafenib

- Ħu Mekinist flimkien ma' dabrafenib eżatt kif jgħidlek it-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Tbiddilx id-doża tiegħek u twaqqafx Mekinist jew dabrafenib sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel dan it-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.
- Ħu **Mekinist darba kuljum** u ħu **dabrafenib darbtejn kuljum**. Jista' jkun tajjeb għalik li taqbad id-drawwa li tieħu ż-żewġ mediċini fl-istess ħinijiet kuljum. Mekinist għandu jittieħed **jew** mad-doża ta' filgħodu ta' dabrafenib **jew** mad-doża ta' filgħaxija ta' dabrafenib. Id-dożi ta' dabrafenib għandhom jittieħdu madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin.
- Ħu Mekinist u dabrafenib fuq stonku vojt, mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel. Ħudhom sħaħ ma' tazza mimlija ilma.
- Jekk taqbeż doża ta' Mekinist jew dabrafenib, ħudha mill-ewwel hekk kif tiftakar: Tiħux dożi żejda biex tpatti għal doża li tkun insejt tieħu u ħu biss id-doża li jkun imissek fil-ħin regolari tiegħek:
    - Jekk ikun għad baqa' inqas minn 12-il siegħa għad-doża skedata li jmiss ta' Mekinist, li jittieħed darba kuljum.
    - Jekk ikun għad baqa' inqas minn 6 sigħat għad-doża skedata li jmiss ta' dabrafenib, li jittieħed darbtejn kuljum.
- Jekk tieħu wisq Mekinist jew dabrafenib, ikkuntattja minnufih lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Ħu l-pilloli ta' Mekinist u l-kapsuli ta' dabrafenib miegħek meta jkun possibbli. Jekk possibbli, urihom il-pakkett ta' Mekinist u dabrafenib ma' kull fuljett.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li inti tieħu dożi aktar baxxi ta' Mekinist u dabrafenib. Ħu d-dożi ta' Mekinist u dabrafenib eżatt kif jgħidlek it-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Effetti sekondarji serji possibbli

Kundizzjonijiet tal-qalb
Mekinist jista' jaffettwa kemm qalbek tippompja demm. Huwa aktar probabbli li jaffettwa nies li jkollhom problema tal-qalb eżistenti. Inti ser tiġi ċċekkjat għal xi problemi tal-qalb waqt li qed tieħu Mekinist. Sinjali u sintomi ta' problemi tal-qalb jinkludu:
- sensazzjoni bħal qalbek tħabbat bis-saħħa, tħabbat tgħaġġel, jew tħabbat b'mod irregolari
- sturdament
- għeja
- tħoss rasek ħafifa
- qtugħ ta' nifs
- nefħa fir-riġlejn

Għid lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk ikollok xi sintomi minn dawn, jew għall-ewwel darba jew jekk dawn jiggravaw.

Pressjoni għolja tad-demm
Mekinist jista' joħloq jew jikkawża aggravar ta' pressjoni tad-demm għolja (pressjoni għolja). It-tabib jew l-infermier tiegħek għandhom jiċċekkjaw il-pressjoni tad-demm tiegħek waqt it-trattament b'Mekinist. Ċempel lit-tabib jew infermier tiegħek minnufih jekk tiżviluppa pressjoni għolja tad-demm, il-pressjoni tad-demm tiegħek tiggrava, jew għandek uġigħ ta' ras, tħoss rasek ħafifa, jew sturdament.

Problemi ta' fsada
Mekinist jista' jikkawża problemi serji ta' fsada, speċjalment fil-moħħ jew fl-istonku. Ċempel lit-tabib jew infermier tiegħek u ikseb għajnuna medika minnufih jekk ikollok xi sinjali mhux tas-soltu ta' fsada, inkluż:
- uġigħ ta' ras, sturdament, jew dgħjufija
- sogħla bid-demm jew emboli
- rimettar bid-demm jew li jkollu dehra ta' "kafè mitħun"
- ippurgar aħmar jew iswed li jixbah il-qatran

Problemi fl-għajnejn (vista)
Mekinist jista' jikkawża problemi fl-għajnejn. Mekinist mhux rakkomandat jekk qatt kellek imblukkar tal-vina li tiddrejnja l-għajn (okklużjoni tal-vina retinali). It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tagħmel eżami tal-għajnejn qabel ma tieħu Mekinist u waqt li tkun qed tieħdu. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu Mekinist jew jirreferik għal speċjalista, jekk tiżviluppa sinjali u sintomi fil-vista tiegħek li jinkludu:
- telf tal-vista
- ħmura fl-għajnejn u irritazzjoni
- tikek ikkuluriti fil-vista tiegħek
- raġġiera (tara kontorn imċajpar madwar l-oġġetti)
- vista mċajpra

Tibdil fil-ġilda tiegħek
Kienu rrappurtati reazzjonijiet serji fil-ġilda f'nies li qed jieħdu Mekinist flimkien ma' dabrafenib (frekwenza mhux magħrufa). Jekk tinnota wieħed minn dawn li ġejjin:

- irqajja' ħomor fuq it-tronk tal-ġisem li huma ċirkulari jew b'forma ġejja għat-tond, b'infafet fin-nofs. Tqaxxir tal-ġilda. Ulċeri fil-ħalq, fil-griżem, fl-imnieħer, fil-partijiet ġenitali u fl-għajnejn. Dan ir-raxx serju fil-ġilda jaf iseħħ wara deni u sintomi li jixbhu lill-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson).
- raxx mifrux, deni, u glandoli limfatiċi minfuħin (sindrome ta' DRESS jew sindrome ta' sensittività eċċessiva għall-mediċina).

  ➔ **ieqaf uża l-mediċina u fittex parir mediku minnufih**

Sa 3 minn kull 100 persuna li jkunu qegħdin jieħdu Mekinist flimkien ma' dabrafenib jistgħu jiżviluppaw tip differenti ta' kanċer tal-ġilda msejjaħ *karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-ġilda (cuSCC)*. Oħrajn jistgħu jiżviluppaw tip ta' kanċer tal-ġilda msejjaħ *karċinoma taċ-ċellola bażali (BCC).* Ġeneralment, dawn il-bidliet fil-ġilda jibqgħu lokalizzati u jkunu jistgħu jitneħħew b'operazzjoni u t-trattament b'Mekinist u dabrafenib jkun jista' jitkompla mingħajr interruzzjoni.

Xi persuni li jieħdu Mekinist flimkien ma' dabrafenib jistgħu jinnotaw ukoll li tfaċċaw melanomi ġodda. Dawn il-melanomi ġeneralment jitneħħew b'operazzjoni u t-trattament b'Mekinist u dabrafenib jkun jista' jkompli mingħajr interruzzjoni.

It-tabib tiegħek jiċċekkjalek il-ġilda qabel tibda tieħu dabrafenib, imbagħad jerġa' jiċċekkjaha kull xahar waqt li inti tkun qed tieħu dabrafenib u għal 6 xhur wara li tieqaf teħodha. Dan isir bil-għan li jkun jista' jiġi identifikat kwalunkwe kanċer tal-ġilda ġdid.

It-tabib tiegħek jiċċekkjalek ukoll rasek, għonqok, ħalqek, il-glandoli limfatiċi tiegħek u jsirulek scans tal-parti ta' sidrek u tal-istonku tiegħek (l-hekk imsejħa CT scans) b'mod regolari. Jistgħu jsirulek ukoll testijiet tad-demm. Dawn il-kontrolli jsiru sabiex jiġi identifikat jekk żviluppax xi kanċer ieħor, inkluż karċinoma taċ-ċelloli skwamużi, f'ġismek. Huwa rakkomandat li jsiru wkoll eżaminazzjonijiet pelviċi (għan-nisa) u eżaminazzjonijiet anali qabel u fi tmiem it-trattament tiegħek.

Mekinist, bħala monoterapija jew flimkien ma' dabrafenib, jista' jikkawża raxx jew raxx bħal akne. Segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek biex tkun taf x'għandek tagħmel biex tgħin tipprevjeni raxx. Għid lit-tabib jew infermier tiegħek kemm jista' jkun malajr, jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi għall-ewwel darba jew jekk dawn jaggravaw.
Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok raxx sever tal-ġilda ma' kwalunkwe mis-sintomi li ġejjin: infafet fuq il-ġilda tiegħek, infafet jew ulċeri f'ħalqek, tqaxxir tal-ġilda tiegħek, deni, ħmura jew nefħa fil-wiċċ, jew fil-qiegħ tas-saqajn tiegħek.

Għid lit-tabib jew infermier tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk ikollok xi raxx tal-ġilda, jew jekk għandek raxx li qed jiggrava.

Uġigħ fil-muskoli
Mekinist jista' jirriżulta fit-tkissir tal-muskolu (rabdomijolosi). Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk ikollok sintomi ġodda jew li jiggravaw li jinkludu:

- uġigħ fil-muskoli
- awrina skura minħabba ħsara fil-kliewi

Problemi bil-pulmun jew fin-nifs
Mekinist jista' jikkawża infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite jew mard interstizjali tal-pulmun). Għid lit-tabib jew infermier tiegħek jekk għandek xi sintomi ġodda jew aggravar ta' problemi fil-pulmun jew tan-nifs, inklużi:

- qtugħ ta' nifs
- sogħla
- għejja

Disturbi fis-sistema immunitarja
Jekk tesperjenza sintomi multipli bħal deni, glandoli limfatiċi minfuħin, tbenġil jew raxx tal-ġilda, fl-istess ħin, għid lit-tabib tiegħek minnufih. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni fejn is-sistema immunitarja tagħmel wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet li jissejħu istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi (limfoistjoċitożi emofagoċitika), ara sezzjoni 2 (frekwenza rari).

Sindrome tal-liżi tat-tumur
Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza s-sintomi li ġejjin: dardir, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, bugħawwiġ muskulari, aċċessjonijiet, awrina mhux ċara, tnaqqis fl-ammont ta' awrina li toħroġ u għeja. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni li tiġri minħabba tkissir mgħaġġel taċ-ċelluli tal-kanċer li f'xi wħud taf tkun fatali (sindrome tal-liżi tat-tumur jew TLS), ara sezzjoni 2 (frekwenza mhux magħrufa).

Jekk dan l-aħħar irċevejt trattament bir-radjuterapija
Jista' jseħħ aggravar tal-effetti sekondarji tat-trattament bir-radjazzjoni f'pazjenti li jiġu ttrattati b'**radjuterapija** qabel, waqt jew wara t-trattament b'Mekinist flimkien ma' dabrafenib (frekwenza komuni). Dan jista' jseħħ fiż-żona li kienet ittrattata bir-radjazzjoni, bħall-ġilda jew is-sinsla tad-dahar. Jekk ikollok xi sintomi wara r-radjuterapija inkluż, iżda mhux biss:
- raxx tal-ġilda, infafet, tqaxxir jew bidla fil-kulur tal-ġilda
- uġigħ fid-dahar
  - ➔ **Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament**

Effetti sekondarji possibbli f'pazjenti li jieħdu Mekinist waħdu

L-effetti sekondarji li tista' tara meta tieħu Mekinist waħdu huma dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):
- Pressjoni tad-demm għolja (pressjoni għolja)
- Fsada, f'diversi postijiet fil-ġisem, li tista' tkun ħafifa jew serja
- Sogħla
- Qtugħ ta' nifs
- Dijarea
- Tħossok imqalla' (dardir), tirremetti
- Stitikezza
- Uġigħ fl-istonku
- Ħalq xott
- Raxx tal-ġilda, raxx bħal akne, ħmura tal-wiċċ, ġilda xotta jew ħakk (ara wkoll "Tibdil fil-ġilda tiegħek" qabel f'sezzjoni 4)
- Telf ta' xagħar jew xagħar ħafif mhux tas-soltu
- Nuqqas ta' enerġija jew tħossok dgħajjef/dgħajfa jew għajjien/a
- Nefħa tal-idejn jew tas-saqajn (edema periferali)
- Deni

Effetti sekondarji komuni ħafna li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm tiegħek
- Riżultati tat-testijiet tad-demm mhux normali relatati mal-fwied

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):
- Infjammazzjoni tal-follikuli tax-xagħar fil-ġilda
- Mard tad-dwiefer bħal bidliet fil-bażi tad-dwiefer, uġigħ fid-dwiefer, infezzjoni u nefħa tal-*cuticle*
- Infezzjoni tal-ġilda (ċellulite)
- Raxx tal-ġilda bl-infafet mimlija materja (ara wkoll "Tibdil fil-ġilda tiegħek", aktar kmieni f'sezzjoni 4)
- Reazzjoni allerġika (sensittività eċċessiva)
- Deidratazzjoni (livelli baxxi ta' ilma jew fluwidi)
- Vista mċajpra

- Nefħa madwar l-għajnejn
- Problemi fil-vista (ara wkoll "Problemi fl-għajnejn (vista)", aktar kmieni f'sezzjoni 4)
- Tibdil f'kif il-qalb tippompja d-demm (disfunzjoni ventrikulari tax-xellug) (ara wkoll "Kundizzjonijiet tal-qalb", aktar kmieni f'sezzjoni 4)
- Rata tat-taħbit tal-qalb iżjed baxxa mill-medda normali u/jew tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb
- Nefħa tat-tessuti lokalizzata
- Infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite jew mard interstizjali tal-pulmun)
- Ħalq misluħ jew ulċeri fil-ħalq, infjammazzjoni tal-membrani mukużi
- Ħmura, qtugħ jew qsim tal-ġilda
- Idejn u saqajn ħomor, u muġugħin
- Nefħa fil-wiċċ
- Infjammazzjoni tal-mukosa
- Tħossok dgħajjef
- Problema fin-nervituri li tista' tipproduċi wġigħ, telf tas-sensazzjoni jew tnemnim fl-idejn u fis-saqajn u/jew dgħufija tal-muskoli (newropatija periferali)

Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm tiegħek:
- Tnaqqis taċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija), test mhux normali relatat mal creatine phosphokinase, enzima li tinsab prinċipalment fil-qalb, fil-moħħ, u fil-muskoli skeletali

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):
- Nefħa fl-għajn ikkawżata minn tnixxija tal-likwidu (korjoretinopatija) (ara wkoll "Problemi fl-għajnejn (vista)", aktar kmieni f'sezzjoni 4)
- Nefħa tan-nervituri fuq wara tal-għajn (papilloedema) (ara wkoll "Problemi fl-għajnejn (vista)", aktar kmieni f'sezzjoni 4)
- Separazzjoni tal-membrana sensittiva għad-dawl fuq wara tal-għajn (ir-retina) mis-saffi ta' sostenn tiegħu (distakkament tar-retina) (ara wkoll "Problemi fl-għajnejn (vista)", aktar kmieni f'sezzjoni 4).
- Imblukkar tal-vina li tneħħi l-likwidu mill-għajn (okklużjoni tal-vina tar-retina) (ara wkoll "Problemi fl-għajnejn (vista)", aktar kmieni f'sezzjoni 4)
- Qalb tippompja b'mod inqas effiċjenti, li tikkawża qtugħ ta' nifs, għeja kbira u nefħa fl-għekiesi u fis-saqajn (insuffiċjenza tal-qalb)
- Toqba (perforazzjoni) fl-istonku jew fl-intestini
- Infjammazzjoni tal-intestini (kolite)
- Tkissir tal-muskoli li jista' jikkawża uġigħ fil-muskoli u ħsara fil-kliewi (rabdomijolosi)

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):
- Taħbit irregolari tal-qalb (imblokk atrijoventrikulari)

Effetti sekondarji meta Mekinist u dabrafenib jittieħdu flimkien

Meta tieħu Mekinist u dabrafenib flimkien jista' jkollok kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji mogħtija fil-listi ta' hawn fuq, għalkemm il-frekwenza tista' tinbidel (tiżdied jew tonqos).

Jista' jkollok ukoll **effetti sekondarji addizzjonali minħabba t-teħid ta' dabrafenib** fl-istess ħin ma' Mekinist, li huma elenkati fil-lista ta' hawn taħt.

Kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi, għall-ewwel darba jew jekk imorru għall-agħar.

Jekk jogħġbok aqra l-Fuljett ta' Tagħrif ta' dabrafenib għad-dettalji tal-effetti sekondarji li jista' jkollok meta tieħu din il-mediċina.

L-effetti sekondarji li tista' tara meta tieħu Mekinist flimkien ma' dabrafenib huma dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):
- Infjammazzjoni fl-imnieħer u fil-gerżuma
- Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
- Tnaqqis fl-aptit
- Uġigħ ta' ras
- Sturdament
- Pressjoni tad-demm għolja
- Fsada, f'diversi partijiet tal-ġisem, li tista' tkun ħafifa jew serja (emorraġija)
- Sogħla
- Uġigħ fl-istonku
- Stitikezza
- Dijarrea
- Tħossok imqalla' (dardir), tkun ma tiflaħx (rimettar)
- Raxx, ġilda xotta, ħakk, ħmura tal-ġilda
- Problemi bħal akne (dermatite akneiformi)
- Uġigħ fil-ġogi, uġigħ fil-muskoli, jew uġigħ fl-idejn jew fis-saqajn
- Spażmi fil-muskoli
- Nuqqas ta' enerġija, tħossok dgħajjef
- Tertir ta' bard
- Nefħa tal-idejn jew tas-saqajn (edema periferali)
- Deni
- Mard bħal tal-influwenza

Effetti sekondarji komuni ħafna li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm tiegħek
- Riżultati anormali tat-testijiet tad-demm relatati mal-fwied
- Livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demm (newtropenija)
- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija)

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):
- Effetti tal-ġilda inkluża infezzjoni tal-ġilda (ċellulite), infjammazzjoni tal-follikuli tax-xahar fil-ġilda, disturbi fid-dwiefer bħal tibdil fil-bażi tad-dwiefer, uġigħ fid-dwiefer, infezzjoni u nefħa tal-*cuticle*, raxx tal-ġilda bl-infafet mimlija materja, karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-ġilda (tip ta' kanċer tal-ġilda), papilloma (tip ta' tumur tal-ġilda li ġeneralment ma jagħmilx ħsara), tkabbir tal-ġilda bħal felul, żieda fis-sensittività tal-ġilda għax-xemx (ara wkoll "Tibdil fil-ġilda tiegħek" aktar kmieni fis-sezzjoni 4)
- Deidratazzjoni (livelli baxxi ta' ilma jew fluwidi)
- Vista mċajpra, problemi fil-vista, infjammazzjoni tal-għajn (uveite)
- Qalb li tħabbat b'mod inqas effiċjenti
- Ir-rata tal-qalb aktar baxxa mill-medda normali u/jew tnaqqis fir-rata tal-qalb (bradikardija)
- Pressjoni tad-demm baxxa
- Nefħa lokalizzata tat-tessuti
- Infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- Qtugħ ta' nifs
- Ħalq xott
- Ħalq misluħ jew ulċeri fil-ħalq, infjammazzjoni tal-membrani mukużi
- Ġilda infjammata u bil-qxur (dermatite esfoljattiva)
- Tħaxxin tas-saff ta' barra tal-ġilda (iperkeratożi), irqajja ta' ġilda ħoxna, bil-qoxra, jew ġilda bil-qxur (keratosi aktinika), qtugħ jew qsim tal-ġilda
- Żieda fl-għaraq, għaraq bil-lejl
- Telf jew tħaffif tax-xagħar b'mod mhux tas-soltu
- Idejn u saqajn ħomor, u muġugħin
- Infjammazzjoni tas-saff xaħmi taħt il-ġilda (pannikulite)

- Insuffiċjenza tal-kliewi (insuffiċjenza renali)
- Tnaqqis gravi l-ammont ta' awrina li toħroġ (ħsara fil-kliewi akuta)
- Infjammazzjoni tal-mukosa
- Nefħa tal-wiċċ
- Problema fin-nervituri li tista' tipproduċi wġigħ, telf tas-sensazzjoni jew tnemnim fl-idejn u fis-saqajn u/jew dgħufija tal-muskoli (newropatija periferali)

Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm tiegħek
- Tnaqqis fil-plejtlits tad-demm (ċelloli li jgħinu d-demm jgħaqqad), u tip ta' ċelloli tad-demm bojod (lewkopenja)
- Livelli baxxi ta' sodium (iponatremja) jew fosfat (ipofosfatemja) fid-demm
- Żieda fil-livell taz-zokkor fid-demm
- Żieda fil-kreatina phosphokinase, enzima li tinstab l-aktar fil-qalb, fil-moħħ u fil-muskoli skeletali
- Żieda f'xi sustanzi (enzimi) prodotti mill-fwied

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):
- Dehra ta' kanċer tal-ġilda ġdid (melanoma)
- Felul tal-ġilda
- Reazzjonijiet allerġiċi (sensittività eċċessiva)
- Bidliet fl-għajnejn inklużi nefħa fl-għajn ikkawżata minn tnixxija ta' fluwidu (korjoretinopatija), separazzjoni tal-membrana sensittiva għad-dawl fuq wara tal-għajn (ir-retina) mis-saffi ta' sostenn tagħha (distakkament retinali) u nefħa madwar l-għajnejn
- Qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tieħu n-nifs meta mimdud, nefħa fir-riġlejn jew is-saqajn bħala sinjali li l-muskolu tal-qalb mhux jippompja d-demm sew kif suppost (insuffiċjenza tal-qalb)
- Għeja, tħossok mimli jew minfuħ, palpitazzjonijiet tal-qalb, nuqqas ta' aptit, dardir, tnaqqis fil-ħila biex tagħmel l-eżerċizzju, qtugħ ta' nifs, nefħa li turi tibdil fil-mod kif il-qalb qed tippompja (disfunzjoni ventrikulari tax-xellug)
- Taħbit tal-qalb irregolari (imblokk atrijoventrikulari)
- Toqba (perforazzjoni) fl-istonku jew l-imsaren (perforazzjoni gastrointestinali)
- Infjammazzjoni tal-frixa
- Infjammazzjoni tal-intestini (kolite)
- Mard infjammatorju li jaffettwa l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-għajnejn u n-nodi limfatiċi (sarkojdożi)
- Irqajja' jew selħiet tal-ġilda vjola fl-aħmar sa skur li jidhru l-aktar fuq id-dirgħajn, ir-riġlejn, il-wiċċ u l-għonq, b'deni (sinjali ta' dermatożi newtrofilika akuta bid-deni)
- Tkissir mhux normali tal-muskolu li jikkawża wġigħ, deni, awrina ta' lewn kannella ħamrani (rabdomijolożi)

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000):
- Sogħla, diffikultà biex tieħu n-nifs, tweġġa' inti u tieħu n-nifs (mard interstizjali tal-pulmun)
- Infjammazzjoni tal-kliewi (nefrite)

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli):
- Infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb (mijokardite) li tista' twassal għal qtugħ ta' nifs, deni, palpitazzjonijiet u uġigħ fis-sider.
- Reazzjonijiet tal-ġilda lokalizzati f'tatwaġġi

Effetti sekondarji addizzjonali fl-adolexxenti

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)
- Żieda fil-piż (żieda mhux normali fil-piż)

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Mekinist

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkun u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità.
Żomm il-flixkun magħluq sewwa bid-dessikant fuq ġewwa (reċipjent żgħir għamla ta' ċilindru).

Qabel ma tiftħu: Din il-mediċina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.
Wara li tiftħu: Aħżen f'mhux aktar minn 30°C. Użah fi żmien 30 jum minn meta tiftħu.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Mekinist
- Is-sustanza attiva hi trametinib. Kull pillola miksija b'rita fiha trametinib dimethyl sulfoxide ekwivalenti għal 0.5 mg jew 2 mg ta' trametinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma
    - Pillola: mannitol (E421), Microcrystalline cellulose (E460), hypromellose (E464), Croscarmellose sodium (E468), Magnesium stearate (E470b), Sodium laurilsulfate u colloidal silicon dioxide (E551).
    - Il-kisja tar-rita: hypromellose (E464), Titanium dioxide (E171), Polyethylene glycol, Iron oxide yellow (E172) (għal 0.5 mg pilloli), polysorbate 80 (E433) u Iron oxide red (E172) (għal 2 mg pilloli).

Kif jidher Mekinist u l-kontenut tal-pakkett
Mekinist 0.5 mg pilloli miksijin b'rita huma sofor ovali modifikati, bikonvessi, bil-logo tal-kumpanija mnaqqxa fuq wiċċ wieħed u 'TT' fuq in-naħa l-oħra.

Mekinist 2 mg pilloli miksijin b'rita huma roża, tondi, bikonvessi, bil-logo tal-kumpanija mnaqqxa fuq wiċċ wieħed u 'LL' fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli miksijin b'rita huma fornuti fi flixken tal-plastik bojod opaki b'għeluq tal-plastik bil-kamin. Flixkun wieħed fih jew 7 jew 30 pillola.

Il-fliexken jinkludu wkoll ġel dessikant tas-silika f'kontenitur forma ta' ċilindru żgħir. Id-dessikant għandu jinżamm ġewwa l-flixkun u m'għandhux jittiekel.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur
Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526, Ljubljana
Is-Slovenja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Is-Slovenja

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400, Aranda de Duero
Burgos
Spanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: https://www.ema.europa.eu.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.