ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mektovi 15 mg pilloli miksija b'rita
Mektovi 45 mg pilloli miksija b'rita

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Mektovi 15 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg ta' binimetinib.
Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola miksija b'rita fiha 133.5 mg ta' lactose monohydrate.

Mektovi 45 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola miksija b'rita fiha 45 mg ta' binimetinib.
Eċċipjent b'effett magħruf
Kull pillola miksija b'rita fiha 234.9 mg ta' lactose monohydrate.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Mektovi 15 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksija b'rita ovali bikonvessi mhux maqsumin ta' kulur isfar għal isfar skur, ta' tul ta' madwar 12 mm u wisa' ta' 5 mm, bil-logo "A" imnaqqax fuq naħa waħda tal-pillola u "15" fuq in-naħa l-oħra.

Mektovi 45 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksija b'rita ovali bikonvessi mhux maqsumin ta' kulur abjad għal abjad maħmuġ, ta' tul ta' madwar 15 mm u wisa' ta' 6 mm, b'"45" imnaqqax fuq naħa waħda tal-pillola.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Melanoma

Binimetinib flimkien ma' encorafenib huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika b'mutazzjoni BRAF V600.

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

Binimetinib flimkien ma' encorafenib huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer avvanzat taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun b'mutazzjoni tal-BRAF V600E.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'binimetinib flimkien ma' encorafenib għandha tinbeda u tiġi sorveljata taħt ir-responsabbiltà ta' tabib esperjenzat fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Ittestjar għall-mutazzjoni tal-BRAF

Qabel ma jieħdu binimetinib flimkien ma' encorafenib, il-pazjenti jrid ikollhom konferma tal-mutazzjoni tal-BRAF V600E vvalutata permezz ta' apparat mediku dijanjostiku *in vitro* (IVD, *in vitro diagnostic*) bil-marka CE bl-għan maħsub korrispondenti. Jekk l-IVD bil-marka CE ma jkunx disponibbli, għandu jintuża test validat alternattiv.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' binimetinib flimkien ma' encorafenib ġew stabbiliti biss f'pazjenti b'tumuri tal-melanoma li jesprimu mutazzjonijiet tal-BRAF V600E u V600K, jew NSCLC li jesprimi mutazzjoni tal-BRAF V600E. Binimetinib flimkien ma' encorafenib m'għandux jintuża f'pazjenti b'melanoma malinna tal-BRAF ta' tip selvaġġ jew NSCLC tal-BRAF ta' tip selvaġġ.

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' binimetinib hija 45 mg (tliet pilloli ta' 15 mg jew pillola waħda ta' 45 mg) darbtejn kuljum b'intervall ta' madwar 12-il siegħa bejn xulxin, li tikkorrispondi għal doża totali ta' kuljum ta' 90 mg.

Modifikazzjoni fid-doża
L-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi jista' jeħtieġ tnaqqis fid-doża, interruzzjoni temporanja jew waqfien tal-kura (ara hawn taħt, Tabella 1 u Tabella 2).

Għal pazjenti li qed jirċievu 45 mg binimetinib darbtejn kuljum, id-doża mnaqqsa rakkomandata ta' binimetinib hija ta' 30 mg darbtejn kuljum. Tnaqqis fid-doża taħt 30 mg darbtejn kuljum mhuwiex irrakkomandat. It-terapija għandha titwaqqaf jekk il-pazjent ma jkunx jista' jittollera 30 mg oralment darbtejn kuljum.

Jekk ir-reazzjoni avversa li rriżultat fi tnaqqis fid-doża tkun qed tiġi mmaniġġjata b'mod effettiv, tista' tiġi kkunsidrata żieda mill-ġdid fid-doża għal 45 mg darbtejn kuljum. Iż-żieda mill-ġdid fid-doża għal 45 mg darbtejn kuljum mhijiex irrakkomandata jekk it-tnaqqis fid-doża jkun minħabba disfunzjoni ventrikolari tax-xellug (LVD) jew kwalunkwe tossiċità ta' Grad 4.

Ir-rakkomandazzjonijiet tal-modifikazzjonijiet fid-doża fil-każ ta' reazzjonijiet avversi huma ppreżentati hawn taħt u f'Tabelli 1 u 2.

Jekk iseħħu tossiċitajiet relatati mal-kura meta binimetinib jintuża flimkien ma' encorafenib, id-doża taż-żewġ kuri għandha titnaqqas, tiġi interrotta jew titwaqqaf b'mod simultanju. L-eċċezzjonijiet fejn it-tnaqqis fid-doża jkun meħtieġ biss għal encorafenib (reazzjonijiet avversi primarjament relatati ma' encorafenib) huma: sindrome tal-eritrodisasteżija palmari-plantari (PPES*, palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*), uveite li tinkludi irite u iridoċiklite u titwil tal-QTc.

Jekk isseħħ waħda minn dawn it-tossiċitajiet, ara s-sezzjoni 4.2 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) ta' encorafenib għal istruzzjonijiet dwar il-modifikazzjoni fid-doża għal encorafenib.

Jekk binimetinib jiġi interrott temporanjament, encorafenib għandu jitnaqqas għal 300 mg darba kuljum waqt il-perjodu ta' interruzzjoni tad-doża ta' binimetinib (ara Tabelli 1 u 2) peress li encorafenib ma jiġix ittollerat sew bid-doża ta' 450 mg bħala aġent uniku. Jekk binimetinib jitwaqqaf b'mod permanenti, encorafenib għandu jitwaqqaf.

Jekk encorafenib jiġi interrott temporanjament (ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC ta' encorafenib), binimetinib għandu jiġi interrott. Jekk encorafenib jitwaqqaf b'mod permanenti, binimetinib għandu jitwaqqaf.
Għal informazzjoni dwar il-pożoloġija u l-modifikazzjonijiet fid-doża rrakkomandati ta' encorafenib, ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC ta' encorafenib.

Tabella 1: Modifikazzjonijiet fid-doża rrakkomandati għal binimetinib (użat flimkien ma' encorafenib) għar-reazzjoni avversa magħżula

Severità tar-reazzjoni avversa[a]	Binimetinib
Reazzjonijiet tal-ġilda	
• Grad 2	Binimetinib għandu jinżamm. Jekk ir-raxx jiggrava jew ma jitjiebx fi żmien ġimagħtejn bil-kura, binimetinib għandu jinżamm sakemm ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1 u jitkompla bl-istess doża jekk tkun l-ewwel okkorrenza jew jitkompla b'doża mnaqqsa jekk il-Grad2 ikun rikorrenti.
• Grad 3	Binimetinib għandu jinżamm sakemm ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1 u jitkompla bl-istess doża jekk tkun l-ewwel okkorrenza jew jitkompla b'doża mnaqqsa jekk il-Grad 3 ikun rikorrenti.
• Grad 4	Binimetinib.għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
Avvenimenti fl-għajnejn	
• Distakkamenti epiteljali tal-pigment retinali (RPED, retinal pigment epithelial detachment) sintomatiċi (Grad 2 jew 3)	Binimetinib għandu jinżamm għal massimu ta' ġimagħtejn u l-monitoraġġ tal-għajnejn għandu jkun irrepetut inkluż valutazzjoni tal-akutezza viżwali • Jekk ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1, binimetinib għandu jitkompla bl-istess doża. • Jekk ikun hemm titjib għal Grad 2, binimetinib għandu jitkompla b'doża aktar baxxa • Jekk ma jkunx hemm titjib għal Grad 2, binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
• RPED sintomatiku (Grad 4) assoċjat ma' akutezza viżwali mnaqqsa (Grad 4)	Binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
• Okklużjoni tal-vina tar-retina (RVO, retinal vein occlusion)	Binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
Avvenimenti kardijaċi	
• Tnaqqis fil-frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF) ta' Grad 2 jew tnaqqis asintomatiku u assolut fil-LVEF ta' aktar minn 10% mil-linja bażi li jinsab taħt il-limitu aktar baxx tan-normal (LLN, lower limit of normal)	L-LVEF għandu jkun evalwat kull ġimagħtejn • Jekk ikun asintomatiku: Binimetinib għandu jieqaf jintuża għal massimu ta' 4 ġimgħat. Binimetinib għandu jitkompla b'doża mnaqqsa jekk fi żmien 4 ġimgħat dawn li ġejjin ikunu kollha preżenti: o Il-LVEF ikun fil-LLN jew ogħla minnu o It-tnaqqis assolut mil-linja bażi jkun ta' 10% jew inqas. • Jekk il-LVEF ma jirkuprax fi żmien 4 ġimgħat, binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
• Tnaqqis fil-LVEF ta' Grad 3 jew 4 jew disfunzjoni sintomatika ventrikolari tax-xellug (LVD, left ventricular dysfunction)	Binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. L-LVEF għandu jiġi evalwat kull ġimagħtejn sakemm ikun hemm irkupru.
Elevazzjoni ta' Rabdomijoliżi/Fosfokinaży tal-kreatina (CK, Creatine phosphokinase)	
• Grad 3 (CK >5 – 10x limitu ogħla tan-normal (ULN, upper limit of normal)) asintomatiku	Id-doża ta' binimetinib għandha tinżamm u għandu jiġi żgurat li l-pazjent ikun idrat biżżejjed.

Severità tar-reazzjoni avversa[a]	Binimetinib
• Grad 4 (CK >10x ULN) asintomatiku	Binimetinib m'għandux jintuża sakemm ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1. Għandu jiġi żgurat li l-pazjent ikollu idratazzjoni adegwata.
• Grad 3 jew grad 4 (CK >5x ULN) b'sintomi tal-muskoli jew indeboliment renali	Binimetinib m'għandux jintuża sakemm ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1. • Jekk ikun hemm fejqan fi żmien 4 ġimgħat, binimetinib għandu jitkompla b'doża mnaqqsa, jew • Binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
Tromboemboliżmu venuż (VTE, Venous thromboembolism)	
• Trombożi tal-vini fondi mhux ikkumplikata (DVT, deep vein thrombosis) jew emboliżmu pulmonari (PE, pulmonary embolism) ≤Grad 3	Binimetinib m'għandux jintuża. • Jekk ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1, binimetinib għandu jitkompla b'doża mnaqqsa, jew • Jekk ma jkunx hemm titjib, binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
• PE ta' Grad 4	Binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti
Anormalitajiet tal-laboratorju fil-fwied	
• Grad 2 aspartataminotransferaży (AST, aspartate aminotransferase) jew alanina aminotransferaży (ALT, alanine aminotransferase) >3x –≤5x limitu ogħla tan-normal (ULN)	Id-doża ta' binimetinib għandha tinżamm. • Jekk ma jkunx hemm titjib fi żmien ġimagħtejn, binimetinib m'għandux jintuża sakemm ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1 jew għal-livelli tal-linja bażi, imbagħad titkompla l-istess doża.
• L-ewwel okkorrenza ta' Grad 3 (AST or ALT >5x ULN u bilirubina fid-demm >2x ULN)	Binimetinib m'għandux jintuża għal massimu ta' 4 ġimgħat • Jekk ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1 jew għal-livell tal-linja bażi, binimetinib għandu jitkompla b'doża mnaqqsa, jew • Jekk ma jkunx hemm titjib, binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
• L-ewwel okkorrenza ta' Grad 4 (AST jew ALT >20x ULN)	Binimetinib m'għandux jintuża għal massimu ta'' 4 ġimgħat • Jekk ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1 jew għal-livelli tal-linja bażi, binimetinib għandu jitkompla b'doża mnaqqsa, jew • Jekk ma jkunx hemm titjib, binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Jew, binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
• Grad 3 rikorrenti (AST jew ALT >5x ULN u bilirubina fid-demm >2x ULN)	Għandu jiġi kkunsidrat li binimetinib jitwaqqaf b'mod permanenti.
• Grad 4 rikorrenti (AST jew ALT >20x ULN)	Binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti
Mard interstizjali tal-pulmun (ILD, interstitial lung disease)/pulmonite	
• Grad 2	Binimetinib m'għandux jintuża għal massimu ta' 4 ġimgħat • Jekk ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1, binimetinib għandu jitkompla b'doża mnaqqsa, jew • Jekk ma jkunx hemm fejqan fi żmien 4 ġimgħat binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti
• Grad 3 jew Grad 4	Binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

[a] Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE) verżjoni 4.03

Tabella 2: Modifikazzjonijiet fid-doża rrakkomandati għal binimetinib (użat flimkien ma' encorafenib) għal reazzjonijiet avversi oħra

Severità tar-reazzjoni avversa	Binimetinib
• Reazzjonijiet avversi ta' Grad 2 rikorrenti jew intollerabbli • L-ewwel okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3	Binimetinib m'għandux jintuża għal massimu ta' 4 ġimgħat • Jekk ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1 jew għal-livell tal-linja bażi, binimetinib għandu jitkompla b'doża mnaqqsa, jew • Jekk ma jkunx hemm titjib, binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
• L-ewwel okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 4	Binimetinib m'għandux jintuża għal massimu ta' 4 ġimgħat • Jekk ikun hemm titjib għal Grad 0 jew 1 jew għal-livelli tal-linja bażi, binimetinib għandu jitkompla b'doża mnaqqsa, jew • Jekk ma jkunx hemm titjib, binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Jew, binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
• Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 rikorrenti	Għandu jiġi kkunsidrat li binimetinib jitwaqqaf b'mod permanenti.
• Reazzjonijiet avversi ta' Grad 4 rikorrenti	Binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Durata tal-kura
Il-kura għandha titkompla sakemm il-pazjent ma jibqax jikseb benefiċċju jew sakemm ikun hemm l-iżvilupp ta' tossiċità mhux aċċettabbli.

Dożi maqbuża
Jekk tinqabeż doża ta' binimetinib, din m'għandhiex tittieħed jekk tkun inqas minn 6 sigħat sal-ħin tad-doża li jmiss.

Rimettar
F'każ ta' rimettar wara l-għoti ta' binimetinib, il-pazjent m'għandux jerġa' jieħu d-doża u għandu jieħu d-doża skedata li jmiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani
Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku
Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh A).

Billi encorafenib mhux irrakkomandat għal pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child Pugh B) jew sever (Child-Pugh C), l-għoti ta' binimetinib mhux irrakkomandat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC ta' encorafenib).

Indeboliment renali
Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' binimetinib fit-tfal u fl-adolexxenti għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Mektovi hu għal użu orali.
Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma. Dawn jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajru.

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu, il-pilloli ta’ 15 mg ta’ Mektovi jistgħu jinħallu f’tazza żgħira (madwar 10 mL) tal-ilma, tal-meraq tal-larinġ jew tal-meraq tat-tuffieħ u jittieħdu minnufih. It-tazza għandha terġa’ timtela b’madwar 10 mL ta’ ilma, meraq tal-larinġ jew meraq tat-tuffieħ, u l-kontenut għandu jinxtorob minnufih.

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

Binimetinib għandu jingħata flimkien ma’ encorafenib. Għal informazzjoni addizzjonali dwar it-twissijiet u l-prekawzjonijiet assoċjati ma’ kura b’encorafenib, ara sezzjoni 4.4 tal-SmPC ta’ encorafenib.

Binimetinib flimkien ma’ encorafenib f’pazjenti li pprogressaw fuq inibitur ta’ BRAF

Hemm dejta limitata dwar l-użu tal-kombinazzjoni ta’ binimetinib flimkien ma’ encorafenib f’pazjenti li pprogressaw fuq inibitur ta’ BRAF preċedenti mogħti għall-kura ta’ melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika b’mutazzjoni BRAF V600. Din id-dejta turi li l-effikaċja tal-kombinazzjoni tkun inqas f’dawn il-pazjenti.

Binimetinib flimkien ma’ encorafenib f’pazjenti b’metastażijiet tal-moħħ

Hemm dejta limitata dwar l-effikaċja bil-kombinazzjoni ta’ binimetinib u encorafenib f’pazjenti b’melanoma mutanti BRAF V600 jew NSCLC b’mutazzjoni tal-BRAF V600E li mmetastasizzat għall-moħħ (ara sezzjoni 5.1).

Disfunzjoni ventrikolari tax-xellug (LVD, *left ventricular dysfunction*)

Meta jingħata binimetinib, tista’ sseħħ LVD definita bħala tnaqqis sintomatiku jew asintomatiku fil-frazzjoni tal-ħruġ.
Huwa rrakkomandat li l-LVEF tiġi vvalutata permezz ta’ ekokardjogramma jew sken ta’ akkwist b’bosta gates (MUGA, *multi-gated acquisition*) qabel il-bidu ta’ binimetinib, xahar wara l-bidu, imbagħad f’intervalli ta’ madwar 3-xhur jew aktar ta’ spiss kif indikat klinikament, waqt il-kura. L-okkorrenza tnaqqis fil-LVEF tista’ tiġi mmaniġġjata b’interruzzjoni tal-kura, tnaqqis fid-doża jew bi twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.2).

Is-sigurtà ta’ binimetinib flimkien ma’ encorafenib ma ġietx determinata f’pazjenti b’LVEF tal-linja bażi li huwa jew taħt 50% jew taħt il-LLN istituzzjonali. Għalhekk, f’dawn il-pazjenti, binimetinib għandu jintuża b’kawtela u għal kwalunkwe disfunzjoni ventrikolari tax-xellug sintomatika, LVEF ta’ Grad 3-4, jew tnaqqis assolut tal-LVEF mil-linja bażi ta’ ≥10%, binimetinib għandu jitwaqqaf u l-LVEF għandha tiġi evalwata kull ġimagħtejn sal-irkupru.

Emorraġija

Meta jingħata binimetinib, jistgħu jseħħu emorraġiji, inkluż avvenimenti emorraġiċi maġġuri (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju ta’ emorraġija jista’ jiżdied bl-użu konkomitanti ta’ terapija antikoagulanti u kontra l-plejtlits. L-okkorrenza ta’ avvenimenti emorraġiċi ta’ Grad ≥3 għandhom jiġu mmaniġġjati

b'interruzzjoni fid-doża, tnaqqis fid-doża jew bi twaqqif tal-kura (ara Tabella 2 f'sezzjoni 4.2) u kif indikat klinikament.

Tossiċitajiet fl-għajnejn

Meta jingħata binimetinib, jistgħu jseħħu tossiċitajiet fl-għajnejn inkluż RPED u RVO.
F'pazjenti kkurati b'binimetinib flimkien ma' encorafenib, ġew irrappurtati uveiti inkluż iridoċiklite u irite (ara sezzjoni 4.8).

Binimetinib mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti bi storja medika ta' RVO**.** Is-sigurtà ta' binimetinib ma ġietx determinata f'pazjenti b'fatturi li jippredisponu għal RVO inkluż glawkoma mhux ikkontrollata, ipertensjoni fl-għajnejn, dijabete mellitus mhux ikkontrollata jew storja medika ta' sindromi ta' iperviskożità jew iperkoagulabilità. Għalhekk, binimetinib għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati f'kull viżta għal sintomi ta' disturbi tal-vista ġodda jew li jiggravaw. Jekk jiġu identifikati sintomi ta' disturbi tal-vista ġodda jew li jiggravaw inkluż vista ċentrali mnaqqsa, vista mċajpra jew telf tal-vista, huwa rrakkomandat eżami oftalmoġiku minnufih.
L-okkorrenza ta' RPED sintomatiku tista' tiġi mmaniġġjata b'interruzzjoni fil-kura, tnaqqis fid-doża jew bi twaqqif tal-kura (ara Tabella 1 f'sezzjoni 4.2).
Binimetinib u encorafenib għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti bl-okkorrenza ta' RVO (ara Tabella 1 f'sezzjoni 4.2).

Jekk waqt il-kura pazjent jiżviluppa uveite, ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC ta' encorafenib għal gwida.

Elevazzjoni ta' CK u rabdomijoliżi

Elevazzjonijiet ta' CK asintomatiċi jidhru f'pazjenti kkurati b'binimetinib (ara sezzjoni 4.8), u, r-rabdomijoliżi ġiet irrappurtata b'mod mhux komuni. Għandha tingħata attenzjoni speċjali lil pazjenti b'kondizzjonijiet newromuskolari assoċjati ma' elevazzjoni ta' CK u rabdomijoliżi.

Il-livelli ta' CK u tal-kreatinina għandhom jiġu mmonitorjati kull xahar waqt l-ewwel 6 xhur ta' kura u kif indikat klinikament. Il-pazjent għandu jingħata parir li jibqa' jieħu ammont ta' fluwidu adegwat waqt il-kura. Skont is-severità tas-sintomi, il-grad ta' elevazzjoni ta' CK jew elevazzjoni tal-kreatinina, jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża, interruzzjoni fid-doża jew twaqqif permanenti ta' binimetinib (ara Tabella 1 f'sezzjoni 4.2).

Ipertensjoni
Ipertensjoni, jew aggravar ta' ipertensjoni preeżistenti, tista' sseħħ bl-użu ta' binimetinib.-Il-pressjoni tad-demm għandha titkejjel fil-linja bażi u għandha tiġi mmonitorjata waqt il-kura, flimkien ma' kontroll tal-ipertensjoni permezz ta' terapija standard kif xieraq. F'każ ta' ipertensjoni severa, hija rrakkomandata interruzzjoni temporanja ta' binimetinib sakemm tiġi kkontrollata l-ipertensjoni (ara Tabella 2 f'sezzjoni 4.2).

Tromboemboliżmu tal-vini (VTE)

Meta jingħata binimetinib, jista' jseħħ VTE (ara sezzjoni 4.8). Binimetinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jinsabu f'riskju għal, jew li għandhom storja medika ta' VTE.
Jekk waqt il-kura, pazjent jiżviluppa VTE jew emboliżmu pulmonari, dan għandu jiġi mmaniġġjat b'interruzzjoni fid-doża, tnaqqis fid-doża jew bi twaqqif tal-kura (ara Tabella 1 f'sezzjoni 4.2).

Pulmonite/Marda interstizjali tal-pulmun

Tista' sseħħ pulmonite/ILD b'binimetinib. Il-kura b'binimetinib għandha titwaqqaf f'pazjenti b'pulmonite jew ILD issuspettat, inkluż pazjenti li juru sintomi pulmonari ġodda jew progressivi jew sejbiet bħal sogħla, dispnea, ipoksja, opaċitajiet retikolari, jew infiltrati pulmonari (ara Tabella 1

f'sezzjoni 4.2). Binimetinib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti ddijanjostikati b'ILD jew b'pulmonite relatata mal-kura.

Malinni primarji ġodda

Ġew osservati malinni primarji ġodda, tal-ġilda u mhux tal-ġilda, f'pazjenti kkurati b'inibituri ta' BRAF u jistgħu jseħħu meta binimetinib jingħata flimkien ma' encorafenib (ara sezzjoni 4.8).

Malinni tal-ġilda
Ġew osservati malinni tal-ġilda bħal karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (cuSCC, *cutaneous squamous cell carcinoma*) inkluż keratoakantoma f'pazjenti kkurati b'binimetinib meta jintuża flimkien ma' encorafenib.
Għandhom isiru evalwazzjonijiet dermatoloġiċi qabel il-bidu ta' terapija b'binimetinib flimkien ma' encorafenib, kull xahrejn waqt it-terapija u sa 6 xhur wara t-twaqqif tal-kombinazzjoni. Leżjonijiet tal-ġilda suspettużi għandhom jiġu mmaniġġjati bi qtugħ dermatoloġiku u evalwazzjoni dermatopatoloġika. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jinfurmaw lit-tobba tagħhom immedjatament jekk jiżviluppaw leżjonijiet tal-ġilda ġodda. Binimetinib u encorafenib għandhom jitkomplew mingħajr ebda modifikazzjoni fid-doża.

Malinni mhux tal-ġilda
Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, encorafenib jista' jippromwovi malinni assoċjati mal-attivazzjoni ta' RAS permezz ta' mutazzjoni jew mekkaniżmi oħra. Il-pazjenti li jirċievu binimetinib flimkien ma' encorafenib għandu jsirilhom eżami tar-ras u tal-għonq, sken ta' tomografija kompjuterizzata (CT, *computerised tomography*) tas-sider/tal-addome, eżamijiet anali u tal-pelvi (għan-nisa) u għadd komplet taċ-ċelluli tad-demm qabel il-bidu, waqt u fl-aħħar tal-kura kif xieraq klinikament.
Għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif b'mod permanenti ta' binimetinib u encorafenib f'pazjenti li jiżviluppaw malinni mhux tal-ġilda pożittivi għall-mutazzjoni RAS. Il-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa qabel jingħata binimetinib flimkien ma' encorafenib lil pazjenti b'kanċer preċedenti jew konkurrenti assoċjat ma' mutazzjoni RAS.

Sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS, *tumour lysis syndrome*)

L-okkorrenza ta' TLS, li tista' tkun fatali, ġiet assoċjata mal-użu ta' binimetinib b'rabta ma' encorafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-fatturi ta' riskju għal TLS jinkludu piż għoli tat-tumur, insuffiċjenza renali kronika preeżistenti, oligurja, deidratazzjoni, pressjoni baxxa u awrina aċidika. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u ttrattati fil-pront kif indikat klinikament, u għandha tiġi kkunsidrata l-idratazzjoni profilattika.

Anormalitajiet tal-laboratorju fil-fwied

Jistgħu jseħħu anormalitajiet tal-laboratorju fil-fwied inkluż elevazzjonijiet fl-AST u ALT b'binimetinib (ara sezzjoni 4.8). Il-valuri tal-laboratorju tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu ta' binimetinib u encorafenib u tal-inqas kull xahar waqt l-ewwel 6 xhur ta' kura, imbagħad kif indikat klinikament. L-anormalitajiet tal-laboratorju fil-fwied għandhom jiġu mmaniġġjati b'interruzzjoni fid-doża, tnaqqis fid-doża jew bi twaqqif tal-kura (ara Tabella 1 f'sezzjoni 4.2).

Indeboliment epatiku

Il-metaboliżmu tal-fwied prinċipalment permezz ta' glukoronidazzjoni huwa r-rotta primarja ta' eliminazzjoni ta' binimetinib (ara sezzjoni 5.2). Peress li encorafenib mhux irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child Pugh B) u sever (Child Pugh C), l-għoti ta' binimetinib mhux irrakkomandat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Intolleranza għal-lattożju

Mektovi fih lattożju. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattożju, b'defiċjenza totali għal-lattażju jew b'malassorbiment ta' glukożju-galattożju m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

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

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq binimetinib.

Binimetinib jiġi mmetabolizzat primarjament permezz ta' glukoronidazzjoni medjata minn UGT1A1. Il-limitu ta' interazzjonijiet mediċinali medjati minn UGT1A1 aktarx mhuwiex klinikament rilevanti (ara sezzjoni 5.2); madankollu, peress li dan ma ġiex evalwat fi studju kliniku formali, l-indutturi (bħal rifampicin u phenobarbital) u l-inibituri ta' UGT1A1 (bħal indinavir, atazanavir, sorafenib) għandhom jingħataw flimkien b'kawtela.

Filwaqt li encorafenib huwa inibitur riversibbli relattivament qawwi ta' UGT1A1, klinikament, ma ġiet osservata l-ebda diferenza fl-esponiment għal binimetinib meta binimetinib jingħata flimkien ma' encorafenib (ara sezzjoni 5.2*)*.

Indutturi ta' enzimi CYP1A2 (bħal carbamazepine u rifampicin) u indutturi ta' trasport Pgp (bħal St. John's wort jew phenytoin) jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal binimetinib, li jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-effikaċja.

Effetti ta' binimetinib fuq prodotti mediċinali oħra

Binimetinib hu induttur potenzjali ta' CYP1A2 u għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta jintuża ma' sottostrati sensittivi (bħal duloxetine jew theophylline).

Binimetinib hu inibitur dgħajjef ta' OAT3 u għandu jkun hemm kawtela meta jintuża ma' sottostrati sensittivi (bħal pravastatin jew ciprofloxacin).

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċettiv fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament bi binimetinib u tal-inqas għal xahar wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' binimetinb f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' binimetinib mhux irrakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi. Jekk binimetinib jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu binimetinib, il-pazjenta għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk binimetinib jew il-metabolit tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid qegħdin jiġu mreddgħin mhux eskluż. Għandha tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigħ jew twaqqafx it-trattament b'Mektovi, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigħ għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effett fuq il-fertilità fuq il-bnedmin għal binimetinib.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Binimetinib għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Waqt l-istudji kliniċi, ġew irrappurtati disturbi tal-vista f'pazjenti kkurati b'binimetinib. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux jew jużaw magni jekk jesperjenzaw disturbi tal-vista jew kwalunkwe reazzjoni avversa oħra li tista' taffettwa l-ħila tagħhom biex isuqu u jħaddmu magni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' binimetinib (45 mg oralment darbtejn kuljum) flimkien ma' encorafenib (450 mg oralment darba kuljum) ġiet evalwata fil-popolazzjoni tas-sigurtà integrata (ISP) ta' 372 pazjent li jinkludu pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika mutanti BRAF V600 u NSCLC avvanzat b'mutazzjoni tal-BRAF V600E (minn hawn 'il quddiem issir referenza għaliha bħala l-ISP ta' Combo 450). Fl-ISP ta' Combo 450, 274 pazjent irċevew il-kombinazzjoni għat-trattament ta' melanoma mutanti tal-BRAF V600 li ma tistax titneħħa jew metastatika (f'żewġ studji ta' Fażi II (CMEK162X2110 u CLGX818X2109) u studju wieħed ta' Fażi III (CMEK162B2301, Parti 1) u 98 irċevew il-kombinazzjoni għat-trattament ta' NSCLC avvazat mutanti tal-BRAF V600E (fi studju mhux aleatorju ta' Fażi II (ARRAY-818-202)) (ara sezzjoni 5.1).
Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (≥25%) li seħħew f'pazjenti kkurati b'binimetinib mogħti ma' encorafenib kienu għeja, nawsja, dijarea, rimettar, uġigħ addominali, mijopatija/disturbi muskolari u artralġja.

Is-sigurtà ta' encorafenib (300 mg oralment darba kuljum) flimkien ma' binimetinib (45 mg oralment darbtejn kuljum) ġiet evalwata f'257 pazjent b'melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika mutanti BRAF V600 (minn hawn 'il quddiem issir referenza għaliha bħala l-popolazzjoni Combo 300), abbażi tal-istudju ta' Fażi III (CMEK162B2301, Parti 2). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni (≥25%) li seħħew f'pazjenti kkurati b'encorafenib 300 mg mogħti ma' binimetinib kienu għeja, nawsja u dijarea.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem MedDRA u skont il-konvenzjoni ta' frekwenza li ġejja: 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) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).
F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni tal-aktar serja l-ewwel segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi li seħħew f'pazjenti li rċivew binimetinib flimkien ma' encorafenib bid-doża rakkomandata (n = 372)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza (Il-gradi kollha)
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati	Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda[a]	Komuni
	Papilloma tal-ġilda[*]	Komuni
	Karċinoma taċ-ċelloli bażali[*]	Mhux komuni
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Anemija	Komuni ħafna
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva[b]	Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Sindrome tal-lisi tat-tumur	Mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Newropatija periferali[*]	Komuni ħafna
	Sturdament[*]	Komuni ħafna
	Uġigħ ta' ras[*]	Komuni ħafna

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza (Il-gradi kollha)
	Disgewżja	Komuni
	Pareżi tal-wiċċ[c]	Mhux komuni
Disturbi fl-għajnejn	Vista batuta*	Komuni ħafna
	RPED*	Komuni ħafna
	Uveite*	Komuni
Disturbi fil-qalb	Disfunzjoni ventrikolari tax-xellug[d]	Komuni
Disturbi vaskulari	Emorraġija[e]	Komuni ħafna
	Ipertensjoni *	Komuni ħafna
	Tromboemboliżmu venuż[f]	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Uġigħ addominali*	Komuni ħafna
	Dijarea*	Komuni ħafna
	Rimettar *	Komuni ħafna
	Nawsja	Komuni ħafna
	Stitikezza	Komuni ħafna
	Kolite[g]	Komuni
	Pankreatite*	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Iperkeratożi*	Komuni ħafna
	Raxx*	Komuni ħafna
	Ġilda xotta*	Komuni ħafna
	Prurite*	Komuni ħafna
	Alopeċja*	Komuni ħafna
	Fotosensittività*	Komuni
	Dermatite akneiforme*	Komuni
	Sindrome tal-eritrodisasteżija palmari-plantari (PPES)	Komuni
	Eritema*	Komuni
	Pannikulite*	Komuni
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja*	Komuni ħafna
	Mijopatija/Disturb muskolari[h]	Komuni ħafna
	Uġigħ fid-dahar*	Komuni ħafna
	Uġigħ fl-estremitajiet	Komuni ħafna
	Rabdomijoliżi	Mhux komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Insuffiċjenza tal-kliewi*	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni*	Komuni ħafna
	Edema periferali[i]	Komuni ħafna
	Għeja*	Komuni ħafna
Investigazzjonijiet	Żieda fil-fosfokinaży tal-kreatina fid-demm	Komuni Ħafna
	Żieda fit-transaminase*	Komuni Ħafna
	Żieda fil-gamma-glutamyl transferase*	Komuni Ħafna
	Żieda fil-kreatinina fid-demm*	Komuni
	Żieda fil-fosfataży alkalina fid-demm	Komuni
	Żieda fl-amilaży	Komuni
	Żieda fil-lipaży	Komuni

*termini komposti li jinkludu aktar minn terminu ppreferut wieħed

[a] tinkludi keratoakantoma, karċinoma taċ-ċelluli skwamuži u karċinoma taċ-ċelluli skwamuži tal-ġilda

[b] tinkludi, iżda mhix limitata għal anġjoedema, sensittività eċċessiva għall-mediċina, sensittività eċċessiva, vaskulite b'sensittività eċċessiva u urtikarja

[c] tinkludi disturb tan-nerv tal-wiċċ, paraliži tal-wiċċ, pareži tal-wiċċ, paraliži ta' Bell

[d] tinkludi disfunzjoni ventrikolari tax-xellug, frazzjoni tal-ħruġ imnaqqsa, insuffiċjenza kardijaka u frazzjoni tal-ħruġ anormali

[e] tinkludi emorraġiji f'diversi siti inkluż, iżda mhix limitata għal, emorraġija ċerebrali, emorraġija intrakranjali, emorraġija vaġinali, fsada mestrwali qawwija, fsada intermenstruwali, ematokeżja, sogħla bid-demm, emotoraċi, emorraġija gastrointestinali u ematurja
[f] tinkludi, iżda mhix limitata għal emboliżmu pulmonari, tromboż tal-vini fondi, emboliżmu, tromboflebite, tromboflebite superfiċjali, tromboż, flebite, sindromu tal-*vena cava* superjuri, tromboż tal-vina mesenterika u tromboż tal-*vena cava*
[g] tinkludi kolite, kolite ulċerattiva, enterokolite u proktite
[h] Tinkludi mijalġija, dgħufija muskolari, spażmu fil-muskoli, korriment tal-muskolu, mijopatija, mijożite
[i] tinkludi, iżda mhix limitata għal żamma tal-fluwidu, edema periferali, edema lokalizzata, edema ġeneralizzata u nefħa

Meta encorafenib intuża b'doża ta' 300 mg darba kuljum flimkien ma' binimetinib 45 mg darbtejn kuljum (Combo 300) fl-istudju CMEK162B2301-Parti 2, il-kategorija tal-frekwenza kienet iktar baxxa meta mqabbla mal-popolazzjoni Combo 450 miġbura għar-reazzjonijiet avversi li ġejjin: newropatija periferali, emorraġija, ipertensjoni, prurite (komuni) u kolite, żieda fl-amilaży u żieda fil-lipaży (mhux komuni).

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Malinni tal-ġilda
CuSCC ġiet irrappurtata meta binimetinib intuża flimkien ma' encorafenib. (ara sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' encorafenib).

Avvenimenti fl-għajnejn
Fl-ISP ta' Combo 450, RPED ġiet irrappurtata f'22.3% (83/372) tal-pazjenti. RPED kienet Grad 1 (asintomatika) fi 15.6% (58/372) tal-pazjenti, Grad 2 f'5.1% (19/372) tal-pazjenti u Grad 3 f'1.6% (6/372) tal-pazjenti. Ħafna mill-avvenimenti ġew irrappurtati bħala retinopatija, distakkament tar-retina, fluwidu taħt ir-retina, edema makulari u korjoretinopatija seruża ċentrali u li wasslu għal interruzzjonijiet fid-doża jew modifikazzjonijiet fid-doża f'3.8% (14/372) tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel avveniment ta' RPED (il-gradi kollha) kien 1.4 xhur (medda 0.0 sa 17.5 xhur).
Vista batuta, inkluż vista mċajpra u akutezza viżwali mnaqqsa seħħew f'23.1% (86/372) tal-pazjenti. Vista batuta kienet ġeneralment riversibbli.

L-uveite ġiet irrappurtata wkoll meta binimetinib intuża flimkien ma' encorafenib (ara sezzjoni 4.8. tal-SmPC ta' encorafenib).

Fl-Istudju CMEK162B2301-Parti 2, fil-fergħa Combo 300, RPED ġiet osservata fi 12.5% (32/257) tal-pazjenti b'0.4% (1/257) b'avveniment ta' Grad 4.

Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug
Fl-ISP ta' Combo 450, LVD ġiet irrappurtata f'9.4% (35/372) tal-pazjenti. Avvenimenti ta' Grad 3 seħħew f'1.3% (5/372) tal-pazjenti. LVD wasslet għal twaqqif tat-trattament f'0.8% (3/372) tal-pazjenti u wasslet għal interruzzjonijiet fid-doża jew tnaqqis fid-doża f'6.2% (23/372) tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel okkorrenza ta' LVD (kwalunkwe grad) kien 5.2 xhur (0.0 sa 25.7 xhur) f'pazjenti li żviluppaw LVEF taħt 50%. Il-valur medju tal-LVEF naqas b'5.3% fl-ISP ta' Combo 450 minn medja ta' 63.3% fil-linja bażi għal 58.0%. LVD kienet ġeneralment riversibbli wara tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni fid-doża.

Emorraġija
L-avvenimenti emorraġiċi ġew osservati f'16.7% (62/372) tal-pazjenti fl-ISP ta' Combo 450 . Ħafna avvenimenti kienu Grad 1 jew 2: 13.2% (49/372) u 3.5% (13/372)% kienu avvenimenti ta' Grad ≥3. Ftit pazjenti kienu jeħtieġu interruzzjonijiet fid-doża jew tnaqqis fid-doża (2.4% jew 9/372). L-avvenimenti emorraġiċi wasslu għat-twaqqif tal-kura f'0.8% (3/372) tal-pazjenti. L-avvenimenti emorraġiċi l-aktar frekwenti kienu ematurja fi 2.7% (10/372) tal-pazjenti, ematokeżja fi 2.7% (10/372)

u emorraġija rettali fi 2.2% (8/372) tal-pazjenti. F'pazjent wieħed seħħet emorraġija ta' ulċera gastrika fatali b'insuffiċjenza tal-organu multipla bħala kawża konkurrenti ta' mewt. Emorraġija ċerebrali/emorraġija intrakranjali seħħet f'1.6% (6/372) tal-pazjenti b'riżultat fatali f'4 pazjenti.

Fl-Istudju CMEK162B2301-Parti 2, fil-fergħa Combo 300, avvenimenti emorraġiċi ġew osservati f'6.6% (17/257) tal-pazjenti u kienu ta' Grad 3-4 f'1.6% (4/257) tal-pazjenti.

Ipertensjoni
Bidu ġdid ta' żieda fil-pressjoni tad-demm jew aggravar ta' ipertensjoni preeżistenti ġew irrappurtati f'11.0% (41/372) tal-pazjenti kkurati bl-ISP ta' Combo 450. L-avvenimenti ta' ipertensjoni ġew irrappurtati bħala ta' Grad 3 f'5.1% (19/372) tal-pazjenti, inkluż kriżi ipertensiva (0.3% (1/372). L-ipertensjoni wasslet għal interruzzjoni jew aġġustament fid-doża fi 2.2% (8/372) tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi ta' sensittività eċċessiva kienu jeħtieġu terapija addizzjonali f'7.5% (28/372) tal-pazjenti.

Tromboemboliżmu tal-vini
Fl-ISP ta' Combo 450, VTE seħħ f'4.8% (18/372) tal-pazjenti, inkluż 1.9% (7/372) tal-pazjenti li żviluppaw emboliżmu pulmonari. VTE ġie rrappurtat bħala ta' Grad 1 jew 2 f'4.0% (15/372) tal-pazjenti u Grad 3 jew 4 f'0.8% (3/372) tal-pazjenti. VTE wassal għal interruzzjonijiet fid-doża jew modifikazzjonijiet fid-doża f'1.1% (4/372) tal-pazjenti u għal terapija addizzjonali f'4.6% (17/372) tal-pazjenti.

Pankreatite
Ġiet irrappurtata pankreatite meta binimetinib intuża flimkien ma' encorafenib. Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' encorafenib.

Reazzjonijiet dermatoloġiċi
Meta binimetinib jintuża flimkien ma' encorafenib jistgħu jseħħu reazzjonijiet dermatoloġiċi.

Raxx
Fl-ISP ta' Combo 450, ir-raxx seħħ f'20.4% (76/372) tal-pazjenti. Ħafna avvenimenti kienu ħfief, b'avvenimenti ta' Grad 3 jew 4 li ġew irrappurtati f'1.1% (4/372) tal-pazjenti. Ir-raxx wassal għat-twaqqif tal-kura f'0.8% (3/372) tal-pazjenti u għal interruzzjoni fid-doża jew modifikazzjoni fid-doża f'2.4% (9/372) tal-pazjenti.

Dermatite acneiforme
Fl-ISP ta' Combo 450, dermatite acneiforme seħħet f'4.0% (15/372) tal-pazjenti. Dermatite acneiforme ġiet irrappurtata bħala ta' Grad 1 jew 2 fi 3.8% (14/372) tal-pazjenti u Grad 3 f'0.3% (1/372) tal-pazjenti. L-ebda avveniment ma wassal għal twaqqif tal-kura. Ġiet rappurtata modifikazzjoni fid-doża f'0.5% (2/372) tal-pazjenti.

Sindromu tal-eritrodiżestija palmari-plantari
Jista' jseħħ PPES meta binimetinib jintuża flimkien ma' encorafenib (ara s-sezzoni 4.8 tal-SmPC ta' encorafenib).

Fotosensittività
Fl-ISP ta' Combo 450, ġiet osservata l-fotosensittività f'4.3% (16/372) tal-pazjenti. Ħafna avvenimenti kienu ta' Grad 1-2, bil-Grad 3 irrappurtat f'0.3% (1/372) tal-pazjenti u l-ebda avveniment ma wassal għal twaqqif. L-interruzzjoni fid-doża jew il-modifikazzjoni fid-doża ġiet irrappurtata f'0.3% (1/372) tal-pazjenti.

Pareżi tal-wiċċ
Pareżi tal-wiċċ ġie rrappurtat meta binimetinib intuża flimkien ma' encorafenib (ara sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' encorafenib).

Elevazzjoni ta' CK/rabdomijoliżi

Fl-ISP ta' Combo 450, elevazzjoni ta' CK fid-demm l-aktar ħafifa asintomatika ġiet irrappurtata f'23.9% (89/372) tal-pazjenti. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4 kienet 5.1% (19/372). Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel avveniment kien 2.8 xhur (medda: 0.5 sa 26 xahar).

Ir-rabdomijoliżi ġiet irrappurtata f'0.3% (1/372) tal-pazjenti kkurati b'encorafenib flimkien ma' binimetinib. F'dan il-pazjent, ir-rabdomijoliżi ġiet osservata b'elevazzjoni ta' CK ta' Grad 4 konkomitanti sintomatika.

Disfunzjoni renali
Seħħet elevazzjoni tal-kreatinina fid-demm u insuffiċjenza renali meta binimetinib intuża flimkien ma' encorafenib (ara sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' encorafenib).

Anormalitajiet tal-laboratorju fil-fwied
L-inċidenza tal-anormalitajiet tal-laboratorju fil-fwied irrappurtati fl-ISP ta' Combo 450 mg huma elenkati hawn taħt:

- Żieda fit-transaminases: 16.4% (61/372) globali – 6.5% (24/372) ta' Grad 3
- Żieda fil-GGT: 11.3% (42/372) globali – 6.7% (25/372) ta' Grad 3-4

Fl-Istudju CMEK162B2301-Parti 2, fil-fergħa Combo 300, l-inċidenzi ta' anormalitajiet tal-laboratorju fil-fwied huma elenkati hawn taħt:

- Żieda fit-transaminases: 13.2% (34/257) globali – 5.4% (14/257) ta' Grad 3-4
- Żieda fil-GGT: 14.0% (36/257) globali – 4.7% (12/257) ta' Grad 3-4

Disturbi gastro-intestinali
Fl-ISP ta' Combo 450, ġiet osservata dijarea f'41.7% (155/372) tal-pazjenti u kienet ta' Grad 3 jew 4 fi 3.8% (14/372) tal-pazjenti. Id-dijarea wasslet għat-twaqqif tad-doża f'0.8% tal-pazjenti u għal interruzzjoni fid-doża jew modifikazzjoni fid-doża fi 8.1% tal-pazjenti. L-istitikezza seħħet f'24.7% (92/372) tal-pazjenti u kienet ta' Grad 1 jew 2. L-uġigħ addominali ġie rrappurtat fi 28.5% (106/372) tal-pazjenti u kien ta' Grad 3 fi 2.2% (8/372) tal-pazjenti. In-nawsja seħħet f'46.0% (171/372) bi Grad 3 osservat fi 3.0% (11/372) tal-pazjenti. Ir-rimettar seħħ f'31.2% (116/372) tal-pazjenti bi Grad 3 f'1.9% (7/372) tal-pazjenti.

Fl-Istudju CMEK162B2301-Parti 2, fil-fergħa Combo 300, nawsja ġiet osservata f'27.2% (70/257) tal-pazjenti u kienet ta' Grad 3 f'1.6% (4/257) tal-pazjenti. Rimettar seħħ fi 15.2% (39/257) tal-pazjenti bi Grad 3 irrappurtat f'0.4% (1/257) tal-pazjenti. Dijarea seħħet fi 28.4% (73/257) tal-pazjenti bi Grad 3 irrappurtat f'1.6% (4/257) tal-pazjenti.

Id-disturbi gastro-intestinali ġew tipikament immaniġġjati b'terapija standard.

Anemija
Fl-ISP ta' Combo 450, l-anemija ġiet irrappurtata fi 23.1% (86/372) tal-pazjenti; 7.0% (26/372) tal-pazjenti kellhom Grad 3 jew 4. L-ebda pazjent ma waqqaf il-kura minħabba l-anemija, 3.2% (12/372) kienu jeħtieġu interruzzjoni fid-doża jew modifikazzjoni fid-doża.

Fl-Istudju CMEK162B2301-Parti 2, fil-fergħa Combo 300 arm, anemija ġiet osservata f'9.7% (25/257) tal-pazjenti bi Grad 3-4 irrappurtat fi 2.7% (7/257) tal-pazjenti.

Uġigħ ta' ras
Fl-ISP ta' Combo 450, uġigħ ta' ras seħħet fi 18.8% (70/372) tal-pazjenti inkluż Grad 3 f'1.1% (4/372) tal-pazjenti.

Fl-Istudju CMEK162B2301-Parti 2, fil-fergħa Combo 300, uġigħ ta' ras ġiet irrappurtata fi 12.1% (31/257) tal-pazjenti u kienet ta' Grad 3 f'0.4% (1/257) tal-pazjenti.

Għeja
Fl-ISP ta' Combo 450, għeja seħħet fi 48.1% (179/372) tal-pazjenti inkluż Grad 3 jew 4 f'4.3% (16/372) tal-pazjenti.

Fl-Istudju CMEK162B2301-Parti 2, fil-fergħa Combo 300, għeja ġiet osservata fi 33.5% (86/257) tal-pazjenti b'1.6% (4/257) avvenimenti ta' Grad 3-4.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

F'pazjenti kkurati bl-ISP ta' Combo (n = 372), 230 pazjent (61.8%) kellhom <65 sena, 107 pazjent (28.8%) kellhom 65 -74 sena u 35 pazjent (9.4%) kellhom >75. Ma ġiet osservata l-ebda differenza globali fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn pazjenti anzjani (>65) u pazjenti iżgħar ħlief dijarea u prurite li ġew irrappurtati aktar ta' spiss f'pazjenti anzjani.
Fis-sottogrupp tal-età ta' pazjenti li kellhom ≥75 sena, reazzjonijiet avversi ta' Grad ≥ 3 (62.9% vs 47.5%), reazzjonijiet avversi (il-gradi kollha) li jeħtieġu modifika fid-doża ta' kwalunkwe mediċina ta' studju (60.0% vs 48.1%) jew li jwasslu għat-twaqqif tal-kura (25.7% vs. 7.4%) kienu rrappurtati aktar ta' spiss milli f'pazjenti ta' <75 sena. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati b'inċidenza ogħla f'pazjenti b'età ta' ≥75 sena meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' <75 sena kienu jinkludu għeja, nawsja, dijarea, rimettar u anemija.

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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-ogħla doża ta' binimetinib evalwat bħala aġent uniku fi studji kliniċi kienet ta' 80 mg mogħtija oralment darbtejn kuljum u kienet assoċjata ma' tossiċitajiet fl-għajnejn (korjoretinopatija) u tal-ġilda (dermatite acneiforme).

M'hemm l-ebda kura speċifika għal doża eċċessiva. Jekk tittieħed doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi kkurat b'appoġġ b'monitoraġġ xieraq kif meħtieġ.
Peress li binimetinib jintrabat ħafna mal-proteini tal-plażma, emodijaliżi aktarx li ma tkunx effettiva fil-kura ta' doża eċċessiva b'binimetinib.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinaži, Kodiċi ATC: L01EE03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Binimetinib huwa inibitur riversibbli mhux kompetittiv ATP tal-attività ta' kinaži ta' kinaži 1 regolat b'sinjal ekstraċellulari attivat b'mitoġenu (MEK1) u MEK2. F'sistema mingħajr ċelluli, binimetinib jinibixxi MEK1 u MEK2 bil-konċentrazzjoni inibitorja massima bin-nofs (IC_{50}) fil-12-46 nM. Il-proteini MEK huma regolaturi upstream tal-passaġġ ta' kinaži relatata mas-sinjal ekstraċellulari (ERK, *extracellular signal-related kinase*), li jippromwovi l-proliferazzjoni ċellulari. Fil-melanoma u kanċers oħrajn, dan il-passaġġ huwa spiss attivat minn forom mutati ta' BRAF li jattiva MEK. Binimetinib jinibixxi l-attivazzjoni tal-MEK mill-BRAF u jinibixxi l-attività tal-kinaži MEK. Binimetinib jinibixxi t-tkabbir ta' linji ta' ċelluli tal-melanoma mutanti BRAF V600 u juri effetti kontra t-tumuri fil-melanoma mutanti BRAF V600 f'mudelli ta' annimali.

Kombinazzjoni ma' encorafenib

Binimetinib u encorafenib (inibitur ta' BRAF, ara sezzjoni 5.1 tal-SmPC ta' encorafenib) it-tnejn jinibixxu l-passaġġ ta' MAPK li tirriżulta f'attività kontra t-tumur ogħla meta mqabbla mal-kura.b'mediċina minnhom waħedha.

Effikaċja klinika u sigurtà

Melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika mutanti BRAF V600
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' binimetinib flimkien ma' encorafenib ġew evalwati fi studju b'żewġ partijiet ta' Faži III, magħmul b'mod każwali (1:1:1), ikkontrollat b'mod attiv, open-label, multiċentriku f'pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika mutanti BRAF V600 E jew K (Studju CMEK162B2301), kif identifikat permezz ta' assaġġ BRAF. Il-pazjenti kellhom melanoma primarja tal-ġilda kkonfermata istoloġikament jew mhux magħrufa, iżda dawk b'melanoma uveali jew mukożali ġew eskluži. Il-pazjenti ħallew jirċievu terapija aġġuvanti preċedenti u linja waħda ta' immunoterapija preċedenti għal marda lokalment avvanzata li ma tistax titneħħa jew metastatika. Kura preċedenti b'inibituri ta' BRAF/ MEK ma ġietx permessa.

Studju CMEK162B2301, parti 1
F'parti 1, il-pazjenti fl-istudju ġew magħmula b'mod każwali biex jirċievu binimetinib 45 mg oralment darbtejn kuljum flimkien ma' encorafenib 450 mg oralment kuljum (Combo 450, n = 192), encorafenib 300 mg oralment kuljum (minn hawn 'il quddiem imsejjaħ Enco 300, n = 194), jew vemurafenib 960 mg oralment darbtejn kuljum (min hawn 'il quddiem imsejjaħ Vem, n = 191). Il-kura kompliet sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata permezz tal-Istadju tal-Kumitat Konġunt Amerikan dwar il-Kanċer (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*) (IIIB, IIIC, IVM1a jew IVM1b, vs IVM1c) u l-istatus tal-prestazzjoni tal-Grupp tal-Onkoloġija Kooperattiv tal-Lvant (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) (0 vs 1) u immunoterapija preċedenti għal marda li ma tistax titneħħa jew metastatika (iva vs le).

Il-kejl tar-riżultat tal-effikaċja primarja kien sopravivenza ħielsa minn progressjoni (PFS*, progression-free survival*) ta' Combo 450 mqabbla ma' vemurafenib kif ivvalutat minn kumitat ta' reviżjoni indipendenti blinded (BIRC, *blinded independent review committee*). Il-PFS kif ivvalutata mill-investigaturi (valutazzjoni tal-investigatur) kienet analiżi ta' appoġġ. Punt tat-tmiem sekondarju addizzjonali inkluda PFS ta' Combo 450 mqabbla ma' Enco 300. Tqabbil tal-effikaċja sekondarja ieħor bejn Combo 450 u jew vemurafenib jew Enco 300 inkluda sopravivenza globali (OS, *overall survival*), rata tar-rispons oġġettiv (ORR, *objective response rate*), durata tar-rispons (DoR, *duration of response*) u rata tal-kontroll tal-marda (DCR, *disease control rate*) kif ivvalutati mill-BIRC u mill-valutazzjoni tal-investigatur.

L-età medjana tal-pazjenti kienet 56 sena (medda 20 – 89), 58% kienu rġiel, 90% kienu Kawkasi, u 72% tal-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi ta' 0. Ħafna mill-pazjenti kellhom marda metastatika (95%) u kienu fi Stadju IVM1c (64%); 27% tal-pazjenti kellhom lattatdeidroġenaži (LDH, *lactate dehydrogenase*) fis-seru fil-linja bażi miżjuda, u 45% tal-pazjenti kellhom tal-inqas 3 organi b'involviment tat-tumur fil-linja bażi u 3.5% kellhom metastażijiet tal-moħħ. 27 pazjent (5%)

kienu rċivew inibituri tal-punt ta' kontroll preċedenti (kontra PD1/PDL1 jew ipilimumab**)** (8 pazjenti fil-fergħa Combo 450 (4%); 7 pazjenti fil-fergħa vemurafenib (4%); 12 il pazjent fil-fergħa Enco 300 (6%) inkluż 22 pazjent fl-ambjent metastatiku (6 pazjenti fil-fergħa Combo 450; 5 pazjenti fil-fergħa vemurafenib; 11-il pazjent fil-fergħa Enco 300) u 5 pazjenti fl-ambjent aġġuvanti (2 pazjenti fil-fergħa Combo 450; 2 pazjenti fil-fergħa vemurafenib; pazjent 1 fil-fergħa Enco 300).

Id-durata medjana tal-esponiment kienet ta' 11.7 xhur f'pazjenti kkurati b'Combo 450, 7.1 xhur f'pazjenti kkurati b'encorafenib 300 mg u 6.2 xhur f'pazjenti kkurati b'vemurafenib. L-intensità tad-doża relattiva medjana (RDI, *relative dose intensity*) għal Combo 450 kienet 99.6% għal binimetinib u 100% għal encorafenib ir-RDI medjana kienet 86.2% għal Enco 300 u 94.5% għal vemurafenib.

Parti 1 tal-istudju CMEK162B2301 wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-pazjenti kkurati b'Combo 450 meta mqabbel mal-pazjenti kkurati b'vemurafenib. Tabella 4 tiġbor fil-qosor il-PFS u riżultati oħra tal-effikaċja bbażati fuq reviżjoni ċentrali tad-dejta minn kumitat ta' radjoloġija indipendenti blinded.

Ir-riżultati tal-effikaċja bbażati fuq il-valutazzjoni tal-investigatur kienu konsistenti mal-valutazzjoni ċentrali indipendenti. Analiżijiet tas-sottogrupp mhux stratifikat urew stimi ta' punt favur Combo 450, inkluż LDH fil-linja bażi, status tal-prestazzjoni ECOG u stadju AJCC.

Tabella 4: Studju CMEK162B2301, Parti 1: Riżultati tas-sopravivenza ħielsa minn progressjoni u tar-rispons globali kkonfermat (reviżjoni ċentrali indipendenti)

	Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	**Encorafenib n = 194 (Enco 300)**	**Vemurafenib n = 191 (Vem)**
Data tal-cut off: 19 ta' Mejju 2016			
PFS (analiżi primarja)			
Numru ta' avvenimenti (%)	98 (51.0)	96 (49.5)	106 (55.5)
Medjana, xhur (95% CI)	14.9 (11.0, 18.5)	9.6 (7.5, 14.8)	7.3 (5.6, 8.2)
HR[a] (95% CI) (vs. Vem) valur p (log-rank stratifikat)[b]	0.54 (0.41, 0.71) <0.0001		
HR[a] (95% CI) (vs. Vem) valur p nominali		0.68 (0.52, 0.90) 0.007	
HR[a] (95% CI) (vs. Enco 300) valur p (log-rank stratifikat)[b]	0.75 (0.56,1.00) 0.051		
Rispons globali kkonfermat			
Rata tar-rispons globali, n (%) (95% CI)	121 (63.0) (55.8, 69.9)	98 (50.5) (43.3, 57.8)	77 (40.3) (33.3, 47.6)
CR, n (%)	15 (7.8)	10 (5.2)	11 (5.8)
PR, n (%)	106 (55.2)	88 (45.4)	66 (34.6)
SD, n (%)	46 (24.0)	53 (27.3)	73 (38.2)
DCR, n (%) (95% CI)	177 (92.2) (87.4, 95.6)	163 (84.0) (78.1, 88.9)	156 (81.7) (75.4, 86.9)
Durata tar-rispons			
Medjana, xhur (95% CI)	16.6 (12.2, 20.4)	14.9 (11.1, NE)	12.3 (6.9, 16.9)

CI = intervall ta' kunfidenza; CR = rispons komplet; DCR = rata tal-kontroll tal-marda (CR+PR+SD+Mhux CR/Mhux PD; Mhux CR/Mhux PD japplika biss għal pazjenti mingħajr leżjoni fil-mira li ma kisbux CR jew għandhom PD); HR = proporzjon ta' periklu; NE = ma jistax jiġi stmat; PFS = sopravivenza ħielsa minn progressjoni; PR = rispons parzjali; SD = marda stabbli.
Vem = vemurafenib.
[a] Proporzjon ta' periklu bbażat fuq mudell ta' periklu proporzjonali Cox stratifikat
[b] Valur-p log-rank (miż-żewġ naħat)

Kwalità tal-Ħajja (QoL, Quality of Life) (data tal-cut-off: 19 ta' Mejju 2016)
L-Evalwazzjoni Funzjonali tal-Kura għall-Kanċer-Melanoma (FACT-M, *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma*), il-kwestjonarju ewlieni tal-kwalità tal-ħajja tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Riċerka u l-Kura tal-Kanċer (EORTC QLQ-C30) u l-eżami EuroQoL-5 tal-Livell Dimensjoni-5 (EQ-5D-5L) intużaw biex jesploraw il-kejl tar-riżultati rrappurtati mill-pazjenti (PRO, *patient-reported outcomes*) tal-Kwalità tal-Ħajja relatata mas-saħħa, il-funzjonament, is-sintomi tal-melanoma u r-reazzjonijiet avversi relatati mal-kura. Deterjorament definittiv ta' 10% fil-FACT-M u fl-EORTC QLQ-C30 ġie ttardjat b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b'Combo 450 relattiv għal kuri oħra. Iż-żmien medjan għal deterjorament definittiv ta' 10% fil-punteġġ FACT-M ma ntlaħaqx fil-fergħa ta' Combo 450 u kien ta' 22.1 xhur (95% CI 15.2, NE) fil-fergħa ta' vemurafenib b'HR għad-differenza ta' 0.46 (95% CI 0.29, 0.72). Analiżi taż-żmien għal deterjorament definittiv ta' 10% fil-punteġġ ta' EORTC QLQ-C30 ipprovdiet riżultati simili.
Il-pazjenti li kienu qed jirċievu Combo 450 ma rrappurtaw l-ebda bidla jew titjib żgħir fil-bidla medja mill-punteġġ tal-indiċi EQ-5D-5L fil-linja bażi fil-viżti kollha, filwaqt li l-pazjenti li kienu qed jirċievu vemurafenib jew encorafenib irrappurtaw tnaqqis fil-viżti kollha b'differenzi statistikament

sinifikanti). Evalwazzjoni tal-bidla maż-żmien fil-punteġġ uriet l-istess xejra għal EORTC QLQ-C30 u fil-viżti kollha għal FACT-M.

Studju CMEK162B2301, parti 2
Parti 2 tal-istudju CMEK162B2301 kien iddisinnjat biex jevalwa l-kontribuzzjoni ta' binimetinib għall-kombinazzjoni ta' encorafenib u binimetinib.
Il-PFS għal encorafenib 300 mg oralment kuljum użat flimkien ma' binimetinib 45 mg oralment darbtejn kuljum (Combo 300, n = 258) tqabblet mal-PFS Enco 300 (n = 280, inkluż 194 pazjent mill-Parti 1 u 86 pazjent minn Parti 2). Ir-reġistrazzjoni f'Parti 2 bdiet wara li l-pazjenti kollha tal-Parti 1 kienu magħżula b'mod każwali kollha.

L-analiżi tal-effikaċja finali ta' Studju CMEK162B2301, partijiet 1 u 2 (data tal-cut-off: 31 ta' Marzu 2023)
L-analiżi tal-effikaċja finali kienet konsistenti mar-riżultati tal-analiżi interim u wriet benefiċċju fl-OS għal Combo 450 meta mqabbel ma' vemurafenib (HR 0.67 [95% CI: 0.53, 0.84] b'OS medjana ta' 33.6 xahar *vs* 16.9 xahar). Ir-riżultati tal-PFS u l-ORR (skont il-BIRC) ikkonfermaw ukoll benefiċċju numeriku favur Combo 450, b'PFS medjana ta' 7.6 xhur itwal fil-fergħa ta' Combo 450 meta mqabbla mal-fergħa ta' vemurafenib, ara r-riżultati tal-effikaċja finali dettaljati f'Tabella 5 u Figuri 1 u 2 hawn taħt.

Barra minn hekk, l-analiżi finali ta' Parti 2 uriet differenza numerika fl-OS għal Combo 300 (Parti 2) meta mqabbel mal-monoterapija b'Enco 300 (Partijiet 1+2) (HR 0.89 [95% CI: 0.72,1.09] b'OS medjana ta' 27.1 xahar [95% CI: 21.6, 33.3] vs 22.7 xahar [95% CI: 19.3, 29.3]). Il-PFS medjana baqgħet itwal fil-fergħa ta' Combo 300 (Parti 2) milli fil-grupp ta' Enco 300 (Partijiet 1+2) bi stimi tal-PFS medjana ta' 12.9 xahar (95% CI: 10.9, 14.9) u 9.2 xhur (95% CI: 7.4, 11.1), rispettivament. L-ORR ikkonfermat (skont il-BIRC) kien 67.8% (95% CI: 61.8, 73.5) u 51.4% (95% CI: 45.4, 57.4) fil-fergħat ta' Combo 300 (Parti 2) u ta' Enco 300 (Partijiet 1+2), rispettivament. Ġew osservati riżultati simili skont il-valutazzjoni tal-Investigatur.

Tabella 5: Studju CMEK162B2301: Riżultati finali dwar il-PFS, l-OS u l-ORR ikkonfermat (data tal-cut-off: 31 ta' Marzu 2023)

	Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	**Encorafenib N=194 (Enco 300)**	**Vemurafenib N=191 (Vem)**
Analiżi finali, data tal-cut-off: 31 ta' Marzu 2023			
PFS (skont il-BIRC)			
Numru ta' avvenimenti (%)	123 (64.1)	119 (61.3)	121 (63.4)
Medjan[a], xhur (95% CI)	14.9 (11.0, 20.2)	9.6 (7.4, 14.8)	7.3 (5.6, 7.9)
HR[c] (95% CI) (vs Vem) Valur-p log-rank (naħa waħda)*	0.51 (0.39, 0.66) <0.0001	0.68 (0.53, 0.88) 0.0017	
HR[c] (95% CI) (vs Enco 300) Valur-p log-rank (naħa waħda)*	0.77 (0.60, 0.99) 0.0214		

	Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	**Encorafenib N=194 (Enco 300)**	**Vemurafenib N=191 (Vem)**
OS			
Numru ta' avvenimenti (%)	139 (72.4)	125 (64.4)	147 (77.0)
Medjan [a], xhur (95% CI)	33.6 (24.4, 39.2)	23.5 (19.6, 33.6)	16.9 (14.0, 24.5)
Probabbiltà ta' sopravivenza [b] % f'sena (95% CI)	75.5 (68.8, 81.0)	74.6 (67.6, 80.3)	63.1 (55.7, 69.7)
% f'sentejn (95% CI)	57.7 (50.3, 64.3)	49.1 (41.5, 56.2)	43.2 (35.9, 50.2)
% fi 3 snin (95% CI)	46.5 (39.3, 53.4)	40.9 (33.6, 48.1)	31.4 (24.8, 38.2)
% f'5 snin (95% CI)	34.7 (28.0, 41.5)	34.9 (27.9, 42.0)	21.4 (15.7, 27.8)
% f'9 snin (95% CI)	26.0 (19.8, 32.5)	27.8 (21.1, 34.8)	18.2 (12.8, 24.3)
HR[c] (95% CI) (vs Vem) Valur-p log-rank (naħa waħda)*	0.67 (0.53, 0.84) 0.0003	0.74 (0.58, 0.94) 0.0063	
HR[c] (95% CI) (vs Enco 300) Valur-p log-rank (naħa waħda)*	0.93 (0.73, 1.19) 0.2821		
L-aħjar rispons globali kkonfermat (skont il-BIRC)			
ORR ikkonfermat [d], n (%) (95% CI)	123 (64.1) (56.8, 70.8)	100 (51.5) (44.3, 58.8)	78 (40.8) (33.8, 48.2)
CR, n (%)	29 (15.1)	17 (8.8)	16 (8.4)
PR, n (%)	94 (49.0)	83 (42.8)	62 (32.5)
SD, n (%)	44 (22.9)	52 (26.8)	71 (37.2)
DCR [d], n (%) (95% CI)	177 (92.2) (87.4, 95.6)	163 (84.0) (78.1, 88.9)	155 (81.2) (74.8, 86.4)
Durata tar-rispons (skont il-BIRC)			
Medjan [a], xhur (95% CI)	18.6 (12.7, 27.6)	15.5 (11.1, 29.5)	12.3 (6.9, 14.5)

CI = Intervall ta' Fiduċja; CR = Rispons Sħiħ; PR = Rispons Parzjali; SD = Marda Stabbli; DCR = Rata ta' Kontroll tal-Marda (CR+PR+SD+Mhux CR/Mhux PD); HR = Proporzjon tal-Periklu; ORR = Rata ta' Rispons Oġġettiv (CR+PR); PR u CR jiġu kkonfermati permezz ta' valutazzjonijiet ripetuti li jsiru mhux inqas minn 4 ġimgħat wara li jintlaħqu l-kriterji għar-rispons għall-ewwel darba.

[a] Il-medjan (żmien għall-avveniment) u l-95% CIs tiegħu jiġu ġġenerati permezz ta' stima KM bil-metodu ta' Brookmeyer & Crowley.

[b] Probabbiltà ta' sopravivenza (miksuba mill-istimi KM tas-sopravivenza, il-formula ta' Greenwood tintuża għas-CIs).

[c] Kemm it-test log-rank kif ukoll il-mudell PH ta' Cox huma stratifikati skont l-istadju IVRS AJCC u l-istatus tal-prestazzjoni ECOG.

[d] L-istimi ta' 95% CI jinkisbu bl-użu tal-metodu eżatt ta' Clopper-Pearson.

* Valur p nominali.

Figura 1: Studju CMEK162B2301: Plott Kaplan-Meier tal-PFS skont il-BIRC (data tal-cut-off: 31 ta' Marzu 2023)

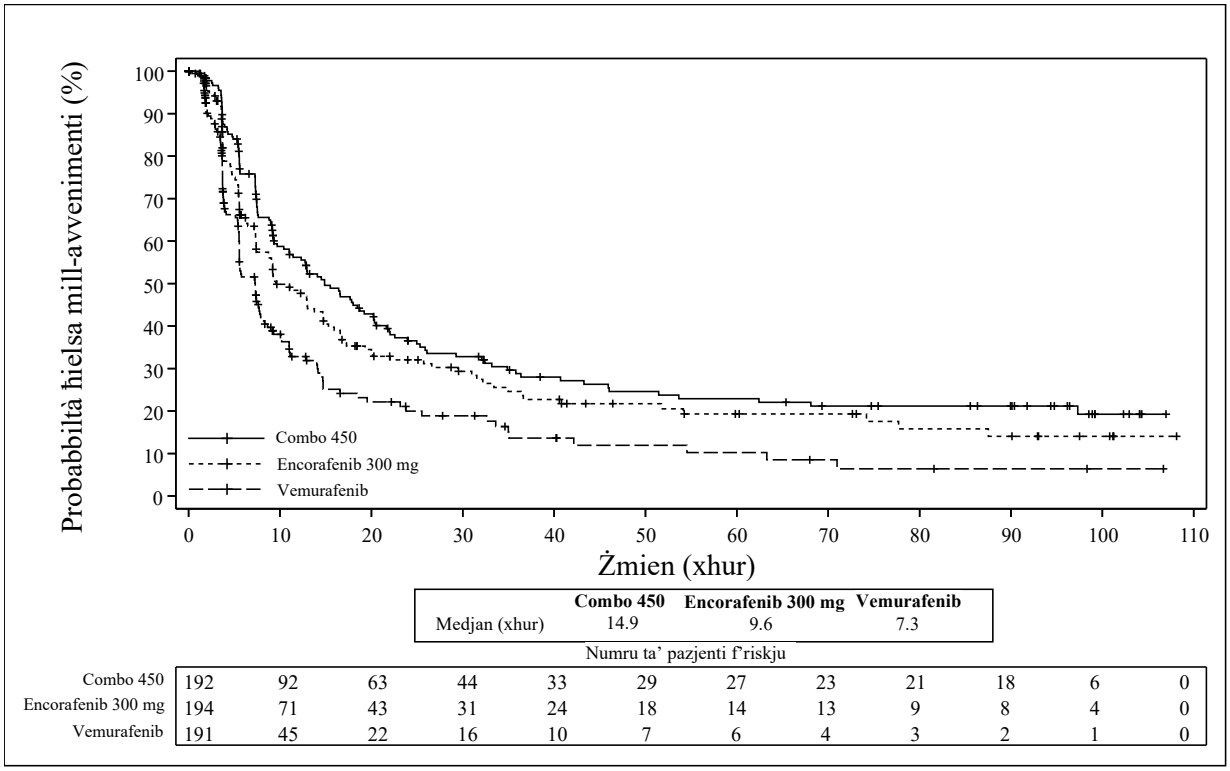
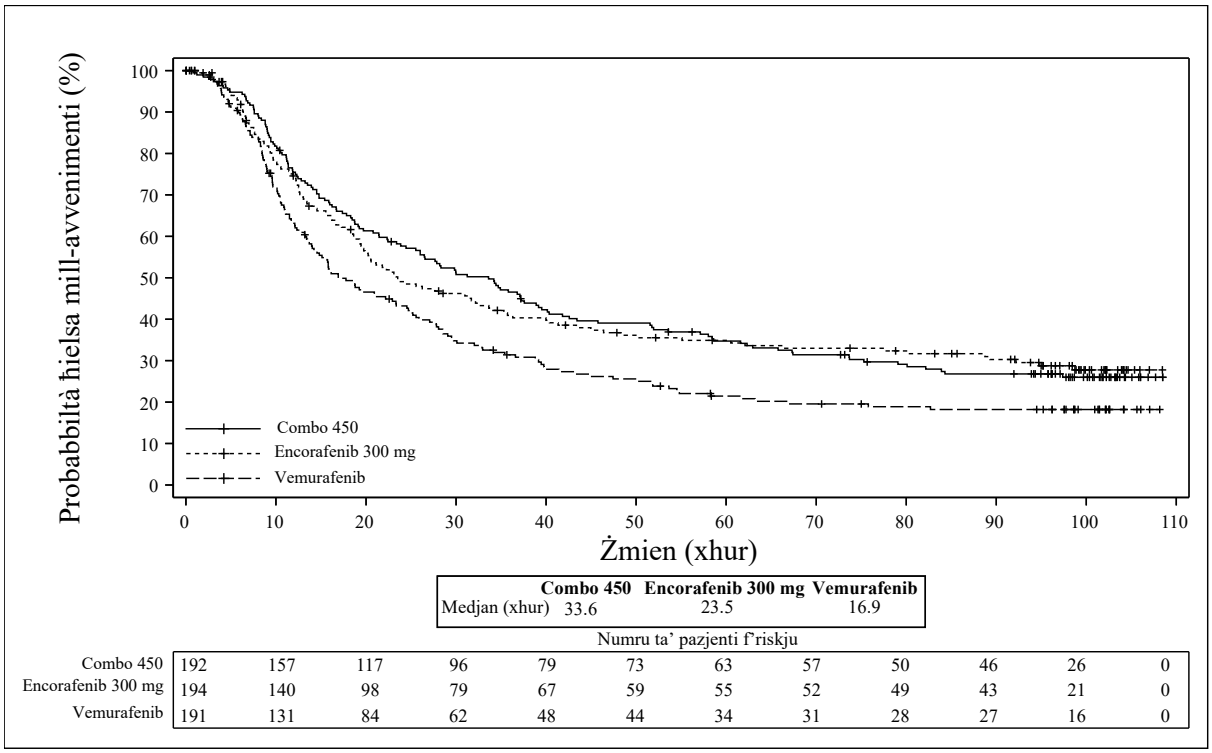


Figura 2: Studju CMEK162B2301: Plott Kaplan-Meier tal-OS (data tal-cut-off: 31 ta' Marzu 2023)



Kanċer avvanzat taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun bil-mutazzjoni tal-BRAF V600E – Studju ARRAY-818-202

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' binimetinib flimkien ma' encorafenib ġew studjati fi studju open-label, multiċentriku, mhux komparattiv tal-Fażi II (Studju ARRAY-818-202, PHAROS). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom NSCLC metastatiku kkonfermat istoloġikament b'mutazzjoni tal-BRAF V600E, status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1, u mard li jista' jitkejjel. Il-pazjenti ma rċevewx jew kienu rċevew linja waħda minn qabel ta' terapija sistemika fl-ambjent metastatiku. L-użu minn qabel ta' inibituri ta' BRAF jew inibituri ta' MEK kien ipprojbit.

Il-pazjenti ġew irreġistrati abbażi tad-determinazzjoni tal-mutazzjoni tal-BRAF V600E fit-tessut tat-tumur jew fid-demm (eż., ittestjar ġenetiku tas-ctDNA) permezz ta' assaġġ fil-laboratorju lokali. Il-konferma ċentrali tal-istatus tal-mutazzjoni tal-BRAF V600E (jiġifieri, kwalunkwe varjant qasir bl-effett tal-proteina V600E) ġiet imwettqa fuq arkivju jew fuq tessut tat-tumur frisk li nġabar fir-reġistrazzjoni u ntuża l-assaġġ FoundationOne CDx – F1CDx (tessut).

Is-sensittività analitika ġiet evalwata permezz tal-istudju tal-Limitu tas-Sejbien (LoD, *Limit of Detection*) għal F1CDx bl-użu tal-metodu tar-rata tal-hits (definita bħala l-livell l-aktar baxx b'sejbien ta' ≥95%) billi ġiet evalwata l-frekwenza tal-allel tal-varjant (VAF, *variant allele frequency*) għal varjanti qosra. Għal F1CDx, l-LoD medjan għas-sostituzzjoni kien iddeterminat li huwa 3.2% VAF.

Total ta' 98 pazjent ġew irreġistrati u ttrattati b'450 mg ta' encorafenib oralment darba kuljum u 45 mg ta' binimetinib oralment darbtejn kuljum. It-trattament kompla sakemm ipprogressat il-marda jew sakemm it-tossiċità kienet inaċċettabbli.

Il-kejl tal-eżitu tal-effikaċja primarja kien ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) u kien skont RECIST v1.1 kif evalwat minn Rieżami Indipendenti tar-Radjoloġija (IRR). Il-punti ta' tmiem sekondarji kienu jinkludu d-durata tar-rispons (DoR), ir-rata ta' kontroll tal-marda (DCR), PFS u OS. Ir-riżultati għall-analiżi primarja bi 18.2-il xahar għall-pazjenti li qatt ma kienu ħadu t-trattament u 12.8-il xahar għall-pazjenti ttrattati qabel huma ppreżentati hawn taħt.

Mit-98 pazjent irreġistrati f'dan l-istudju, 59 (60.2%) pazjent qatt ma kienu ħadu t-trattament. L-età medjana tal-pazjenti kienet 70 sena (47-86), 53% kienu nisa, 88% kienu bojod u 30% qatt ma pejpu. 74% kellhom status tal-prestazzjoni ECOG fil-linja bażi ta' 1 (67.8% tal-parteċipanti kellhom PS fil-linja bażi ta' 1 fil-popolazzjoni li qatt ma kienet ħadet it-trattament u 82.1% fil-popolazzjoni ttrattata qabel). Il-pazjenti kollha kellhom mard metastatiku, 8% minnhom kellhom metastaži fil-moħħ fil-linja bażi u 97% kellhom adenokarċinoma.

Fiż-żmien tal-analiżi primarja, id-durata medjana tal-esponiment kienet ta' 15.1-il xahar f'pazjenti li qatt ma ħadu t-trattament u 5.4 xhur f'pazjenti ttrattati minn qabel. Fil-popolazzjoni ġenerali, l-intensità relattiva medjana tad-doża (RDI) kienet 95.4% għal binimetinib u 99.2% għal encorafenib.

Fiż-żmien tal-analiżi primarja, il-punt tat-tmiem primarju tal-ORR ivvalutat bl-IRR fil-popolazzjoni li qatt ma kienet ħadet it-trattament kien 74.6% (95% CI: 61.6, 85.0), inklużi 9 (15.3%) CRs u 35 (59.3%) PRs. L-ORR mill-IRR fil-popolazzjoni ttrattata minn qabel kienet 46.2% (95% CI: 30.1, 62.8), inklużi 4 (10.3%) CRs u 14 (35.9%) PRs.

Ir-riżultati aġġornati b'segwitu addizzjonali ta' 10 xhur (durata medjana tal-esponiment ta' 16.3-il xahar f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu dan it-trattament u 5.5 xhur f'pazjenti ttrattati minn qabel) huma pprovduti fit-Tabella 6.

Tabella 6: Studju ARRAY-818-202: Riżultati tal-Effikaċja

	Encorafenib flimkien ma' Binimetinib	
	Qatt ma Ħadu t-Trattament (N=59)	**Ittrattati minn Qabel (N=39)**
ORR permezz tal-IRR		
ORR, % (95% CI)	75% (62, 85)	46% (30, 63)
CR, %	15%	10%
PR, %	59%	36%
DoR permezz tal-IRR	N=44	N=18
DoR medjana, xhur (95% CI)	40.0 (23.1, NE)*	16.7 (7.4, NE)*
% b'DoR ≥12-il xahar	64%	44%

* Ir-riżultati minn analiżi tas-sensittività li tqis terapija kontra l-kanċer ġdida bħala avveniment flimkien mal-progressjoni u l-mewt huma ta' 23.1 xahar f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu t-trattament (14.8; NE) u 12.0-il xahar (6.3; NE) f'pazjenti ttrattati qabel.
N = numru ta' pazjenti; ORR = Rata ta' Rispons Oġġettiv; CI = Intervall ta' Fiduċja; CR = Rispons Sħiħ; PR = Rispons Parzjali; DoR = Durata tar-Rispons; IRR=Rieżami Indipendenti tar-Radjoloġija; NE = Ma jistax jiġi stmat

Elettrofiżjoloġija kardijaka
Fl-analiżi tas-sigurtà ta' studji miġbura, l-inċidenza ta' titwil tal-QTcF ġdid >500 ms kienet 1.1% (4/363) fl-ISP ta' Combo 450 (n=372), u 2.5% (5/203) fil-grupp ta' aġent uniku encorafenib ta' pazjenti b'melanoma. It-titwil tal-QTcF ta' >60 ms meta mqabbel mal-valuri ta' qabel il-kura ġie osservat f'6.0% (22/364) tal-pazjenti fl-ISP ta' Combo 450 u fi 3.4% (7/204) fil-grupp ta' aġent uniku encorafenib (ara sezzjoni 5.1 tal-SmPC ta' encorafenib).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'binimetinib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tal-pulmun (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' binimetinib ġiet studjata f'individwi b'saħħithom u f'pazjenti b'tumuri solidi. Wara dożaġġ ta' darbtejn kuljum repetittiv b'mod konkomitanti b'encorafenib, il-kondizzjonijiet ta' stat fiss għal binimetinib intlaħqu fi żmien 15-il jum, mingħajr akkumulazzjoni maġġuri. Is-$C_{max,ss}$ medja (CV%) kienet 654 ng/mL (34.7%) u l-AUC_{ss} medja kienet 2.35 ug.h/mL (28.0%) f'kombinazzjoni ma' encorafenib kif stmat mill-immudellar tal-popolazzjoni PK f'pazjenti b'melanoma mutanti tal-BRAF V600 li ma tistax titneħħa jew metastatika. Intwera li l-farmakokinetika ta' binimetinib hija bejn wieħed u ieħor lineari mad-doża.

Assorbiment

Wara għoti orali, binimetinib jiġi assorbit malajr b'T_{max} medjan ta' 1.5 sigħat. Wara doża orali waħda ta' 45 mg [^{14}C] binimetinib f'individwi b'saħħithom, ġie assorbit tal-inqas 50% tad-doża ta' binimetinib. L-għoti ta' doża waħda ta' 45 mg ta' binimetinib ma' ikla b'ħafna xaħam u ħafna kaloriji naqqas il-konċentrazzjoni massima ta' binimetinib (C_{max}) bi 17%, filwaqt li l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni-ħin (AUC) ma nbidlitx. Studju dwar l-interazzjoni mediċinali f'individwi b'saħħithom indika li l-limitu tal-esponiment għal binimetinib ma jinbidilx fil-preżenza ta' aġent li jibdel il-pH gastriku (rabeprazole).

Distribuzzjoni

Binimetinib huwa 97.2% marbut ma' proteini tal-plażma tal-bniedem *in vitro*. Binimetinib jiġi ddistribwit aktar fil-plażma milli fid-demm. Fil-bnedmin, il-proporzjoni ta' demm għall-plażma huwa ta' 0.718. Wara doża orali waħda ta' 45 mg [^{14}C] binimetinib f'individwi b'saħħithom, il-volum apparenti ta' distribuzzjoni (Vz/F) ta' binimetinib huwa 374 L.

Bijotrasformazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 45 mg [^{14}C] binimetinib f'individwi b'saħħithom, il-passaġġi ta' bijotrasformazzjoni primarji ta' binimetinib osservati fil-bnedmin jinkludu glukoronidazzjoni, N-dealkalizazzjoni, idroliżi amide, u telf ta' ethane-diol mill-katina laterali. Il-kontribut massimu ta' glukoronidazzjoni diretta għat-tneħħija ta' binimetinib ġiet stmata li kienet 61.2%. Wara doża orali waħda ta' 45 mg [^{14}C] binimetinib f'individwi b'saħħithom, madwar 60% tal-AUC tar-radjuattività li tiċċirkola fil-plażma ġie attribwit għal binimetinib. *In vitro*, CYP1A2 u CYP2C19 jikkatalizza l-formazzjoni tal-metabolit attiv, li jirrappreżenta inqas minn 20% tal-esponiment għal binimetinib b'mod kliniku.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 45 mg [^{14}C] binimetinib f'individwi b'saħħithom, ġiet eliminata medja ta' 62.3% tar-radjuattività fl-ippurgar waqt li 31.4% ġie eliminat fl-awrina. Fl-awrina, 6.5% tar-radjuattività ġie eliminat bħala binimetinib. It-tneħħija apparenti medja (CV%) (CL/F) ta' binimetinib kienet 28.2 L/siegħa (17.5%). Il-half-life terminali ($T_{1/2}$) ta' binimetinib medjana (medda) kienet ta' 8.66 sigħat (8.10 to 13.6 sigħat).

Interazzjonijiet tal-prodott mediċinali

Effett ta' indutturi jew inibituri ta' UGT1A1 fuq binimetinib
Binimetinib jiġi primarjament mmetabolizzat permezz ta' glukoronidazzjoni medjata minn UGT1A1. Madankollu, f'sottoanaliżi ta' studju kliniku, ma kien hemm l-ebda relazzjoni apparenti osservata bejn l-esponiment għal binimetinib u l-istatus ta' mutazzjoni UGT1A1. Barra minn hekk, simulazzjonijiet

sabiex jinvestigaw l-effett ta' 400 mg atazanavir (inibitur ta' UGT1A1) fuq l-esponiment ta' 45 mg binimetinib bassru C_{max} ta' binimetinib simili fil-preżenza jew fin-nuqqas ta' atazanavir. Għalhekk, il-limitu ta' interazzjonijiet mediċinali minn UGT1A1 huwa minimu, u aktarx mhuwiex klinikament rilevanti; madankollu, peress li dan ma ġiex evalwat fi studju kliniku formali, indutturi jew inibituri ta' UGT1A1 għandhom jingħataw b'kawtela.

Effett ta' enzimi CYP fuq binimetinib
In vitro, CYP1A2 u CYP2C19 jikkatalizzaw il-formazzjoni tal-metabolit attiv, AR00426032 (M3) minn N-desmethylation ossidattiv.

Effett ta' binimetinib fuq substrati CYP
Binimetinib huwa inibitur riversibbli dgħajjef ta' CYP1A2 u CYP2C9.

Effett ta' trasportaturi fuq binimetinib
Esperimenti *in vitro* jindikaw li binimetinib huwa substrat ta' glikoproteina P (P-gp) u proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*). L-inibizzjoni ta' P-gp jew BCRP aktarx ma tirriżultax f'żieda klinikament importanti fil-konċentrazzjonijiet ta' binimetinib peress li binimetinib jinibixxi permeabbiltà passiva moderata sa għolja.

Effett ta' binimetinib fuq it-trasportaturi
Binimetinib hu inibitur dgħajjef ta' OAT3. M'hi mistennija l-ebda interazzjoni mediċinali klinikament sinifikanti kkawżata minn binimetinib fuq trasportaturi oħra.

Binimetinib hu mmetabolizzat b'UGTs u b'CYP1A2 u hu sottostrat għal Pgp. Ma ġewx studjati indutturi speċifiċi ta' dawn l-enzimi u jista' jirriżulta f'telf ta' effikaċja.

Popolazzjonijiet speċjali

Età, piż tal-ġisem
Abbażi ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età jew il-piż tal-ġisem m'għandhomx effett klinikament importanti fuq l-esponiment sistemiku ta' binimetinib fl-adulti.

Mhi disponibbli l-ebda *data* klinika fil-popolazzjoni pedjatrika. Il-profil tas-sigurtà fil-popolazzjoni pedjatrika mhuwiex magħruf. Fl-adolexxenti b'melanoma metastatika b'mutazzjoni BRAF V600 li għandhom minn 12 sa <18-il sena, is-simulazzjonijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni juru li d-dożi u t-tnaqqis fid-dożi li ġejjin għall-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi jirriżultaw f'esponiment tal-plażma simili għal dak miksub fl-adulti:

- Li jiżnu 40 kg u aktar: id-doża tal-adulti ta' 45 mg BID bl-istess tnaqqis fid-doża: 30 mg BID.
- Li jiżnu inqas minn 40 kg: 30 mg BID, abbażi tas-simulazzjonijiet f'dożi aktar baxxi, mhu propost l-ebda tnaqqis fid-doża,

Tfal li għandhom inqas minn 12-il sena m'għandhomx jiġu ttrattati b'binimetinib.

Sess
Abbażi ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni (PK), il-PK ta' binimetinib kienet simili fl-irġiel meta mqabbel man-nisa.

Razza
M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġu evalwati d-differenzi potenzjali fl-esponiment ta' binimetinib skont ir-razza jew l-etniċità.

Indeboliment epatiku
Peress li binimetinib jiġi mmetabolizzat primarjament u eliminat mill-fwied, il-pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever jistgħu jkollhom esponiment miżjud. Riżultati minn studju kliniku dedikat b'binimetinib biss jindikaw esponimenti simili f'pazjenti b'indeboliment ħafif (Child-Pugh Klassi A) u individwi b'funzjoni tal-fwied normali. Ġiet osservata żieda ta' darbtejn fl-esponiment totali għal

binimetinib (AUC) f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B) u sever (Child-Pugh Klassi C) (ara s-sezzjoni 4.2). Din iż-żieda tespandi għal tliet darbiet f'kemm indeboliment epatiku moderat u sever meta jiġi kkunsidrat esponiment għal binimetinib mhux marbut (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' Gilbert
Binimetinib ma ġiex evalwat f'pazjenti bil-marda ta' Gilbert. Ir-rotta ewlenija ta' trasformazzjoni epatika ta' binimetinib li hija l-glukoronidazzjoni, id-deċiżjoni għall-kura għandha ssir mit-tabib li jkun qed jagħti l-kura filwaqt li jikkunsidra l-benefiċċju u r-riskju individwali.

Indeboliment renali
Binimetinib jgħaddi minn eliminazzjoni mill-kliewi minima. Riżultati minn studju kliniku dedikat wrew li pazjenti b'indeboliment renali sever (eGFR ≤29 mL/min/1.73 m^2), kellhom żieda ta' 29% fl-esponiment (AUCinf), żieda ta' 21% fis-C_{max}, u żieda ta' 22% fis-CL/F meta mqabbla ma' individwi b'saħħithom li tqabblu. Dawn id-differenzi kienu fi ħdan il-varjabbiltà osservata għal dawn il-parametri fiż-żewġ koorti ta' dan l-istudju (25% - 49%) u l-varjabbiltà li ġiet osservata preċedentement fl-istudji kliniċi tal-pazjent, għalhekk dawn id-differenzi aktarx ma jkunux rilevanti klinikament.

L-effetti tal-indeboliment renali fuq il-farmakokinetika ta' binimetinib flimkien ma' encorafenib ma ġewx evalwati klinikament.

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

Għoti orali ripetut ta' binimetinib fil-firien sa 6 xhur ġie assoċjat ma' mineralizzazzjoni tat-tessut artab, leżjonijiet mukożali gastriċi u tibdil fil-patoloġija klinika riversibbli minimu sa ħafif b'7 sa 12.5 darbiet tal-esponiment terapewtiku fil-bniedem. Fi studju dwar l-irritazzjoni gastrika fil-firien, ġiet osservata inċidenza miżjuda ta' leżjonijiet mukożali superfiċjali u ta' ulċeri emorraġiċi. F'xadini cynomolgus, l-għoti orali ta' binimetinib ġie assoċjat ma' intolleranza gastrointestinali, tidbil fil-patoloġija klinika moderat, iperċellularità tal-mudullun u sejbiet mikroskopiċi ta' infjammazzjoni gastrointestinali, riversibbli bl-aktar dożi baxxa li kienu taħt l-esponiment terapewtiku fil-bniedem.

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' binimetinib ma ġiex evalwat. Studji standard dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni b'binimetinib kienu negattivi.

L-effetti potenzjali fuq l-embrijun u l-fetu ta' binimetinib ġew evalwati fil-firien u fil-fniek. Fil-firien, ġew innutati żieda fil-piż tal-ġisem ġestazzjonali aktar baxxa u piżijiet tal-ġisem tal-fetu aktar baxxi u numru mnaqqas ta' sternebra fetali mgħaddma. Ma ġie nnutat l-ebda effett b'14-il darba aktar l-esponiment terapewtiku fil-bniedem.
Fil-fniek, ġew innutati mortalità, sinjali fiżiċi materni ta' effett tossiku, piż tal-ġisem ġestazzjonali aktar baxx u abort. In-numru ta' feti vijabbli u piżijiet tal-ġisem tal-fetu tnaqqsu u żdiedu t-telf ta' wara l-impjant u l-assorbimenti mill-ġdid. Bl-ogħla doża ġiet innutata żieda fl-inċidenza fil-frieħ ta' difetti settali ventrikolari fil-fetu u bidliet fl-arterja pulmonari. Ma ġie osservat l-ebda effett bi 3 darbiet tal-esponiment terapewtiku fil-bniedem.

Ma sarux studji tal-fertilità bi binimetinib. Fi studji ta' effett tossiku minn doża ripetuti, ma tqajjem l-ebda tħassib f'termini ta' fertilità mill-eżami patoloġiku tal-organi riproduttivi fil-firien u fix-xadini.

Binimetinib għandu potenzjal fototossiku *in vitro*.
Intwera riskju minimu għal fotosensitizzazzjoni *in vivo* b'doża orali li tipprovdi esponiment ta' 3.8 darbiet ogħla minn dak miksub bid-doża rakkomandata fil-bnedmin. Din id-dejta tindika li hemm riskju minimu għal fototossiċità b'binimetinib bid-doża terapewtiċi fil-pazjenti.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola
Lactose monohydrate
Cellulose microcrystalline (E460i)
Silica colloidal anhydrous (E551)
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja b'rita
Mektovi 15 mg pilloli miksija b'rita
Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Diossidu tat-titanju (E171)
Talk (E533b)
Ossidu tal-ħadid isfar (E172)
Ossidu tal-ħadid iswed (E172)

Mektovi 45 mg pilloli miksija b'rita
Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Macrogol 4000 (E1521)
Calcium carbonate (E170)
Talk (E533b)

6.2 Inkompatibbilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

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

Mektovi 15 mg pilloli miksija b'rita
Folja tal-PVC/PVDC/Alu li fiha 12-il pillola. Kull pakkett fih 84 jew 168 pillola**.**
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Mektovi 45 mg pilloli miksija b'rita
Folja tal-PVC/PVDC/Alu li fiha 14-il pillola. Kull pakkett fih 28 jew 56 pillola.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franza

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

Mektovi 15 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/18/1315/001 84 pillola miksijin b'rita
EU/1/18/1315/002 168 pillola miksijin b'rita

Mektovi 45 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/18/1315/003 28 pillola miksijin b'rita
EU/1/18/1315/004 56 pillola miksijin b'rita

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Settembru 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Ġunju 2023

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. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

C. 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. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

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).

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

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà 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.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

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

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljati 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 IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mektovi 15 mg pilloli miksija b'rita
binimetinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg binimetinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-pilloli fihom ukoll lattożju. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

84 pillola miksijin b'rita
168 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franza

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

EU/1/18/1315/001 84 pillola miksijin b'rita
EU/1/18/1315/002 168 pillola miksijin b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

mektovi 15 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 MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mektovi 15 mg pilloli
binimetinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pierre Fabre Médicament

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mektovi 45 mg pilloli miksija b'rita
binimetinib

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 45 mg binimetinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-pilloli fihom ukoll il-lattożju. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franza

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

EU/1/18/1315/003 28 pillola miksija b'rita
EU/1/18/1315/004 56 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

mektovi 45 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 MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Mektovi 45 mg pilloli
binimetinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Pierre Fabre Médicament

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Mektovi 15 mg pilloli miksija b'rita
Mektovi 45 mg pilloli miksija b'rita
binimetinib

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 ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, 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 Mektovi u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Mektovi
3. Kif għandek tieħu Mektovi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Mektovi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Mektovi u għal xiex jintuża

Mektovi huwa mediċina kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva binimetinib. Dan jintuża fl-adulti flimkien ma' mediċina oħra li fiha encorafenib biex jikkura tip ta' kanċer tal-ġilda msejjaħ melanoma jew tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer taċ-ċelluli mhux żgħar tal-pulmun (NSCLC) meta l-kanċer
- ikollu bidla partikolari (mutazzjoni) fil-ġene responsabbli għal produzzjoni ta' proteina msejħa BRAF, u
- ikun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem jew li ma jkunx jista' jitneħħa permezz ta' kirurġija.

Mutazzjonijiet fil-ġene BRAF jistgħu jipproduċu proteini li jwasslu għal tkabbir tal-kanċer tiegħek. Mektovi jimmira proteina oħra msejħa "MEK" li tistimula t-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer. Meta Mektovi jintuża flimkien ma' encorafenib (li jimmira l-proteina "BRAF" mibdula), il-kombinazzjoni ddewwem jew twaqqaf it-tkabbir tal-kanċer tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Mektovi

Qabel tibda l-kura, it-tabib tiegħek jiċċekkja għall-mutazzjoni BRAF.

Peress li Mektovi għandu jintuża flimkien ma' encorafenib, aqra l-fuljett ta' encorafenib b'attenzjoni kif ukoll dan il-fuljett.

Tiħux Mektovi
- jekk inti allerġiku għal binimetinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tieħu Mektovi dwar il-kondizzjonijiet mediċi kollha tiegħek, b'mod partikolari jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

- problemi tal-qalb
- problemi ta' fsada jew jekk qed tieħu mediċini li jistgħu jikkawżaw fsada
- problemi fl-għajnejn inkluż glawkoma jew żieda fil-pressjoni f'għajnejk
- problemi fil-muskoli
- pressjoni tad-demm għolja
- emboli tad-demm
- problemi fil-pulmun jew fin-nifs
- problemi fil-fwied

Għid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek imblukkar fil-vina li ġġorr id-demm lil hinn mill-għajn (okklużjoni tal-vina tar-retina), peress li Mektovi mhuwiex irrakkomandat f'tali każijiet.

Għid lit-tabib tiegħek jekk kellek tip ta' kanċer differenti minn melanoma jew NSCLC, peress li meta binimetinib jittieħed ma' encorafenib jista' jiggrava ċerti tipi oħra ta' kanċers.

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek immedjatament jekk ikollok dan li ġej waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina:

- Problemi tal-qalb: Mektovi jista' jwassal biex il-qalb tiegħek taħdem inqas tajjeb, jew jagħmel problemi tal-qalb eżistenti agħar. It-tabib tiegħek jiċċekkja li l-qalb tiegħek qed taħdem sew qabel u waqt il-kura tiegħek b'din il-mediċina. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi sintomi ta' problemi tal-qalb bħal li tħossok sturdut, għajjien, rasek ħafifa, jekk ikollok nifsek maqtugħ, jekk tħoss li l-qalb tiegħek qed tħabbat, tiġri, tħabbat b'mod irregolari jew jekk għandek nefħa f'riġlejk.

- Problemi ta' fsada: Mektovi jista' jikkawża problemi serji ta' fsada. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk għandek xi sintomi ta' fsada bħal li tisgħol id-demm, emboli tad-demm, rimettar li jkollu d-demm jew li jidher bħal "kafè mhux mitħun", ippurgar aħmar jew iswed li jixbah il-qatran, tgħaddi d-demm mal-awrina, uġigħ fl-istonku (addominali), fsada vaġinali mhux normali. Kellem lit-tabib tiegħek ukoll jekk ikollok uġigħ ta' ras, sturdament jew għeja.

- Problemi fl-għajnejn: Mektovi jista' jikkawża problemi serji fl-għajnejn. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok vista mċajpra, telf tal-vista jew tibdil ieħor fil-vista (bħal tikek ikkuluriti fil-vista tiegħek), raġġiera (tara kontorn imċajpar madwar l-oġġetti). It-tabib tiegħek ser jeżamina għajnejk għal kull problema fil-vista tiegħek waqt li tkun qed tieħu Mektovi.

- Problemi fil-muskoli: Mektovi jista' jikkawża kollass tal-muskolu (rabdomijoliżi). It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demm biex jiċċekkja għal problemi fil-muskoli qabel u waqt il-kura. Bħala prekawzjoni, ixrob ħafna fluwidi waqt il-kura. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok uġigħ fil-muskoli, bugħawwieġ, ebusija, spażmu, awrina skura.

- Pressjoni tad-demm għolja: Mektovi jista' jgħolli l-pressjoni tad-demm. It-tabib jew l-infermier tiegħek jiċċekkjaw il-pressjoni tad-demm tiegħek qabel u waqt il-kura b'Mektovi. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok uġigħ ta' ras severa, tħossok sturdut, rasek ħafifa, jew jekk il-pressjoni tad-demm tiegħek imkejla fuq apparat domestiku tal-pressjoni tad-demm hi ħafna ogħla min-normal.

- Emboli tad-demm: Mektovi jista' jikkawża emboli tad-demm fid-dirgħajn jew fis-saqajn tiegħek u jekk embola timxi għall-pulmun tiegħek tista' twassal għal mewt. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok uġigħ f'sidrek, qtugħ ta' nifs f'daqqa, problemi biex tieħu n-nifs, uġigħ f'riġlejk b'nefħa jew mingħajr nefħa, nefħa f'riġlejk u f'dirgħajk, jew driegħ jew riġel frisk u pallidu. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jinterrompi l-kura tiegħek jew iwaqqafha għalkollox.

- Problemi fil-pulmun jew fin-nifs: Din il-mediċina tista' tikkawża problemi fil-pulmun jew fin-nifs inkluż infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite jew mard interstizjali tal-pulmun); is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu: sogħla, qtugħ ta' nifs jew għeja. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jinterrompi l-kura tiegħek jew iwaqqafha għalkollox.

- Tibdil fil-ġilda: Metkovi, meta jittieħed ma' encorafenib, jista' jikkawża tipi oħra ta' kanċer tal-ġilda bħal karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda. It-tabib tiegħek jiċċekkja l-ġilda tiegħek qabel tinbeda l-kura, kull xahrejn waqt il-kura, u sa 6 xhur wara li tieqaf tieħu dawn il-mediċini sabiex jara jekk hemmx xi kanċer tal-ġilda ġdid. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi tibdil fil-ġilda waqt u wara l-kura inkluż**:** felula ġdida**,** selħa tal-ġilda jew boċċa fl-aħmar li joħroġ id-demm minnha jew li ma tfieqx jew bidla fid-daqs jew fil-kulur ta' felula.
  Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jeħtieġ li jiċċekkja għal karċinoma taċ-ċelluli skwamużi fuq rasek, għonqok, ħalqek, il-glandoli limfatiċi tiegħek u inti jkollok skens CT regolarment. Din hija prekawzjoni f'każ li tiżviluppa karċinoma taċ-ċelluli skwamużi f'ġismek. Eżamijiet ġenetiċi (għan-nisa) u eżamijiet anali wkoll huma rrakkomandati qabel il-bidu u fl-aħħar tal-kura tiegħek.

- Problemi fil-fwied: Mektovi jista' jikkawża testijiet tad-demm mhux normali relatati mal-fwied tiegħek (livelli elevati ta' enzimi tal-fwied). It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demm biex jiċċekkja l-fwied tiegħek qabel u waqt il-kura.

Jekk tesperjenza s-sintomi li ġejjin, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament għax din tista' tkun kundizzjoni ta' theddida għall-ħajja: nawsja, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, bugħawwieġ fil-muskoli, aċċessjonijiet, awrina mċajpra, tnaqqis fil-ħruġ tal-awrina u għeja. Dawn jistgħu jkunu kkawżati minn grupp ta' kumplikazzjonijiet metaboliċi li jistgħu jseħħu waqt it-trattament tal-kanċer li jiġu kkawżati mit-tkissir taċ-ċelluli tal-kanċer li qed imutu (Sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS, *Tumour lysis syndrome*)) u jistgħu jwasslu għal tibdil fil-funzjoni tal-kliewi (ara wkoll sezzjoni 4: Effetti sekondarji possibbli).

Tfal u adolexxenti
Mektovi mhuwiex irrakkomandat għal tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena. Din il-mediċina ma ġietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Mektovi
Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.
Xi mediċini jistgħu jaffettwaw kif jaħdem Mektovi jew jagħmluha aktar probabbli li jkollok effetti sekondarji. B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe ħaġa minn din il-lista jew xi mediċini oħra:
- xi mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet batteriċi bħal rifampicin, ciprofloxacin
- xi mediċini li tipikament huma użati biex tiġi kkurata l-epilessija bħal phenobarbital, phenytoin, carbamazepine
- xi mediċini għall-kura tal-HIV bħal indinavir, atazanavir
- mediċina għall-kura tal-karċinoma msejħa sorafenib
- kura erbali għad-dipressjoni: St. John's wort
- mediċina użata għall-kura tad-dipressjoni bħal duloxetine
- mediċina tipikament użata għall-kura ta' kolesterol għoli bħal pravastatin

- mediċina użata għall-kura ta' problemi fin-nifs, theophylline.

Tqala
L-użu ta' Mektovi mhux irrikkmandat waqt it-tqala. Dan jista' jikkawża ħsara permanenti jew difetti fit-twelid lil tarbija fil-ġuf.
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.
Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċettiv affidabbli waqt li tkun qed tieħu Mektovi, u għandek tkompli tuża kontraċettiv affidabbli tal-inqas xahar wara li tieħu l-aħħar doża. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu Mektovi.

Treddigħ
L-użu ta' Mektovi mhux irrikkmandat waqt it-treddigħ. Mhux magħruf jekk Mektovi jgħaddix mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Jekk qed tredda', jew qed tippjana li tredda', itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Sewqan u tħaddim ta' magni
Mektovi jista' jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq jew tħaddem magni. Evita li ssuq jew tħaddem magni jekk għandek xi problemi fil-vista tiegħek, jew għandek xi effetti sekondarji oħra li jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq jew tħaddem magni (ara sezzjoni 4), waqt li tkun qed tieħu Mektovi. Kellem lit-tabib tiegħek jekk jekk m'intix żgur jekk tistax issuq.

Mektovi fih lattożju
Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkor, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità tad-dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Mektovi

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

Id-doża rakkomandata ta' Mektovi hija 45 mg (tliet pilloli ta' 15 mg jew pillola waħda ta' 45 mg) darbtejn kuljum, b'intervall ta' madwar 12-il siegħa minn xulxin**,** li tikkorrispondi għal doża totali ta' kuljum ta' 90 mg. Inti tirċievi wkoll kura b'mediċina oħra, encorafenib.

Jekk ikollok effetti sekondarji serji (bħal problemi tal-qalb, fl-għajnejn jew tal-ġilda) it-tabib tiegħek jista' jbaxxi d-doża jew iwaqqaf il-kura b'mod temporanju jew permanenti.

Kif għandek tieħu Mektovi
Ibla' l-pilloli sħaħ mal-ilma. Mektovi jista' jittieħed mal-ikel jew bejn l-ikliet.

Jekk ma tistax tibla' l-pilloli sħaħ, tista' tħoll il-pilloli ta' 15 mg ta' Mektovi f'tazza żgħira (madwar 10 mL, bejn wieħed u ieħor 2 kuċċarini) tal-ilma, tal-meraq tal-laringè jew tal-meraq tat-tuffieħ u teħodhom minnufih. It-tazza għandha terġa' timtela b'madwar 10 mL (bejn wieħed u ieħor 2 kuċċarini) ta' ilma, meraq tal-laringè jew meraq tat-tuffieħ, u l-kontenut għandu jinxtorob minnufih. Jekk ma tintużax fi żmien 30 minuta, armi t-taħlita u pprepara waħda ġdida.

Jekk inti ma tiflaħx
Jekk tirremetti f'xi ħin wara li tieħu Mektovi, tiħux doża addizzjonali. Ħu d-doża li jmiss kif skedat.

Jekk tieħu Mektovi aktar milli suppost

Jekk tieħu pilloli aktar milli suppost, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek minnufih. Jekk ikun possibbli, urihom dan il-fuljett u dan il-pakkett tal-mediċina.

Jekk tinsa tieħu Mektovi
Jekk taqbeż doża ta' Mektovi, ħudha hekk kif tiftakar. Madankollu, jekk id-doża maqbuża tkun aktar minn 6 sigħat tard, aqbeż din id-doża u ħu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu. Imbagħad kompli ħu l-pilloli tiegħek f'ħinijiet regolari bħas-soltu.
M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Mektovi
Huwa importanti li tieħu Mektovi sakemm jippreskrivih it-tabib tiegħek. Tiqafx tieħu din il-mediċina sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel dan.

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

Mektovi jista' jikkawża effetti sekondarji serji. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin, jew għall-ewwel darba jew jekk jiggravaw (ara wkoll sezzjoni 2):

Problemi tal-qalb: Mektovi jista' jaffettwa kemm taħdem sew il-qalb tiegħek (nuqqas fil-frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug); is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu:
- tħossok sturdut, għajjien jew rasek ħafifa
- qtugħ ta' nifs
- tħoss bħal qalbek tħabbat bis-saħħa, tħabbat tgħaġġel, jew tħabbat b'mod irregolari
- nefħa fis-saqajn

Pressjoni tad-demm għolja: Mektovi jista' jżid il-pressjoni tad-demm. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok uġigħ ta' ras severa, sturdament jew rasek ħafifa jew jekk il-pressjoni tad-demm tiegħek imkejla fuq apparat domestiku tal-pressjoni tad-demm tkun ħafna ogħla min-normal.

Emboli tad-demm: Mektovi jista' jikkawża emboli tad-demm (tromboemboliżmu venuż inkluż emboliżmu pulmonari); is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu:
- uġigħ fis-sider
- qtugħ ta' nifs f'daqqa jew diffikultà biex tieħu n-nifs
- uġigħ fis-saqajn bi jew mingħajr nefħa
- nefħa f'dirgħajk u f'saqajk
- driegħ jew riġel frisk u pallidu

Problemi fl-għajnejn: Mektovi jista' jikkawża fluwidu taħt ir-retina tal-għajn li jwassal għal distakkament ta' saffi differenti fl-għajn (distakkament epiteljali tal-pigment tar-retina) li jista' jwassal għal:
- vista mċajpra, telf tal-vista, jew tibdil ieħor fil-vista (bħal tikek ikkuluriti fil-vista tiegħek)
- raġġiera (tara kontorn imċajpar madwar l-oġġetti)
- uġigħ, nefħa jew ħmura fl-għajnejn

Problemi fil-muskoli**:** Mektovi jista' jikkawża kollass tal-muskolu (rabdomijoliżi) li jista' jwassal għal ħsara fil-kliewi u li jista' jkun fatali; is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu:

- uġigħ, bugħawwieġ, ebusija jew spażmu fil-muskolu
- awrina skura

Problemi ta' fsada: Mektovi jista' jikkawża problemi serji ta' fsada. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi fsada mhux tas-soltu jew sinjali ta' fsada, inkluż:

- uġigħ ta' ras, sturdament jew dgħufija
- tisgħol id-demm jew emboli tad-demm
- rimettar li jkun fih demm jew jidher bħal "kafè mhux mitħun"
- ippurgar aħmar jew iswed li jixbah il-qatran
- tgħaddi d-demm fl-awrina
- uġigħ fl-istonku (addominali)
- fsada vaġinali mhux tas-soltu

Kanċers oħra tal-ġilda: Meta Mektovi jittieħed ma' encorafenib, il-pazjent jista' jiżviluppa tipi differenti ta' kanċer tal-ġilda bħal karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda. Normalment, dawn il-kanċers tal-ġilda (ara wkoll sezzjoni 2) ikunu konfinati għal erja żgħira u jistgħu jitneħħew b'kirurġija u l-kura b'Mektovi (u encorafenib) tista' tkompli mingħajr interruzzjoni.

Sindrome tal-lisi tat-tumur: Mektovi jista' jikkawża tkissir rapidu ta' ċelluli tal-kanċer li f'xi nies jista' jkun fatali. Is-sintomi jistgħu jinkludu nawsja, qtugħ ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, bugħawwieġ fil-muskoli, aċċessjonijiet, awrina mċajpra, tnaqqis fil-ħruġ tal-awrina u għeja.

Effetti sekondarji oħra meta Mektovi u encorafenib jittieħdu flimkien
Minbarra l-effetti sekondarji serji msemmija hawn fuq, in-nies li jieħdu Mektovi u encorafenib flimkien jistgħu jkollhom ukoll l-effetti sekondarji li ġejjin.

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw persuna 1 minn kull 10)
- għadd imnaqqas taċ-ċelluli ħomor tad-demm (anemija)
- problema fin-nervituri li tirriżulta f'uġigħ, telf ta' sensazzjoni jew tnemnim fl-idejn u fis-saqajn
- uġigħ ta' ras
- sturdament
- fsada f'diversi siti fil-ġisem
- problemi bil-vista tiegħek (vista batuta)
- uġigħ fl-istonku
- dijarea
- tkun ma tiflaħx (tirremetti)
- tħossok ma tiflaħx (nawsja)
- stitikezza
- ħakk
- ġilda xotta
- telf jew irquqija tax-xagħar (alopeċja)
- raxx tal-ġilda ta' diversi tipi
- ħxuna tas-saffi ta' barra tal-ġilda
- uġigħ fil-ġogi (artralġja)
- disturbi fil-muskoli
- uġigħ fid-dahar
- uġigħ fl-estremitajiet
- deni
- nefħa tal-idejn jew tas-saqajn (edema periferali), nefħa lokalizzata
- għeja
- riżultati anormali tat-test tad-demm għall-fwied
- riżultati anormali tat-test tad-demm relatati mal-kinaži tal-kreatina fid-demm, li jindikaw dannu fil-qalb, u fil-muskoli

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)
- xi tipi ta' tumuri tal-ġilda bħal papilloma tal-ġilda
- reazzjoni allerġika li tista' tinkludi nefħa tal-wiċċ u diffikultà biex tieħu n-nifs
- tibdil fil-mod kif jintiegħmu l-affarijiet
- infjammazzjoni tal-għajn (uveite)
- infjammazzjoni tal-musrana (kolite)
- ħmura jew qsim tal-ġilda
- infjammazzjoni tas-saff tax-xaħam taħt il-ġilda, sintomi jinkludu noduli tal-ġilda sensittivi
- raxx tal-ġilda b'parti ċatta b'telf ta' kulur jew boċċi mqabbżin bħall-akne (dermatite acneiforme)
- ħmura, tqaxxir tal-ġilda jew infafet fuq l-idejn u s-saqajn (eritrodiżesteżija palmari plantari jew sindrome tal-idejn u tas-saqajn)
- insuffiċjenza tal-kliewi
- riżultati anormali tat-test tal-kliewi (żidiet fil-kreatinina)
- riżultati anormali tat-test tad-demm għall-funzjoni tal-fwied (fosfataži alkalina fid-demm)
- riżultati anormali tat-test tad-demm għall-funzjoni tal-frixa (amilaži, lipaži)
- sensittività elevata tal-ġilda għad-dawl tax-xemx

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)
- ċerti tipi ta' tumuri tal-ġilda bħal karċinoma taċ-ċelluli bażali
- dgħjufija u paraliżi tal-muskoli tal-wiċċ
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) li tikkawża uġigħ addominali sever

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effetti sekondarji, 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 Mektovi

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 il-folja u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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 Mektovi
- Is-sustanza attiva hi binimetinib.
  Mektovi 15 mg pillola miksija b'rita: kull pillola miksija b'rita fiha 15 mg ta' binimetinib.
  Mektovi 45 mg pillola miksija b'rita: kull pillola miksija b'rita fiha 45 mg ta' binimetinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
  - Qalba tal-pillola: lactose monohydrate, cellulose microcrystalline (E460i), silica colloidal anhydrous (E551), croscarmellose sodium (E468) u magnesium stearate (E470b). Ara sezzjoni 2 "Mektovi fih lattożju".

- Rita tal-pillola-kisja:

Mektovi 15 mg pillola miksija b'rita: poly(vinyl alcohol) (E1203), macrogol 3350 (E1521), diossidu tat-titanju (E171), talk (E533b), ossidu tal-ħadid isfar (E172) u ossidu tal-ħadid iswed (E172).
Mektovi 45 mg pillola miksija b'rita: poly(vinyl alcohol) (E1203), macrogol 4000 (E1521), calcium carbonate (E170), talk (E533b).

Kif jidher Mektovi u l-kontenut tal-pakkett
Mektovi 15 mg pilloli miksija b'rita
Il-pilloli miksija b'rita huma pilloli miksija b'rita ovali bikonvessi mhux maqsumin ta' kulur isfar għal isfar skur imnaqqxin b'"A" fuq naħa waħda u "15" fuq in-naħa l-oħra.
Mektovi 15 mg pilloli miksija b'rita jiġu f'pakketti ta' 84 pillola (7 folji ta' 12-il pillola kull waħda) jew 168 pillola (14-il folja ta' 12-il pillola kull waħda).
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Mektovi 45 mg pilloli miksija b'rita
Il-pilloli miksija b'rita huma pilloli miksija b'rita ovali bikonvessi mhux maqsumin ta' kulur abjad għal abjad maħmuġ imnaqqxin b'"45" fuq naħa waħda.
Mektovi 45 mg pilloli miksija b'rita jiġu f'pakketti ta' 28 pillola (2 folji ta' 14-il pillola kull waħda) jew 56 pillola (4 folji ta' 14-il pillola kull waħda).
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franza

Il-Manifattur
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Site Progipharm, rue du Lycée
45500 GIEN
Franza

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

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