

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Mekinist 0,5 mg филмирани таблетки

Mekinist 2 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Mekinist 0,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа траметиниб диметилсулфоксид, еквивалентен на 0,5 mg траметиниб (trametinib).

Mekinist 2 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа траметиниб диметилсулфоксид, еквивалентен на 2 mg траметиниб (trametinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Mekinist 0,5 mg филмирани таблетки

Жълти, модифицираноовални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с приблизителен размер 5,0 x 9,0 mm, с вдлъбнато лого на компанията от едната страна и „ТТ“ от другата.

Mekinist 2 mg филмирани таблетки

Розови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с приблизителен размер 7,6 mm, с вдлъбнато лого на компанията от едната страна и „LL“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Меланом

Траметиниб като монотерапия или в комбинация с дабрафениб е показан за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация (вж. точки 4.4 и 5.1).

Траметиниб като монотерапия не е показал клинична активност при пациенти с прогресия на заболяването при предшестващо лечение с BRAF инхибитор (вж. точка 5.1).

Адювантна терапия на меланом

Траметиниб в комбинация с дабрафениб е показан като адювантна терапия при възрастни пациенти с меланом Стадий III с BRAF V600 мутация, след пълна резекция.

Недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК)

Траметиниб в комбинация с дабрафениб е показан за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен белодробен карцином с BRAF V600 мутация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с траметиниб трябва да се започва и провежда само под наблюдението на лекар с опит в приложението на противоракови лекарствени продукти.

Преди да приемат траметиниб, пациентите трябва да имат положителен резултат за наличие на BRAF V600 мутация, потвърден чрез валидиран тест.

Дозировка

Препоръчителната доза траметиниб, приложен като монотерапия или в комбинация с дабрафениб, е 2 mg веднъж дневно. Препоръчителната доза дабрафениб, когато се прилага в комбинация с траметиниб, е 150 mg два пъти дневно.

Продължителност на лечението

Препоръчва се лечението с траметиниб да продължи, докато пациентите спрат да се повлияват или до развитието на неприемлива токсичност (вж. Таблица 2). При адювантна терапия на меланом пациентите трябва да бъдат лекувани в продължение на 12 месеца, освен ако не настъпи рецидив на заболяването или неприемлива токсичност.

Пропуснати дози

Ако се пропусне доза траметиниб, тя трябва да се приеме само ако времето до следващата доза е повече от 12 часа.

Ако се пропусне доза дабрафениб, при прилагане на траметиниб в комбинация с дабрафениб, пропуснатата доза дабрафениб трябва да се приеме само ако времето до следващата доза е повече от 6 часа.

Промяна на дозата

Овластяването на нежелани реакции може да наложи намаляване на дозата, временно прекъсване на лечението или преустановяване на лечението (вж. Таблици 1 и 2).

Не се препоръчва промяна на дозата при развитие на кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК) или новопоявил се първичен меланом като нежелани реакции (за повече подробности вж. КХП на дабрафениб).

Таблица 1 Препоръчителни нива за намаляване на дозата

Дозово ниво	Доза траметиниб Прилаган като монотерапия или в комбинация с дабрафениб	Доза дабрафениб* Само при приложение в комбинация с траметиниб
Начална доза	2 mg веднъж дневно	150 mg два пъти дневно
Първо намаляване на дозата	1,5 mg веднъж дневно	100 mg два пъти дневно
Второ намаляване на дозата	1 mg веднъж дневно	75 mg два пъти дневно
Трето намаляване на дозата (само в комбинация)	1 mg веднъж дневно	50 mg два пъти дневно
Не се препоръчва намаляване на дозата на траметиниб под 1 mg веднъж дневно, прилаган като монотерапия или в комбинация с дабрафениб. Не се препоръчва намаляване на дозата на дабрафениб под 50 mg два пъти дневно, прилаган в комбинация с траметиниб.		
*Моля, направете справка с КХП на дабрафениб, Дозировка и начин на приложение, за указания относно лечението с дабрафениб като монотерапия.		

Таблица 2 Схема за коригиране на дозата въз основа на степента на всяка нежелана реакция (с изключение на пирексия)

Степен (CTCAE)*	Препоръчително коригиране на дозата на траметиниб Прилаган като монотерапия или в комбинация с дабрафениб
Степен 1 или Степен 2 (поносими)	Лечението да се продължи и проследяването да е според клиничните показания.
Степен 2 (непоносими) или Степен 3	Лечението да се прекъсне временно до достигане на Степен на токсичност 0 до 1, като при повторно започване на лечението, дозата да е с едно дозово ниво по-ниска.
Степен 4	Лечението да се преустанови окончателно или да се прекъсне до достигане на Степен на токсичност 0 до 1, като при повторно започване на лечението, дозата да е с едно дозово ниво по-ниска.
* Интензитетът на клиничните нежелани реакции се степенува според Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE).	

При ефективно овладяване на нежеланите реакции може да се обмисли повишаване на дозата по същата стъпаловидна схема, която се използва за намаляване. Дозата на траметиниб не трябва да надвишава 2 mg веднъж дневно.

Пирексия

Ако температурата на пациента е $\geq 38^{\circ}\text{C}$, лечението трябва да се прекъсне (при траметиниб, прилаган като монотерапия, както и при траметиниб заедно с дабрафениб, приложени в комбинация). В случай на рецидив лечението също може да бъде спряно при първия симптом на пирексия. Трябва да се започне лечение с антипиретици като ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол. В случаите, когато прилагането на антипиретици е недостатъчно, трябва да се обмисли употреба на перорални кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат оценени за признаци и симптоми на инфекция и ако е необходимо да бъдат лекувани в съответствие с местната практика (вж. точка 4.4). Употребата на траметиниб или на траметиниб и дабрафениб, приложени в комбинация, трябва да се поднови, ако при пациента липсват симптоми в рамките на поне 24 часа: или (1) при същото дозово ниво, или (2) с доза, която е с едно дозово ниво по-ниска, в случай че пирексията възниква отново и/или е придружена от други тежки симптоми, включващи дехидратация, хипотония или бъбречна недостатъчност.

Ако възникне токсичност, свързана с лечението, при прилагане на траметиниб в комбинация с дабрафениб, то тогава е необходимо едновременно намаляване на дозата и на двата продукта, прекъсване на лечението или спиране на лечението. Изключенията, при които е необходимо намаляване на дозата само на единия от двата продукта, са подробно описани по-долу при увеит, положителни за RAS мутация неkoжни злокачествени заболявания (свързани предимно с дабрафениб), намаляване на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ), оклузия на ретинална вена (ОРВ), отлепване на пигментния епител на ретината (ОПЕР) и интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит (свързани предимно с траметиниб).

Изключения при коригирането на дозата (когато се намалява дозата само на единия от двата продукта) при избрани нежелани реакции

Увеит

Не се изисква коригиране на дозата при наличие на увеит, докато прилагането на ефективно локално лечение е в състояние да контролира очното възпаление. Ако увеитът не се повлиява от локална очна терапия, лечението с дабрафениб трябва временно да се спре, докато очното възпаление отmine, след което лечението с дабрафениб трябва да се започне отново с доза, която е с едно дозово ниво по-ниска. Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб, когато се приема в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.4).

Положителни за RAS мутация неkoжни злокачествени заболявания

Трябва да се преценят ползите и рисковете преди да се продължи лечението с дабрафениб при пациенти с неkoжни злокачествени заболявания, които имат RAS мутация. Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб, когато се приема в комбинация с дабрафениб.

Понижаване на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ)/Левокамерна дисфункция

Лечението с траметиниб трябва да се прекъсне при пациенти, които имат асимптоматично, абсолютно понижение >10% на ЛКФИ в сравнение с изходните стойности и фракцията на изтласкване е под приетата долна граница на нормата (ДГН) (вж. точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато траметиниб се приема в комбинация с дабрафениб. Ако ЛКФИ се възстанови, лечението с траметиниб може да се започне отново, но дозата трябва да се намали с едно дозово ниво и пациентът да се проследява внимателно (вж. точка 4.4).

Траметиниб трябва да се спре окончателно при пациентите с левокамерна сърдечна дисфункция Степен 3 или Степен 4 или клинично значимо понижаване на ЛКФИ, което не се възстановява в рамките на 4 седмици (вж. точка 4.4).

Оклузия на ретиналната вена (ОРВ) и отлепване на пигментния епител на ретината (ОПЕР)

Препоръчва се незабавна консултация с офталмолог, ако пациентите съобщят за новопоявили се зрителни нарушения, като намалено централно зрение, замъглено зрение или загуба на зрението по всяко време, докато са на лечение с траметиниб. При пациентите, които са диагностицирани с ОРВ, лечението с траметиниб, прилаган като монотерапия или в комбинация с дабрафениб, трябва да се спре окончателно. Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато траметиниб се приема в комбинация с дабрафениб. Ако се постави диагноза ОПЕР, трябва да се следва схемата за коригиране на дозата в Таблица 3 по-долу за траметиниб (вж. точка 4.4).

Таблица 3 Препоръчителни корекции на дозата траметиниб при ОПЕР

Степен 1 ОПЕР	Продължете лечението при оценка на ретината всеки месец до възстановяване. Ако ОПЕР се влоши, следвайте дадените по-долу указания и временно спрете лечението с траметиниб за период до 3 седмици.
Степен 2-3 ОПЕР	Временно спрете лечението с траметиниб за период до 3 седмици.
Степен 2-3 ОПЕР с подобрение до Степен 0-1 в рамките на 3 седмици	Започнете отново лечение с траметиниб с по-ниска доза (намалена с 0,5 mg) или преустановете лечението с траметиниб при пациенти, които приемат траметиниб 1 mg дневно.
Степен 2-3 ОПЕР без подобрение до поне Степен 1 в рамките на 3 седмици	Преустановете окончателно лечението с траметиниб.

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/Пневмонит

Лечението с траметиниб трябва да се спре временно при пациенти със съмнение за ИББ или пневмонит, включително пациенти с новопоявили се или прогресиращи белодробни симптоми и находки като кашлица, диспнея, хипоксия, плеврален излив или инфилтрати, на които предстои провеждане на клинични изследвания. Траметиниб трябва да се преустанови окончателно при пациенти, диагностицирани с ИББ или пневмонит, свързани с лечението. Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато траметиниб се приема в комбинация с дабрафениб при наличие на ИББ или пневмонит.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерено тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Липсват данни за траметиниб при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане и затова не може да се определи потенциалната нужда от промяна на началната доза. Траметиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, когато се прилага като монотерапия или в комбинация с дабрафениб.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Наличните данни от едно клинично фармакологично проучване показват ограничено влияние на умерено тежка до тежка степен на чернодробно увреждане върху експозицията на траметиниб (вж. точка 5.2). Траметиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено тежка и тежка степен на чернодробно увреждане, когато се прилага като монотерапия или в комбинация с дабрафениб.

Пациенти от неевропейска раса

Безопасността и ефикасността на траметиниб не са установени при пациенти от раса, различна от европейската. Липсват данни.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на началната доза при пациенти на възраст >65 години. По-често коригиране на дозата (вж. Таблицы 1 и 2 по-горе) може да се наложи при пациенти на възраст >65 години (вж. точка 4.8).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на траметиниб таблетки при деца и юноши (<18 години) не са установени. Липсват данни. Проучвания при млади животни показват наличие на нежелани ефекти на траметиниб, които не са наблюдавани при възрастни животни (вж. точка 5.3).

Начин на приложение

Траметиниб трябва да се приема перорално с пълна чаша вода. Таблетките не трябва да се дъвчат или чупят и трябва да се приемат на гладно най-малко 1 час преди или 2 часа след хранене.

Препоръчва се дозата на траметиниб да се приема по едно и също време всеки ден. Когато триметиниб и дабрафениб се приемат в комбинация, дозата траметиниб трябва да се приема веднъж дневно по едно и също време всеки ден – или със сутрешната, или с вечерната доза дабрафениб.

Ако пациентът повърне след прием на траметиниб, не трябва да приема нова доза, а трябва да изчака до следващата доза по схема.

Моля, направете справка с КХП на дабрафениб за информация относно начина на приложение, когато се прилага в комбинация с траметиниб.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато траметиниб се прилага в комбинация с дабрафениб, е необходима справка с КХП на дабрафениб, преди започване на лечението. За допълнителна информация относно предупрежденията и предпазните мерки, свързани с лечението с дабрафениб, моля, направете справка с КХП на дабрафениб.

Изследване за BRAF V600

Ефикасността и безопасността на траметиниб не са установени при пациенти с меланом, който е негативен при тест за BRAF V600 мутация.

Монотерапия с траметиниб спрямо BRAF инхибитори

Монотерапията с траметиниб не е сравнявана с терапия с BRAF инхибитор в клинично проучване при пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом, положителен за BRAF V600 мутация. От сравнения между проучванията, данните за обща преживяемост и преживяемост без прогресия показват сходна ефективност на траметиниб и BRAF инхибиторите. Все пак степента на общ отговор е по-ниска при пациенти, лекувани с траметиниб, в сравнение с тази, съобщена при пациенти, лекувани с BRAF инхибитори.

Траметиниб в комбинация с дабрафениб при пациенти с меланом с прогресия на заболяването при предшестващо лечение с BRAF инхибитор

Има ограничени данни при пациенти, приемащи комбинацията траметиниб с дабрафениб, с прогресия на заболяването при предшестващо лечение с BRAF инхибитор. Тези данни показват, че ефикасността на комбинацията ще бъде по-ниска при тези пациенти (вж. точка 5.1). По тази причина трябва да се обсъдят и други варианти за лечение в тази, лекувана с BRAF инхибитор популация, преди да се започне лечение с комбинацията. Последователността на лечението след прогресия на заболяването в хода на терапия с BRAF инхибитор не е установена.

Новопоявили се злокачествени заболявания

При прилагане на траметиниб в комбинация с дабрафениб могат да възникнат нови злокачествени заболявания, кожни и некожни.

Кожни злокачествени заболявания

Кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК)

Съобщава се за случаи на кСКК (включително кератоакантом) при пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб. Случаите на кСКК могат да бъдат лекувани чрез ексцизия и не изискват промяна в лечението. Моля, направете справка с КХП на дабрафениб (точка 4.4).

Новопоявил се първичен меланом

Съобщава се за случаи на новопоявил се първичен меланом при пациенти, приемащи траметиниб в комбинация с дабрафениб. Случаите на новопоявил се първичен меланом могат да бъдат лекувани чрез ексцизия и не изискват промяна в лечението. Моля, направете справка с КХП на дабрафениб (точка 4.4).

Некожни злокачествени заболявания

Въз основа на своя механизъм на действие дабрафениб може да повиши риска от некожни злокачествени заболявания при наличие на RAS мутации. Когато траметиниб се прилага в комбинация с дабрафениб, моля, направете справка с КХП на дабрафениб (точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб при наличие на положителни за RAS мутация злокачествени заболявания, когато се приема в комбинация с дабрафениб.

Кръвоизлив

Хеморагични събития, включително значителни хеморагични събития и хеморагични събития с летален изход, са настъпвали при пациенти, приемащи траметиниб като монотерапия и в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.8). Възможността за такива събития при пациенти с нисък брой на тромбоцитите (<75 000) не е установена, тъй като тези пациенти са били изключвани от клинични изпитвания. Рискът от кръвоизлив може да се повиши при съпътстваща употреба на антитромботична или антикоагулантна терапия. Ако настъпи кръвоизлив, пациентите трябва да бъдат лекувани според клиничните показания.

Понижаване ЛКФИ/Левокамерна дисфункция

Има съобщения, че траметиниб понижава ЛКФИ, когато се прилага като монотерапия или в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания медианата на времето до първата поява на левокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност и понижаване на ЛКФИ е между 2 и 5 месеца.

Траметиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с влошена функция на лявата камера. Пациенти с левокамерна дисфункция, със сърдечна недостатъчност клас II, III или IV по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association), с остър коронарен синдром през последните 6 месеца, с клинично значими неконтролирани аритмии и с неконтролирана хипертония, са изключвани от клинични изпитвания. Поради това безопасността при тази популация не е известна. ЛКФИ трябва да се оцени при всички пациенти преди започване на лечение с траметиниб, един месец след започване на терапията и след това на интервали от приблизително 3 месеца, докато продължава лечението (вж. точка 4.2 за коригиране на дозата).

При пациентите, приемащи траметиниб в комбинация с дабрафениб, има епизодични съобщения за остра, тежка левокамерна дисфункция в резултат на миокардит. Наблюдава се пълно възстановяване след спиране на лечението. Лекарите трябва да бъдат внимателни по отношение на възможността за наличие на миокардит при пациенти с новопоявили се или влошаващи се сърдечни признаци или симптоми.

Пирексия

В клиничните изпитвания с траметиниб, прилаган като монотерапия и в комбинация с дабрафениб, се съобщава за повишена температура (вж. точка 4.8). Честотата и тежестта на пирексията са повишени при комбинираната терапия (вж. КХП на дабрафениб точка 4.4). При пациентите, приемащи траметиниб в комбинация с дабрафениб, пирексията може да бъде придружена от силна треска, дехидратация и хипотония, които в някои случаи могат да доведат до остра бъбречна недостатъчност.

Лечението (с траметиниб, прилаган като монотерапия, както и при траметиниб заедно с дабрафениб, приложени в комбинация) трябва да бъде прекъснато, ако температурата на пациента е $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (вж. точка 5.1). В случай на рецидив лечението също може да бъде спряно при първия симптом на пирексия. Трябва да се започне лечение с антипиретици като ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол. Трябва да се обмисли употреба на перорални кортикостероиди в тези случаи, в които прилагането на антипиретиците е недостатъчно. Пациентите трябва да бъдат оценени за наличие на признаци и симптоми на инфекция. Лечението може да се поднови при спадане на температурата. Ако повишената температура е свързана с други сериозни признаци или симптоми, лечението трябва да се поднови при намалена доза след спадане на температурата и според клиничните показания (вж. точка 4.2).

Хипертония

Повишаване на кръвното налягане, свързано с траметиниб, прилаган като монотерапия и в комбинация с дабрафениб, е съобщавано при пациенти със или без предшестваща хипертония (вж. точка 4.8). Кръвното налягане трябва да се измерва при започване на лечението и да се проследява по време на лечението с траметиниб, като хипертонията се контролира със стандартна терапия, както е подходящо.

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/Пневмонит

В изпитване фаза III, 2,4% (5/211) от пациентите на лечение с траметиниб като монотерапия са развили ИББ или пневмонит. При всичките петима пациенти се е наложила хоспитализация. Медианата на времето до първа поява на ИББ или пневмонит е 160 дни (диапазон: от 60 до 172 дни). В проучванията MEK115306 и MEK116513 съответно <1% (2/209) и 1% (4/350) от пациентите, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб, развиват пневмонит или ИББ (вж. точка 4.8).

Лечението с траметиниб трябва да се прекъсне при пациенти със съмнение за ИББ или пневмонит, включително пациенти с новопоявили се или прогресиращи белодробни симптоми и находки като кашлица, диспнея, хипоксия, плеврален излив или инфилтрати, на които предстои провеждане на клинични изследвания. Траметиниб трябва да се спре окончателно при пациенти, диагностицирани с ИББ или пневмонит, свързани с лечението (вж. точка 4.2). Ако траметиниб се прилага в комбинация с дабрафениб, то тогава лечението с дабрафениб може да продължи със същата доза.

Зрително увреждане

Проблеми, свързани с нарушено зрение, включително ОПЕР и ОРВ, могат да възникнат при лечение с траметиниб, прилаган като монотерапия или в комбинация с дабрафениб. В клинични изпитвания с траметиниб са съобщавани симптоми като замъглено зрение, понижена зрителна острота и други зрителни феномени (вж. точка 4.8). В клиничните изпитвания също така се съобщава за случаи на увеит и иридоциклит при пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб.

Траметиниб не се препоръчва при пациенти с анамнеза за ОРВ. Безопасността на траметиниб не е установена при пациенти с предразполагащи фактори за ОРВ, включително неконтролирана глаукома или повишено вътреочно налягане, неконтролирана хипертония, неконтролиран захарен диабет или анамнеза за синдроми на хипервискозитет или хиперкоагулация на кръвта.

Препоръчва се незабавна консултация с офталмолог, ако пациентите съобщят за новопоявили се зрителни нарушения като намалено централно зрение, замъглено зрение или загуба на зрението по всяко време, докато са на лечение с траметиниб. Ако се постави диагноза ОПЕР, трябва да се следва схемата за коригиране на дозата в Таблица 3 (вж. точка 4.2); ако се диагностицира увеит, моля, направете справка с КХП на дабрафениб точка 4.4. При пациенти с диагноза ОРВ, лечението с траметиниб трябва да се спре окончателно. Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб, при диагностициране на ОРВ или ОПЕР. Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб, когато се приема в комбинация с дабрафениб, след диагностициране на увеит.

Обрив

Обрив е наблюдаван при около 60% от пациентите в проучванията с траметиниб, прилаган като монотерапия, и при около 24% от пациентите, когато траметиниб се прилага в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.8). По-голяма част от тези случаи са Степен 1 или 2 и не са налагали прекъсване на лечението или намаляване на дозата.

Рабдомиолиза

Рабдомиолиза е съобщавана при пациенти, приемащи траметиниб като монотерапия и в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.8). В някои случаи пациентите са били в състояние да продължат приема на траметиниб. При по-сериозни случаи се е налагала хоспитализация, прекъсване или окончателно спиране на траметиниб или комбинацията траметиниб с дабрафениб. Признаците или симптомите на рабдомиолиза налагат подходяща клинична оценка и лечение според показанията.

Бъбречна недостатъчност

В клиничните изпитвания са установени случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб. Моля, направете справка с КХП на дабрафениб (точка 4.4).

Панкреатит

В клиничните изпитвания се съобщава за случаи на панкреатит при пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб. Моля, направете справка с КХП на дабрафениб (точка 4.4).

Чернодробни събития

В клинични изпитвания с траметиниб, прилаган като монотерапия и в комбинация с дабрафениб, са съобщавани чернодробни нежелани реакции (вж. точка 4.8). Препоръчва се при пациентите на лечение с траметиниб като монотерапия или в комбинация с дабрафениб, да се проследява чернодробната функция на всеки четири седмици за 6 месеца след започване на лечение с траметиниб. Проследяването на чернодробната функция след това може да продължи според клиничните показания.

Чернодробно увреждане

Тъй като основните пътища на елиминиране на траметиниб са метаболизма и жлъчната екскреция, приложението на траметиниб при пациенти с умерено тежка до тежка степен на чернодробно увреждане трябва да става с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Дълбока венозна тромбоза (ДВТ)/Белодробен емболизъм (БЕ)

При прилагане на траметиниб като монотерапия или в комбинация с дабрафениб е възможно да възникнат белодробен емболизъм или дълбока венозна тромбоза. Ако пациентите получат симптоми на белодробен емболизъм или дълбока венозна тромбоза като задух, болка в гърдите или подуване на ръка или крак, трябва незабавно да потърсят медицинска помощ. Необходимо е окончателно спиране на приема на траметиниб и дабрафениб при поява на животозастрашаващ белодробен емболизъм.

Тежки кожни нежелани реакции

Съобщават се случаи на тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход, по време на лечение с комбинацията дабрафениб/траметиниб. Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат запознати с признаците и симптомите и да бъдат внимателно проследявани за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи SCARs, приемът на дабрафениб и траметиниб трябва да се прекрати.

Стомашно-чревни нарушения

Съобщава се за случаи на колит и стомашно-чревна перфорация, включително с летален изход, при пациенти, приемащи траметиниб като монотерапия или в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.8). Лечението с траметиниб, прилаган като монотерапия или в комбинация с дабрафениб, трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за стомашно-чревна перфорация, включително анамнеза за дивертикулит, метастази по хода на стомашно-чревния тракт и съпътстващо приложение на лекарствени продукти, за които се знае, че са рискови за възникване на стомашно-чревна перфорация.

Саркоидоза

Съобщени са случаи на саркоидоза при пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб, която засяга основно кожата, белите дробове, очите и лимфните възли. В повечето случаи лечението с траметиниб и дабрафениб е продължено. В случай на диагностициране на саркоидоза трябва да се обмисли съответно лечение. Важно е саркоидозата да не се тълкува погрешно като прогресия на заболяването.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) при пациенти, лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб. Необходимо е повишено внимание, когато траметиниб се прилага в комбинация с дабрафениб. Ако HLH бъде потвърдена, приложението на траметиниб и дабрафениб трябва да се преустанови и да се започне лечение за HLH.

Синдром на туморен лизис (TLS)

Възникването на TLS, който може да бъде с летален изход, се свързва с употребата на траметиниб в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.8). Рисковите фактори за TLS включват голям туморен товар, съществуваща преди това хронична бъбречна недостатъчност, олигурия, дехидратация, хипотония и повишена киселинност на урината. Пациентите с рискови фактори за TLS, трябва да бъдат наблюдавани внимателно и трябва да се обмисли профилактична хидратация. TLS трябва да се лекува незабавно, според клиничните показания.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху траметиниб

Тъй като траметиниб се метаболизира главно чрез деацетилиране, медирано от хидролитични ензими (напр. карбоксилестерази), малко вероятно е фармакокинетиката му да се повлияе от други средства чрез метаболитни взаимодействия (вж. точка 5.2). Взаимодействия от типа лекарство-лекарство чрез тези хидролитични ензими не могат да се изключат и могат да повлияят експозицията на траметиниб.

Траметиниб е *in vitro* субстрат на ефлуксия транспортър P-гр. Тъй като не може да се изключи, че силното инхибиране на чернодробния P-гр може да доведе до повишени нива на траметиниб, необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане на траметиниб с лекарствени продукти, които са силни инхибитори на P-гр (напр. верапамил, циклоспорин, ритонавир, хинидин, итраконазол).

Ефект на траметиниб върху други лекарствени продукти

Според *in vitro* и *in vivo* данни е малко вероятно траметиниб да повлияе значимо фармакокинетиката на други лекарствени продукти чрез взаимодействие с CYP ензими или транспортери (вж. точка 5.2). Траметиниб може да доведе до преходно инхибиране на субстратите на BCRP (напр. питавастатин) в червата, което може да се сведе до минимум като прилагането на тези средства и траметиниб се разпредели във времето (през 2 часа едно от друго).

Въз основа на клиничните данни, не се очаква загуба на ефикасност на хормоналните контрацептиви при едновременно приложение с траметиниб като монотерапия (вж. точка 5.2).

Комбинация с дабрафениб

Когато траметиниб се прилага в комбинация с дабрафениб, вижте точки 4.4 и 4.5 на КХП на дабрафениб за взаимодействия.

Ефект на храната върху траметиниб

Пациентите трябва да приемат траметиниб, като монотерапия или в комбинация с дабрафениб, най-малко един час преди или два часа след хранене заради ефекта на храната върху абсорбцията на траметиниб (вж. точки 4.2 и 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението с траметиниб и в продължение на 16 седмици след спиране на лечението.

Употребата с дабрафениб може да направи хормоналните контрацептиви по-малко ефективни и поради тази причина трябва да се използва алтернативен метод за контрацепция, като например бариерен метод, при прилагане на траметиниб в комбинация с дабрафениб. За допълнително информация, направете справка с КХП на дабрафениб.

Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания на траметиниб при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Траметиниб не трябва да се прилага при бременни жени. Ако траметиниб се използва по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечение с траметиниб, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали траметиниб се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в кърмата, не може да се изключи риск за кърмачето. Траметиниб не трябва да се прилага при майки, които кърмят. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с траметиниб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни при хора за траметиниб, прилаган като монотерапия или в комбинация с дабрафениб. Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни, но са наблюдавани нежелани ефекти върху женските репродуктивни органи (вж. точка 5.3). Траметиниб може да увреди фертилитета при хора.

Мъже, приемащи траметиниб в комбинация с дабрафениб

Наблюдавани са ефекти върху сперматогенезата при животни, на които е даван дабрафениб. Пациентите мъже, приемащи траметиниб в комбинация с дабрафениб, трябва да бъдат информирани за потенциалния риск от нарушение на сперматогенезата, което може да е необратимо. Направете справка с КХП на дабрафениб за допълнителна информация.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Траметиниб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При определяне на способността за извършване на задачи, които изискват преценка, моторни и когнитивни умения, трябва да се имат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции. Пациентите трябва да бъдат уведомени за възможността тези дейности да се повлияят от умора, замаяност или проблеми с очите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на траметиниб, прилаган като монотерапия, е оценена в интегрирана популация за безопасност от 329 пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация на лечение с траметиниб 2 mg веднъж дневно в проучвания MEK114267, MEK113583 и MEK111054. От тези пациенти 211 са били на лечение с траметиниб за меланом с BRAF V600 мутация в рандомизираното, открито проучване фаза III MEK114267 (METRIC) (вж. точка 5.1). Най-честите нежелани реакции (честота $\geq 20\%$) за траметиниб са били обрив, диария, умора, периферен оток, гадене и акнеиформен дерматит.

Безопасността на траметиниб в комбинация с дабрафениб е оценена в интегрирана популация за безопасност от 1 076 пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация, меланом Стадий III с BRAF V600 мутация след пълна резекция (адювантна терапия), и авансирал НДКБК, лекувани с траметиниб 2 mg веднъж дневно и дабрафениб 150 mg два пъти дневно. От тези пациенти 559 са били лекувани с комбинацията за меланом с BRAF V600 мутация в две рандомизирани проучвания фаза III MEK115306 (COMBI-d) и MEK116513 (COMBI-v), 435 са били лекувани с комбинацията като адювантна терапия при меланом Стадий III с BRAF V600 мутация след пълна резекция, в рандомизирано проучване фаза III BRF115532 (COMBI-AD), а 82 са били лекувани с комбинацията за НДКБК с BRAF V600 мутация в нерандомизирано проучване с няколко кохорти, фаза II BRF113928 (вж. точка 5.1).

Най-честите нежелани реакции (честота $\geq 20\%$) за траметиниб в комбинация с дабрафениб са били: пирексия, умора, гадене, втрисане, главоболие, диария, повръщане, артралгия и обрив.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, свързани с траметиниб, получени от клинични проучвания и от постмаркетинговото наблюдение, са представени в табличен вид по-долу – при монотерапия с траметиниб (таблица 4) и при траметиниб в комбинация с дабрафениб (таблица 5).

Нежеланите реакции са изброени по-долу по системо-органен клас по MedDRA.

Следната конвенция е използвана за класификацията по честота:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100$ до $<1/10$
Нечести	$\geq 1/1\,000$ до $<1/100$
Редки	$\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$
Много редки	$<1/10\,000$

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Категориите са определени според абсолютната честота по данни от клиничните изпитвания.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4 Нежелани реакции при монотерапия с траметиниб

Системо-органен клас	Честота (всички степени)	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Фоликулит
		Паронихия
		Целулит
		Пустулозен обрив
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност ^a
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Дехидратация
Нарушения на нервната система	Чести	Периферна невропатия (включително сетивна и моторна невропатия)
Нарушения на очите	Чести	Замъглено зрение
		Периорбитален едем
		Зрително нарушение
	Нечести	Хориоретинопатия
		Папилоедем
		Отлепване на ретината
		Оклузия на ретиналната вена
Сърдечни нарушения	Чести	Левакамерна дисфункция
		Понижаване на фракцията на изтласкване
		Брадикардия
	Нечести	Сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Атриовентрикуларен блок ^b
	Много чести	Хипертония
		Кръвоизлив ^b
	Чести	Лимфедем
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица
		Диспнея
	Чести	Пневмонит
	Нечести	Интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария
		Гадене
		Повръщане
		Констипация
		Коремна болка
		Сухота в устата
	Чести	Стоматит
	Нечести	Стомашно-чревна перфорация
		Колит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Обрив
		Акнеиформен дерматит
		Суха кожа
		Сърбеж
		Алопеция
Чести	Еритем	
	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия	
	Кожни фисури	
	Напукване на кожата	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Рабдомиолиза
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора
		Периферен оток
		Пирексия
	Чести	Оток на лицето
		Възпаление на лигавиците
Изследвания	Чести	Астения
		Повишени нива на аспартат аминотрансферазата
		Повишени нива на аланин аминотрансферазата
		Повишени нива на алкална фосфатаза в кръвта
Изследвания	Чести	Повишени нива на креатинфосфокиназа в кръвта
		Повишени нива на креатинфосфокиназа в кръвта
		Повишени нива на креатинфосфокиназа в кръвта
		Повишени нива на креатинфосфокиназа в кръвта

^a Може да се манифестира със симптоми като повишена температура, обрив, повишени трансаминази и зрителни нарушения.

^b Включително пълен атриовентрикуларен блок.

^в Събитията включват, но не само: епистаксис, хематохезия, кървене от венците, хематурия и ректално, хемороидално, стомашно, вагинално, конюнктивално, вътречерепно и постоперативно кървене.

Таблица 5 Нежелани реакции при траметиниб в комбинация с дабрафениб

Системо-органен клас	Честота (всички степени)	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Назофарингит
	Чести	Инфекция на пикочните пътища
		Целулит
		Фоликулит
		Паронихия
		Пустулозен обрив
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Кожен сквамозноклетъчен карцином ^a
		Папилом ^b
		Себорейна кератоza
	Нечести	Новопоявил се първичен меланом ^b Акрохордон (кожни висулки)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Неутропения
		Анемия
		Тромбоцитопения
		Левкопения
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност ^f Саркоидоза
	Редки	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижен апетит
	Чести	Дехидратация
		Хипонатриемия
		Хипофосфатемия
		Хипергликемия
Нарушения на нервната система	С неизвестна честота	Синдром на тумурен лизис
	Много чести	Главоболие
		Замаяност
		Периферна невропатия (включително сетивна и моторна невропатия)
		Замъглено зрение
Нарушения на очите	Чести	Зрително увреждане
		Увеит
		Хориоретинопатия
	Нечести	Отлепване на ретината
		Периорбитален оток
		Намалена фракция на изтласкване
Сърдечни нарушения	Чести	Атриовентрикуларен блок ^d
	Нечести	Брадикардия
	С неизвестна честота	Миокардит
		Хипертония
Съдови нарушения	Много чести	Хеморагия ^e
	Чести	Хипотония
		Лимфедем
		Кашлица
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Задух
	Чести	Пневмонит
	Нечести	

Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Коремна болка ^ж
		Запек
		Диария
		Гадене
		Повръщане
	Чести	Сухота в устата
		Стоматит
	Нечести	Панкреатит
		Колит
	Редки	Стомашно-чревна перфорация
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Суха кожа
		Сърбеж
		Обрив
		Еритем ³
	Чести	Акнеiformен дерматит
		Актинична кератоза
		Нощно изпотяване
		Хиперкератоза
		Алоpecia
		Синдром на палмаро-плантарна еритроидизестезия
		Кожна лезия
		Хиперхидроза
		Паникулит
		Кожни фисури
		Фоточувствителност
	Нечести	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза
	С неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson
		Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми
		Генерализиран, ексфолиативен дерматит
		Кожни реакции, свързани с татуировки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия
		Миалгия
		Болка в крайник
		Мускулни спазми ^и
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречна недостатъчност
		Нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора
		Втрисане
		Астения
		Периферен оток
		Пирексия
		Грипоподобно заболяване
	Чести	Възпаление на лигавиците
		Оток на лицето

Изследвания	Много чести	Повишена аланин аминотрансфераза
		Повишена аспартат аминотрансфераза
	Чести	Повишена алкална фосфатаза в кръвта
		Повишена гама-глутамил трансфераза
		Повишена креатинфосфокиназа в кръвта
Профилът на безопасност от MEK116513 като цяло е подобен на този от MEK115306 със следните изключения: 1) Следните нежелани реакции имат по-висока категория на честота в сравнение с MEK115306: мускулен спазъм (много чести); бъбречна недостатъчност и лимфедем (чести); остра бъбречна недостатъчност (нечести); 2) Следните нежелани реакции са възникнали при MEK116513, но не и при MEK115306: сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция, интерстициална белодробна болест (нечести); 3) Следната нежелана реакция е възникнала при MEK116513 и BRF115532, но не и при MEK115306 и BRF113928: рабдомиолиза (нечести). ^a Кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК): СКК, СКК на кожата, СКК <i>in situ</i> (болест на Bowen) и кератоакантом ^b Папилом, кожен папилом ^b Малигнен меланом, метастазирал малигнен меланом и повърхностно разпространен меланом Стадий III ^г Включва свръхчувствителност към лекарства ^д Включително пълен атриовентрикуларен блок ^е Кървене от различни места, включително вътречерепен кръвоизлив и кръвоизлив с летален изход ^ж Болка в горна коремна област и болка в долна коремна област ^з Еритем, генерализиран еритем ^и Мускулни спазми, мускулно-скелетна скованост		

Описание на избрани нежелани реакции

Новопоявили се злокачествени заболявания

При прилагане на траметиниб в комбинация с дабрафениб могат да възникнат нови злокачествени заболявания, кожни и некожни. Моля, направете справка с КХП на дабрафениб.

Кръвоизлив

Хеморагични събития, включително значителни хеморагични събития и хеморагични събития с летален изход, са настъпвали при пациенти, приемащи траметиниб като монотерапия и в комбинация с дабрафениб. По-голямата част от случаите на хеморагия са били леки. В интегрираната популация за безопасност на лечение с траметиниб в комбинация с дабрафениб вътречерепни кръвоизливи с летален изход възникват при <1% (8/1 076) от пациентите. Медианата на времето до възникването на първото хеморагично събитие при комбинацията траметиниб и дабрафениб е била 94 дни в проучванията фаза III за меланом и 75 дни в проучването за НДКБК при пациенти, при които преди това е прилагано противораково лечение.

Рискът от кръвоизлив може да е повишен при едновременно приложение на антитромботична или антикоагулантна терапия. Ако настъпи кръвоизлив, пациентите трябва да бъдат лекувани според клиничните показания (вж. точка 4.4).

Понижаване на ЛКФИ/Левокамерна дисфункция

Има съобщения, че траметиниб понижава ЛКФИ, когато се прилага като монотерапия или в комбинация с дабрафениб. В клинични изпитвания медианата на времето до поява на левокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност и понижаване на ЛКФИ е между 2 и 5 месеца. В интегрираната популация за безопасност на лечение с траметиниб в комбинация с дабрафениб понижение на ЛКФИ се съобщава при 6% (65/1 076) от пациентите, като повечето случаи са били асимптоматични или обратими. Пациентите с ЛКФИ, по-ниска от долната граница на нормата, не са включени в клиничните изпитвания с траметиниб. Траметиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със заболявания, които могат да увредят функцията на лявата камера (вж. точки 4.2 и 4.4).

Пирексия

В клиничните изпитвания с траметиниб, прилаган като монотерапия или в комбинация с дабрафениб, се съобщава за пирексия; честотата и тежестта на пирексията са повишени при комбинираната терапия. Моля, направете справка с точки 4.4 и 4.8 на КХП на дабрафениб.

Чернодробни събития

В клинични изпитвания с траметиниб, прилаган като монотерапия и в комбинация с дабрафениб, са съобщавани чернодробни нежелани реакции. От чернодробните нежелани реакции най-чести са повишаване на АЛАТ и АСАТ, като в по-голяма част от случаите тези събития са били Степен 1 или 2. При лечението с траметиниб като монотерапия, повече от 90% от тези чернодробни събития са наблюдавани през първите 6 месеца на лечение. Чернодробни събития са регистрирани в клинични изпитвания и са проследявани на всеки четири седмици. Препоръчва се при пациентите на лечение с траметиниб като монотерапия или в комбинация с дабрафениб, да се проследява чернодробната функция на всеки четири седмици в продължение на 6 месеца, след започване на лечение с траметиниб. Проследяването на чернодробната функция след това може да продължи според клиничните показания (вж. точка 4.4).

Хипертония

Повишаване на кръвното налягане, свързано с траметиниб, прилаган като монотерапия и в комбинация с дабрафениб, е съобщавано при пациенти със или без предшестваща хипертония. Кръвното налягане трябва да се измерва при започване на лечението и да се проследява по време на лечението, като хипертонията се контролира със стандартна терапия, както е подходящо (вж. точка 4.4).

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/Пневмонит

При пациенти на лечение с траметиниб или в комбинация с дабрафениб, може да се развие ИББ или пневмонит. Лечението с траметиниб трябва да се прекъсне при пациенти със съмнение за ИББ или пневмонит, включително пациенти с новопоявили се или прогресиращи белодробни симптоми и находки, включително кашлица, диспнея, хипоксия, плеврален излив или инфилтрати, при които предстои провеждане на клинични изследвания. Траметиниб трябва да се преустанови окончателно при пациенти, диагностицирани с ИББ или пневмонит, свързани с лечението (вж. точки 4.2 и 4.4).

Нарушение на зрението

С траметиниб са наблюдавани проблеми, свързани с нарушено зрение, включително ОПЕР и ОРВ. В клинични изпитвания с траметиниб са съобщавани симптоми като замъглено зрение, понижена зрителна острота и други зрителни нарушения (вж. точки 4.2 и 4.4).

Обрив

Обрив е наблюдаван при около 60% от пациентите в проучванията с траметиниб, прилаган като монотерапия и при около 24% от пациентите в интегрираната популация за безопасност на лечение с траметиниб в комбинация с дабрафениб. По-голяма част от тези случаи са Степен 1 или 2 и не са налагали прекъсване на лечението или намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Рабдомиолиза

Рабдомиолиза е съобщавана при пациенти, приемащи траметиниб самостоятелно или в комбинация с дабрафениб. Признаците или симптомите на рабдомиолиза налагат подходяща клинична оценка и лечение според показанията (вж. точка 4.4).

Панкреатит

Съобщава се за случаи на панкреатит при пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб. Моля, вижте КХП на дабрафениб.

Бъбречна недостатъчност

Съобщава се за случаи на бъбречна недостатъчност при пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб. Моля, вижте КХП на дабрафениб.

Специални популации

Старческа възраст

В проучване фаза III на траметиниб при пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом (n=211) 49 пациенти (23%) са били на възраст ≥ 65 години и 9 пациенти (4%) са били на възраст ≥ 75 години. Процентът пациенти, получили нежелани реакции (НР) и сериозни нежелани реакции (СНР), е бил сходен при пациентите на възраст < 65 и тези на възраст ≥ 65 години. При пациентите на възраст ≥ 65 години е имало по-голяма вероятност за развитие на НР, които да доведат до окончателно спиране на лекарствения продукт, до намаляване на дозата или до временно прекъсване на лечението, в сравнение с пациентите на възраст < 65 години.

В интегрираната популация за безопасност на лечение с траметиниб в комбинация с дабрафениб (n=1 076) 265 пациенти (25%) са били на възраст ≥ 65 години; 62 пациенти (6%) са били на възраст ≥ 75 години. Процентът на пациентите, получили НР е бил подобен при тези на възраст < 65 години и тези на възраст ≥ 65 години във всички проучвания. Пациентите на възраст ≥ 65 години е по-вероятно да получат СНР и НР, които да доведат до окончателно преустановяване на лекарствения продукт, понижаване на дозата и временно прекъсване на приема, отколкото тези на възраст < 65 години.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерено тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Траметиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Траметиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено тежка и тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Траметиниб в комбинация с дабрафениб при пациенти с мозъчни метастази

Безопасността и ефикасността на комбинацията траметиниб с дабрафениб са оценени в мултикохортно, открито проучване фаза II при пациенти с меланом, положителен за BRAF V600 мутация, които имат метастази в мозъка. Профилът на безопасност, наблюдаван при тези пациенти е в съответствие с интегрирания профил на безопасност на тази комбинация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В клинични изпитвания с траметиниб, прилаган като монотерапия, е съобщен един случай на инцидентно предозиране: прием на единична доза от 4 mg. Не са съобщени НС след този случай на предозиране на траметиниб. В клиничните изпитвания с комбинацията траметиниб и дабрафениб 11 пациенти съобщават за предозиране с траметиниб (4 mg); не са съобщени сериозни нежелани събития. Няма специфично лечение при предозиране. В случай на предозиране, пациентът трябва да е на поддържащо лечение с подходящо проследяване според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеинкиназата, инхибитори на митоген-активираната протеин киназа (МЕК), АТС код: L01EE01

Механизъм на действие

Траметиниб е обратим, високо селективен, алостеричен инхибитор на активирането и киназната активност на митоген-активираната и регулирана от извънклетъчни сигнали киназа 1 (MEK1) и MEK2 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK1) and MEK2). MEK протеините са компоненти на пътя на киназата, регулируема от извънклетъчни сигнали (extracellular signal-related kinase, ERK). При меланом и други злокачествени заболявания, този път често се активира от мутирани форми на BRAF, който активира MEK. Траметиниб инхибира активирането на MEK от BRAF и инхибира активността на MEK киназата. Траметиниб инхибира растежа на BRAF V600 мутантни меланомни клетъчни линии и показва антитуморни ефекти при животински модели с меланом с BRAF V600 мутация.

Комбинация с дабрафениб

Дабрафениб е инхибитор на RAF киназите. Онкогенни мутации в BRAF водят до конститутивно активиране на пътя RAS/RAF/MEK/ERK. Тъй като траметиниб и дабрафениб инхибират две кинази от този път, MEK и RAF, следователно комбинацията осигурява едновременно потискане на пътя. Комбинацията траметиниб с дабрафениб има антитуморна активност при положителни за BRAF V600 мутация меланомни клетъчни линии *in vitro* и забавя появата на резистентност при положителни за BRAF V600 мутация меланомни ксенографи *in vivo*.

Определяне на BRAF мутационния статус

Преди да приемат траметиниб или комбинацията с дабрафениб, пациентите трябва да имат положителен за BRAF V600 мутация туморен статус, потвърден с валидиран тест.

При клиничните изпитвания е провеждано централно изследване за BRAF V600 мутация с BRAF мутационен тест, направен на най-скорошната налична туморна проба. Първичният или метастазен тумор е изследван с валидиран PCR тест (полимеразна верижна реакция), разработен от Response Genetics Inc. Тестът е специфично предназначен да отдиференцира V600E и V600K мутации. Само пациенти с положителен за BRAF V600E или V600K мутация туморен статус са били подходящи за участие в проучването.

Впоследствие, всички проби на пациентите са изследвани отново с bioMerieux (bMx) THxID BRAF валидиран тест със CE маркировка. Тестът bMx THxID BRAF е алел-специфична PCR, проведен на ДНК, изолирана от FFPE туморна тъкан. Тестът е предназначен да открива BRAF V600E и V600K мутации с висока чувствителност (до 5% V600E и V600K секвенция на фона на див тип секвенция с използване на ДНК, изолирана от FFPE тъкан). Неклиничните и клиничните изпитвания с ретроспективни, двупосочни, Sanger секвенционни анализи показват, че тестът открива, с по-ниска чувствителност, и не толкова честите BRAF V600D и V600E/K601E мутации. От пробите от неклиничните и клиничните изпитвания (n=876), които са били положителни за мутация чрез теста THxID BRAF и впоследствие са били секвенирани по референтния метод, специфичността на теста е била 94%.

Фармакодинамични ефекти

Траметиниб потиска нивата на фосфорилирана ERK при BRAF мутантни меланомни туморни клетъчни линии и модели с меланомни ксенографти.

При пациенти с меланом, положителен за BRAF и NRAS мутации, приложението на траметиниб е довело до дозозависими промени в туморните биомаркери, включително инхибиране на фосфорилирана ERK, инхибиране на Ki67 (маркер за клетъчна пролиферация) и повишаване на p27 (маркер за апоптоза). Средните концентрации на траметиниб, наблюдавани след многократно прилагане на доза от 2 mg веднъж дневно, надвишават предклиничната таргетна концентрация за 24-часовия интервал на прилагане, като така осигуряват непрекъснато инхибиране на MEK пътя.

Клинична ефикасност и безопасност

Неоперабилен или метастазирал меланом

В клиничните изпитвания са проучвани само пациенти с кожен меланом. Ефикасността при пациенти с очен или лигавичен меланом не е оценявана.

- Траметиниб в комбинация с дабрафениб

Нелекувани досега пациенти

Ефикасността и безопасността на препоръчителната доза траметиниб (2 mg веднъж дневно) в комбинация с дабрафениб (150 mg два пъти дневно) за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация са проучени в две проучвания фаза III и едно подкрепящо проучване фаза I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 е рандомизирано, двойносляпо проучване фаза III, сравняващо комбинацията дабрафениб и траметиниб с дабрафениб и плацебо като първа линия терапия при участници с неоперабилен (Стадий IIIc) или метастазирал (Стадий IV) положителен за BRAF V600E/K мутация кожен меланом. Първичната крайна точка на проучването е преживяемостта без прогресия (progression-free survival, PFS), с основна вторична крайна точка обща преживяемост (overall survival, OS). Участниците са стратифицирани в зависимост от нивото на лактат дехидрогеназа (ЛДХ) (> горна граница на нормата (ГГН) спрямо ≤ГГН) и BRAF мутацията (V600E спрямо V600K).

Общо 423 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или комбинацията (N=211), или дабрафениб (N=212). Повечето пациенти са били от европейската раса (>99%) и мъже (53%), с медиана на възрастта 56 години (28% са били ≥65 години). Повечето пациенти са имали заболяване Стадий IVm1c (67%). Повечето пациенти са имали ЛДХ ≤ГГН (65%), скор за функционално състояние по Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 (72%) и висцерално засягане (73%) на изходно ниво. Повечето от пациентите са имали BRAF V600E мутация (85%). Пациентите с мозъчни метастази не са включени в изпитването.

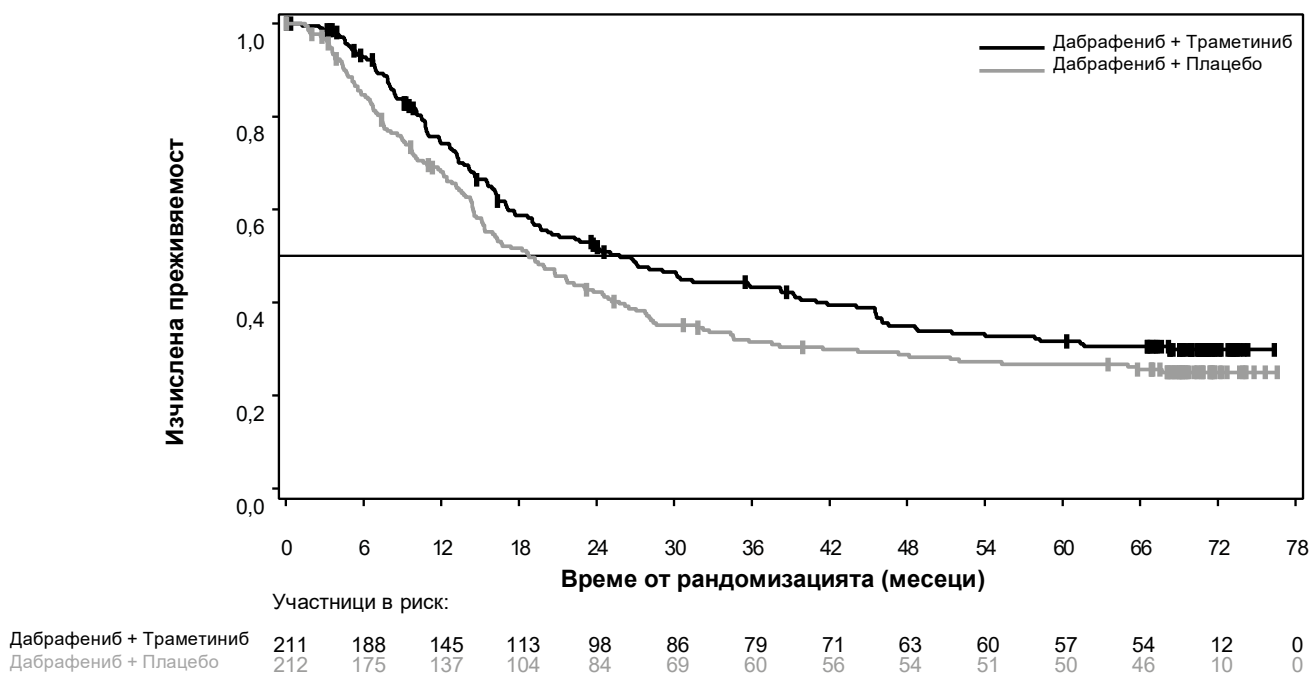
Медианата на OS и изчислената 1-годишна, 2-годишна, 3-годишна, 4-годишна и 5-годишна честота на преживяемост са посочени в Таблица 6. От анализът за OS след 5 години, медианата на OS в рамото с комбинирано лечение е приблизително 7 месеца по-дълга спрямо монотерапията с дабрафениб (25,8 месеца спрямо 18,7 месеца), с честота на 5-годишна преживяемост от 32% в рамото с комбинирано лечение, в сравнение с 27% в рамото на монотерапия с дабрафениб (Таблица 6, Фигура 1). Кривата на Kaplan-Meier за OS изглежда се стабилизира в интервала от 3-та до 5-та година (вж. Фигура 1). 5-годишната честота на обща преживяемост е 40% (95% CI: 31,2, 48,4) в рамото с комбинирано лечение в сравнение с 33% (95% CI: 25,0, 41,0) в рамото на монотерапия с дабрафениб за пациенти, които са имали нормално ниво на лактат дехидрогеназа на изходно ниво, и 16% (95% CI: 8,4, 26,0) в рамото с комбинирано лечение в сравнение с 14% (95% CI: 6,8, 23,1) в рамото на монотерапия с дабрафениб за пациентите с повишени нива на лактат дехидрогеназа на изходно ниво.

Таблица 6 Резултати за обща преживяемост от проучване MEK115306 (COMBI-d)

	Анализ за OS (заклучване на данните: 12 януари 2015 г.)		5-годишен анализ за OS (заклучване на данните: 10 декември 2018 г.)	
	Дабрафениб + Траметиниб (n=211)	Дабрафениб + Плацебо (n=212)	Дабрафениб + Траметиниб (n=211)	Дабрафениб + Плацебо (n=212)
Брой пациенти				
Починали (събитие), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Изчисления за OS (месеци)				
Медиана (95% CI)	25,1 (19,2, NR)	18,7 (15,2, 23,7)	25,8 (19,2, 38,2)	18,7 (15,2, 23,1)
Коефициент на риск (95% CI)	0,71 (0,55, 0,92)		0,80 (0,63, 1,01)	
p-стойност	0,011		NA	
Изчисления за обща преживяемост, % (95% CI)	Дабрафениб + Траметиниб (n=211)		Дабрафениб + Плацебо (n=212)	
На 1 година	74 (66,8, 79,0)		68 (60,8, 73,5)	
На 2 години	52 (44,7, 58,6)		42 (35,4, 48,9)	
На 3 години	43 (36,2, 50,1)		31 (25,1, 37,9)	
На 4 години	35 (28,2, 41,8)		29 (22,7, 35,2)	
На 5 години	32 (25,1, 38,3)		27 (20,7, 33,0)	

NR = Недостигната, NA = Неприложимо

Фигура 1 Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост в проучване MEK115306 (ITT популация)



Подобренията за първичната крайна точка PFS са запазени в продължение на 5-годишната времева рамка в рамото с комбинирано лечение в сравнение с монотерапия на дабрафениб. Подобрения са наблюдавани също и за честотата на общ отговор (Overall Response Rate, ORR), и по-голяма продължителност на отговора (duration of response, DoR) се наблюдава в рамото с комбинирано лечение, в сравнение с монотерапията с дабрафениб (Таблица 7).

Таблица 7 Резултати за ефикасност в проучване MEK115306 (COMBI-d)

	Първичен анализ (заклучване на данните: 26 август 2013 г.)		Обновен анализ (заклучване на данните: 12 януари 2015 г.)		5-годишен анализ (заклучване на данните: 10 декември 2018 г.)	
Крайна точка	Дабрафениб + Траметиниб (n=211)	Дабрафениб + Плацебо (n=212)	Дабрафениб + Траметини б (n=211)	Дабрафениб + Плацебо (n=212)	Дабрафениб + Траметини б (n=211)	Дабрафениб + Плацебо (n=212)
PFS^a						
Прогресия на заболяването или смърт, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Медиана на PFS (месеци) (95% CI)	9,3 (7,7, 11,1)	8,8 (5,9, 10,9)	11,0 (8,0, 13,9)	8,8 (5,9, 9,3)	10,2 (8,1, 12,8)	8,8 (5,9, 9,3)
Коефициент на риск (95% CI)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)		0,73 (0,59, 0,91)	
Р стойност	0,035		<0,001 ^e		NA	
ORR^б % (95% CI)	67 (59,9, 73,0)	51 (44,5, 58,4)	69 (61,8, 74,8)	53 (46,3, 60,2)	69 (62,5, 75,4)	54 (46,8, 60,6)
ORR разлика (95% CI)	15 ^г (5,9, 24,5)		15 ^г (6,0, 24,5)		NA	
Р стойност	0,0015		0,0014 ^e		NA	
DoR^в (месеци) медиана (95% CI)	9,2 ^г (7,4, NR)	10,2 ^г (7,5, NR)	12,9 (9,4, 19,5)	10,6 (9,1, 13,8)	12,9 (9,3, 18,4)	10,2 (8,3, 13,8)
а – Преживяемост без прогресия (оценена от изследователя) б – Честота на общ отговор = Пълен отговор + частичен отговор в – Продължителност на отговора г – В момента на докладването повечето (≥59%) от оценените от изследователя отговори са били текущи д – изчислена разлика в ORR въз основа на резултатите от ORR, без закръгляване е – Обновяването на анализа не е предварително планирано, като р-стойността не е коригирана за многократно тестване NR = недостигната NA = неприложимо						

MEK116513 (COMBI-v):

Проучване MEK116513 е рандомизирано, отворено проучване фаза III с две рамена, сравняващо комбинацията дабрафениб и траметиниб с вемурафениб, прилаган като монотерапия, при пациенти с положителен за BRAF V600 мутация неоперабилен или метастазирал меланом. Първичната крайна точка на проучването е OS, с основна вторична крайна точка PFS. Пациентите са стратифицирани в зависимост от нивото на лактат дехидрогеназа (ЛДХ) (> горна граница на нормата (ГГН) спрямо ≤ГГН) и BRAF мутацията (V600E спрямо V600K).

Общо 704 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или комбинирана терапия, или вемурафениб. Повечето пациенти са били от европейската раса (>96%) и мъже (55%), с медиана на възрастта 55 години (24% са били ≥65 години). Повечето пациенти са имали заболяване Стадий IV M1c (общо 61%). Повечето пациенти са имали ЛДХ ≤ГГН (67%), ECOG скор за функционално състояние 0 (70%) и висцерано засягане (78%) на изходно ниво. Общо 54% от пациентите са имали <3 засегнати от заболяването области на изходно ниво. Повечето от пациентите са имали положителен за BRAF V600E мутация меланом (89%). Пациенти с мозъчни метастази не са включени в проучването.

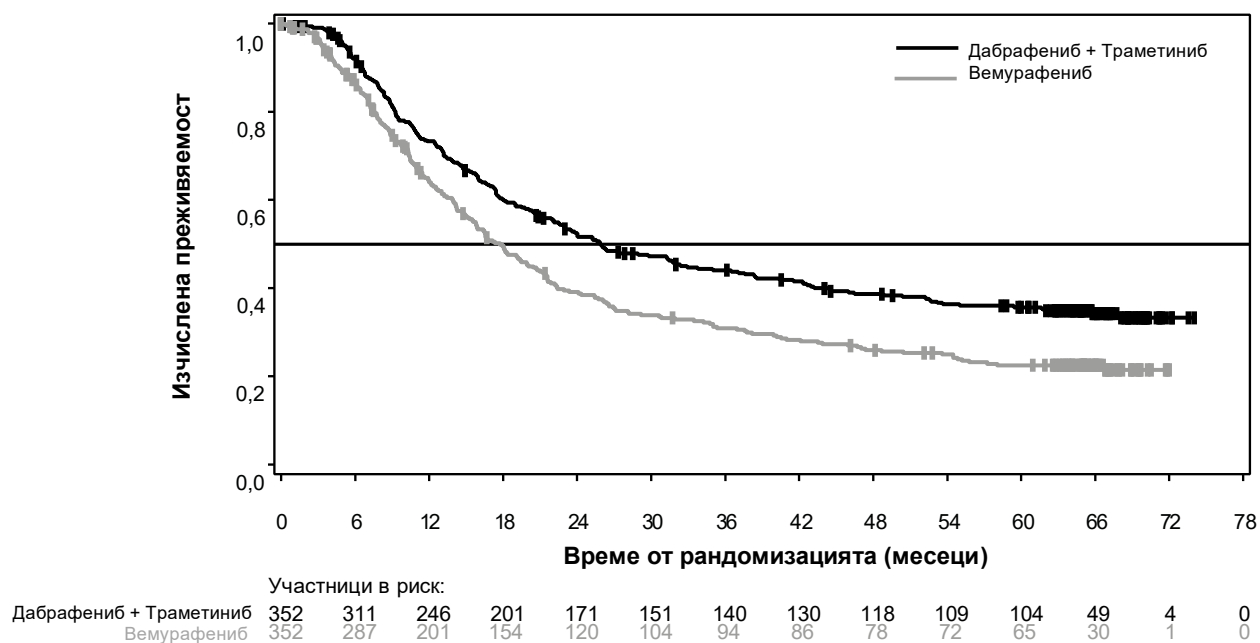
Медианата на OS и изчислената 1-годишна, 2-годишна, 3-годишна, 4-годишна и 5-годишна честота на преживяемост са посочени в Таблица 8. От анализът за OS след 5 години, медианата на OS в рамото с комбинирано лечение е приблизително 8 месеца по-дълга спрямо медианата на OS в рамото на монотерапия с вемурафениб (26,0 месеца спрямо 17,8 месеца), с честота на 5-годишна преживяемост от 36% в рамото с комбинирано лечение, в сравнение с 23% в рамото на монотерапия с вемурафениб (Таблица 8, Фигура 2). Кривата на Kaplan-Meier за OS изглежда се стабилизира в интервала от 3-та до 5-та година (вж. Фигура 2). 5-годишната честота на обща преживяемост е 46% (95% CI: 38,8, 52,0) в рамото с комбинирано лечение, в сравнение с 28% (95% CI: 22,5, 34,6) в рамото на монотерапия с вемурафениб за пациенти, които са имали нормално ниво на лактат дехидрогеназа на изходно ниво, и 16% (95% CI: 9,3, 23,3) в рамото с комбинирано лечение в сравнение с 10% (95% CI: 5,1, 17,4) в рамото на монотерапия с вемурафениб за пациенти с повишени нива на лактат дехидрогеназа на изходно ниво.

Таблица 8 Резултати за обща преживяемост от проучване MEK116513 (COMBI-v)

	Анализ за OS (заклучване на данните: 13 март 2015 г.)		5-годишен анализ за OS (заклучване на данните: 08 октомври 2018 г.)	
	Дабрафениб + Траметиниб (n=352)	Вемурафениб (n=352)	Дабрафениб + Траметиниб (n=352)	Вемурафениб (n=352)
Брой пациенти				
Починали (събитие), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Изчисления за OS (месеци)				
Медиана (95% CI)	25,6 (22,6, NR)	18,0 (15,6, 20,7)	26,0 (22,1, 33,8)	17,8 (15,6, 20,7)
Коригиран коefficient на риск (95% CI)	0,66 (0,53, 0,81)		0,70 (0,58, 0,84)	
p-стойност	<0,001		NA	
Изчисления за обща преживяемост, % (95% CI)	Дабрафениб + Траметиниб (n=352)		Вемурафениб (n=352)	
На 1 година	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
На 2 години	53 (47,1, 57,8)		39 (33,8, 44,5)	
На 3 години	44 (38,8, 49,4)		31 (25,9, 36,2)	
На 4 години	39 (33,4, 44,0)		26 (21,3, 31,0)	
На 5 години	36 (30,5, 40,9)		23 (18,1, 27,4)	

NR = Недостигната, NA = Неприложимо

Фигура 2 Криви на Kaplan-Meier за OS в проучване MEK116513



Подобренията за вторичната крайна точка PFS са запазени в продължение на 5-годишната времева рамка в рамото с комбинирано лечение в сравнение с монотерапия на вемурафениб. Подобрения се наблюдават също и за ORR, и по-голяма DoR се наблюдава в рамото с комбинирано лечение, в сравнение с монотерапията с вемурафениб (Таблица 9).

Таблица 9 Резултати за ефикасността в проучване MEK116513 (COMBI-v)

	Първичен анализ (заклучване на данните: 17 април 2014 г.)		5-годишен анализ (заклучване на данните: 08 октомври 2018 г.)	
Крайна точка	Дабрафениб + Траметиниб (n=352)	Вемурафениб (n=352)	Дабрафениб + Траметиниб (n=352)	Вемурафениб (n=352)
PFS^a				
Прогресия на заболяването или смърт, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Медиана на PFS (месеци) (95% CI)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)	12,1 (9,7, 14,7)	7,3 (6,0, 8,1)
Коефициент на риск (95% CI)	0,56 (0,46, 0,69)		0,62 (0,52, 0,74)	
Р стойност	<0,001		NA	
ORR^б % (95% CI)	64 (59,1, 69,4)	51 (46,1, 56,8)	67 (62,2, 72,2)	53 (47,2, 57,9)
ORR разлика (95% CI)	13 (5,7, 20,2)		NA	
Р стойност	0,0005		NA	
DoR^в (месеци) медиана (95% CI)	13,8 ^г (11,0, NR)	7,5 ^г (7,3, 9,3)	13,8 (11,3, 18,6)	8,5 (7,4, 9,3)
а – Преживяемост без прогресия (оценена от изследователя) б – Честота на общ отговор = Пълен отговор + частичен отговор в – Продължителност на отговора г – В момента на докладването повечето (59% на дабрафениб + траметиниб и 42% на вемурафениб) от оценените от изследователя отговори са били текущи NR = недостигната NA = неприложимо				

Предшестваща терапия с BRAF инхибитор

Има ограничени данни при пациенти, приемащи комбинацията траметиниб с дабрафениб, които са имали прогресия на заболяването при предшестваща терапия с BRAF инхибитор.

Част Б на проучване BRF113220 включва кохорта от 26 пациенти с прогресия на заболяването при лечение с BRAF инхибитор. Комбинацията траметиниб 2 mg веднъж дневно и дабрафениб 150 mg два пъти дневно показва ограничена клинична активност при пациенти с прогресия на заболяването при лечение с BRAF инхибитор (вж. точка 4.4). Оценената от изследователя потвърдена честота на отговор е била 15% (95% CI: 4,4, 34,9), а медианата на PFS е била 3,6 месеца (95% CI: 1,9, 5,2). Подобни резултати са наблюдавани при 45-те пациента, преминали от дабрафениб монотерапия към комбинацията траметиниб 2 mg веднъж дневно и дабрафениб 150 mg два пъти дневно в част В на проучването. При тези пациенти е наблюдавана 13% (95% CI: 5,0, 27,0) потвърдена честота на отговор с медиана на PFS 3,6 месеца (95% CI: 2, 4).

Пациенти с мозъчни метастази

Ефикасността и безопасността на траметиниб в комбинация с дабрафениб при пациенти с меланом, положителен за BRAF мутация, които имат метастази в мозъка, са проучени в нерандомизирано, открито, многоцентрово проучване фаза II (проучване COMBI-MB). Общо 125 пациенти са включени в четири кохорти:

- Кохорта А: пациенти с меланом с BRAF V600E мутация, с асимптоматични мозъчни метастази без предшестващо локално лечение за метастазите в мозъка и ECOG функционален статус 0 или 1.

- Кохорта Б: пациенти с меланом с BRAF V600E мутация, с асимптоматични мозъчни метастази с предшестващо локално лечение за метастазите в мозъка и ECOG функционален статус 0 или 1.
- Кохорта В: пациенти с меланом с BRAF V600D/K/R мутация, с асимптоматични мозъчни метастази със или без предшестващо локално лечение за метастазите в мозъка и ECOG функционален статус 0 или 1.
- Кохорта Г: пациенти с меланом с BRAF V600D/E/K/R мутация със симптоматични мозъчни метастази със или без предшестващо локално лечение за метастазите в мозъка и ECOG функционален статус 0 или 1 или 2.

Първичната крайна точка на проучването е интракраниалният отговор в кохорта А, дефиниран като процент пациенти с потвърден интракраниален отговор, оценен от изследователя като са използвани модифицираните „Критерии за оценка на отговора при солидни тумори“ (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST) версия 1.1. Оценяването на интракраниалния отговор от изследователя в кохорти Б, В и Г са вторични крайни точки на проучването. Поради малкия размер на извадката, представен чрез широк 95% CI, резултатите в кохорти Б, В и Г трябва да се интерпретират с внимание. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 10.

Таблица 10 Данни за ефикасност според оценката на изследователя от проучване COMBI-MB

Крайни точки/ оценка	Цялата лекувана пациентска популация			
	Кохорта А N=76	Кохорта Б N=16	Кохорта В N=16	Кохорта Г N=17
Степен на интракраниален отговор, % (95 % CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Продължителност на интракраниалния отговор, медиана, месеци (95% CI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Честота на общ отговор, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Преживяемост без прогресия, медиана, месеци (95% CI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Обща преживяемост, медиана, месеци (95% CI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
CI = Доверителен интервал NR = Недостигната				

- Монотерапия с траметиниб

Пациенти без предшестваща терапия

Ефикасността и безопасността на траметиниб при пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF мутация (V600E и V600K) са оценени в рандомизирано, открито проучване фаза III (MEK114267 [METRIC]). Изисквано е определянето на статуса на пациентите за BRAF V600 мутация.

Пациенти (N=322), които не са били на предшестващо лечение или може да са получили един химиотерапевтичен курс при налични метастази [Intent to Treat (ITT) популация] са рандомизирани 2:1 да получават траметиниб 2 mg веднъж дневно или химиотерапия (дакарбазин 1 000 mg/m² на всеки 3 седмици или паклитаксел 175 mg/m² на всеки 3 седмици). Лечението при всички пациенти е продължило до прогресия на заболяването, смърт или отказване от проучването.

Първичната крайна точка на това проучване е била да се оцени ефикасността на траметиниб в сравнение с химиотерапия по отношение на PFS при пациенти с авансирал/метастазирал меланом, положителен за BRAF V600E/K мутация, без предшестваща анамнеза за мозъчни метастази (N=273), което се приема за основна популация за ефикасност. Вторичните крайни точки са били PFS в ИТТ популацията и OS, ORR и DoR в основната популация за ефикасност и ИТТ популацията. На пациентите в рамото на химиотерапия е било позволено да преминават в рамото на траметиниб след независимо потвърждение за прогресия. От пациентите с потвърдена прогресия на заболяването в рамото на химиотерапия общо 51 (47%) са преминали в рамото на траметиниб.

Исходните характеристики са балансирани между групите на лечение в основната популация за ефикасност и в ИТТ популацията. В ИТТ популацията 54% от пациентите са били от мъжки пол и всички са били от европеидната раса. Медианата на възрастта е била 54 години (22% са били ≥ 65 години); всички пациенти са имали ECOG скор за функционално състояние 0 или 1; и 3% са имали анамнеза за мозъчни метастази. Повечето пациенти (87%) в ИТТ популацията са имали BRAF V600E мутация, а 12% от пациентите са имали BRAF V600K мутация. Повечето пациенти (66%) не са били на предшестваща химиотерапия за авансирало или метастазирало заболяване.

Резултатите за ефикасност в основната популация за ефикасност съответстват на тези за ИТТ популацията, поради което в Таблица 11 са представени само резултатите за ефикасност за ИТТ популацията. Кривите на Kaplan-Meier за OS по оценка на изследователя (*post hoc* анализ 20 май 2013 г.) са представени на фигура 3.

Таблица 11 Резултати за ефикасност по оценка на изследователя (ИТТ популация)

Крайна точка	Траметиниб (N=214)	Химиотерапия ^a (N=108)
Преживяемост без прогресия		
Медиана PFS (месеци) (95% CI)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Коефициент на риск (95% CI) Р стойност	0,45 (0,33; 0,63) <0,0001	
Честота на общ отговор (%)	22	8
ИТТ = Intent to Treat; PFS = преживяемост без прогресия; CI = доверителен интервал. ^a Рамото на химиотерапия включва пациенти на дакарбазин (DTIC) 1 000 mg/m ² на всеки 3 седмици или паклитаксел 175 mg/m ² на всеки 3 седмици.		

Резултатът за PFS е бил сходен в подгрупата на пациенти с меланом, положителен за V600K мутация (HR = 0,50; [95% CI: 0,18; 1,35], p=0,0788).

Направен е допълнителен анализ на OS въз основа на събраните данни до 20 май 2013 г. (вж. Таблица 12).

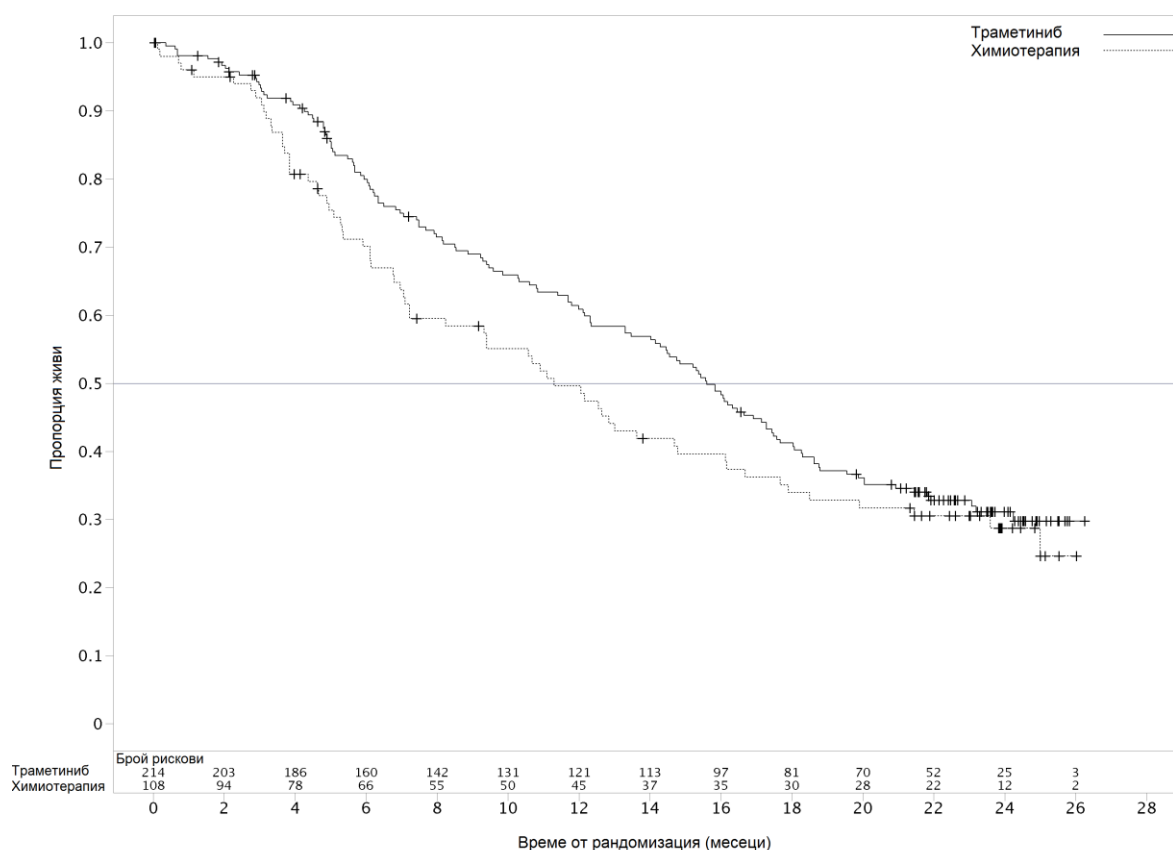
Към октомври 2011 г. 47% от пациентите са преминали в другото рамо, докато към май 2013 г. 65% от пациентите са преминали в другото рамо.

Таблица 12 Данни за преживяемост от основния и *post hoc* анализа

Дата на заключване на базата данни	Лечение	Брой смъртни случаи (%)	Медиана на месеци OS (95% CI)	Коефициент на риск (95% CI)	Процент преживяемост на 12 месеца (95% CI)
26 октомври 2011 г.	Химиотерапия (n=108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32; 0,92)	NR
	Траметиниб (n=214)	35 (16)	NR		NR
20 май 2013 г.	Химиотерапия (n=108)	67 (62)	11,3 (7,2; 14,8)	0,78 (0,57; 1,06)	50 (39, 59)
	Траметиниб (n=214)	137 (64)	15,6 (14,0; 17,4)		61 (54, 67)

NR=недостигната

Фигура 3 Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (OS – *ad hoc* анализ 20 май 2013 г.)



Предшестващо лечение с BRAF инхибитор

В едно проучване фаза II с едно рамо, предназначено да оцени степента на обективен отговор, безопасността и фармакокинетиката след прием на траметиниб 2 mg веднъж дневно при пациенти с метастазирал меланом, положителен за BRAF V600E, V600K или V600D мутация (MEK1 I3583), са включени две отделни кохорти: Кохорта А: пациенти с предшестващо лечение с BRAF инхибитор и с друга предшестваща терапия или без друга предшестваща терапия; Кохорта В: пациенти с най-малко 1 предшестваща химиотерапия или имунотерапия, но без предшестващо лечение с BRAF инхибитор.

В Кохорта А на това проучване траметиниб не е показал клинична активност при пациенти, чието заболяване е прогресирало по време на предшестваща терапия с BRAF инхибитор.

BRF115532 (COMBI-AD)

Ефикасността и безопасността на траметиниб в комбинация с дабрафениб са изследвани в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване фаза III при пациенти с кожен меланом Стадий III (Стадий IIIA [метастаза в лимфен възел >1 mm], IIIB или IIIC) с BRAF V600 E/K мутация, след пълна резекция.

Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават или комбинирана терапия (дабрафениб 150 mg два пъти дневно и траметиниб 2 mg веднъж дневно), или два вида плацебо в продължение на 12 месеца. Включването в проучването изисква пълна резекция на меланом с пълна лимфаденектомия в рамките на 12 седмици преди рандомизацията. Не е позволена никаква предшестваща системна противоракова терапия, включително лъчетерапия. Пациентите с анамнеза за предшестващо злокачествено заболяване са подходящи за включване, ако заболяването отсъства в продължение на поне 5 години. Пациентите със злокачествени заболявания с потвърдени активиращи RAS мутации не са подходящи за включване. Пациентите са стратифицирани според BRAF мутационния статус (V600E спрямо V600K) и стадия на заболяването преди операцията като е използвано 7^{-мото} издание на Системата за стадиране на меланом на Американския обединен комитет по изучаване на рака (American Joint Committee on Cancer - AJCC) (субстадиране на Стадий III, показващо различна степен на ангажиране на лимфни възли, първична големина на тумора и наличие на разязвяване). Първичната крайна точка е оценената от изследователя преживяемост без рецидив (relapse-free survival, RFS), дефинирана като времето от рандомизацията до възникването на рецидив на заболяването или смърт поради някаква причина. Рентгенологична оценка на тумора е провеждана на всеки 3 месеца през първите две години и на всеки 6 месеца след това, докато не се установи за първи път рецидив. Вторичните крайни точки включват обща преживяемост (OS; основна вторична крайна точка), липса на рецидив (freedom from relapse, FFR) и преживяемост без далечни метастази (distant metastasis-free survival, DMFS).

Общо 870 пациенти са рандомизирани в рамената на комбинирана терапия (n=438) и плацебо (n=432). Повечето пациенти са от европейската раса (99%) и от мъжки пол (55%), с медиана на възрастта 51 години (18% са ≥65 години). Проучването включва пациенти с всички подстадии на Стадий III заболяването преди резекцията; 18% от пациентите имат ангажиране на лимфен възел, което може да се установи само микроскопски и нямат разязвяване на първичния тумор. Мнозинството от пациентите имат BRAF V600E мутация (91%).

Медианата на продължителността на проследяването към момента на първичния анализ е 2,83 години в рамото на комбинацията дабрафениб и траметиниб и 2,75 години в рамото на плацебо.

Резултатите от първичния анализ на RFS са представени в Таблица 13. Проучването показва статистически значима разлика по отношение на първичната крайна точка на RFS, оценена от изследователя, между терапевтичните рамена, с медиана на RFS 16,6 месеца в рамото на плацебо и все още недостигната в рамото на комбинираната терапия (HR: 0,47; 95% доверителен интервал: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Наблюдаваната полза по отношение на RFS се демонстрира консистентно във всички подгрупи пациенти в зависимост от възрастта, пола и расата. Резултатите също така са консистентни при всички стратифициращи фактори за стадия на заболяването и вида на BRAF V600 мутацията.

Таблица 13 Резултати за оценената от изследователя RFS в проучване BRF115532 (първичен анализ COMBI-AD)

Показател на RFS	Дабрафениб + Траметиниб N=438	Плацебо N=432
Брой събития, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Рецидив	163 (37%)	247 (57%)
Рецидив с далечна метастаза	103 (24%)	133 (31%)
Смърт	3 (<1%)	1 (<1%)
Медиана (месеци) (95% CI)	NE (44,5; NE)	16,6 (12,7; 22,1)
Коефициент на риск ^[1] (95% CI)		0,47 (0,39; 0,58)
p-стойност ^[2]		$1,53 \times 10^{-14}$
1-годишна честота (95% CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-годишна честота (95% CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-годишна честота (95% CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

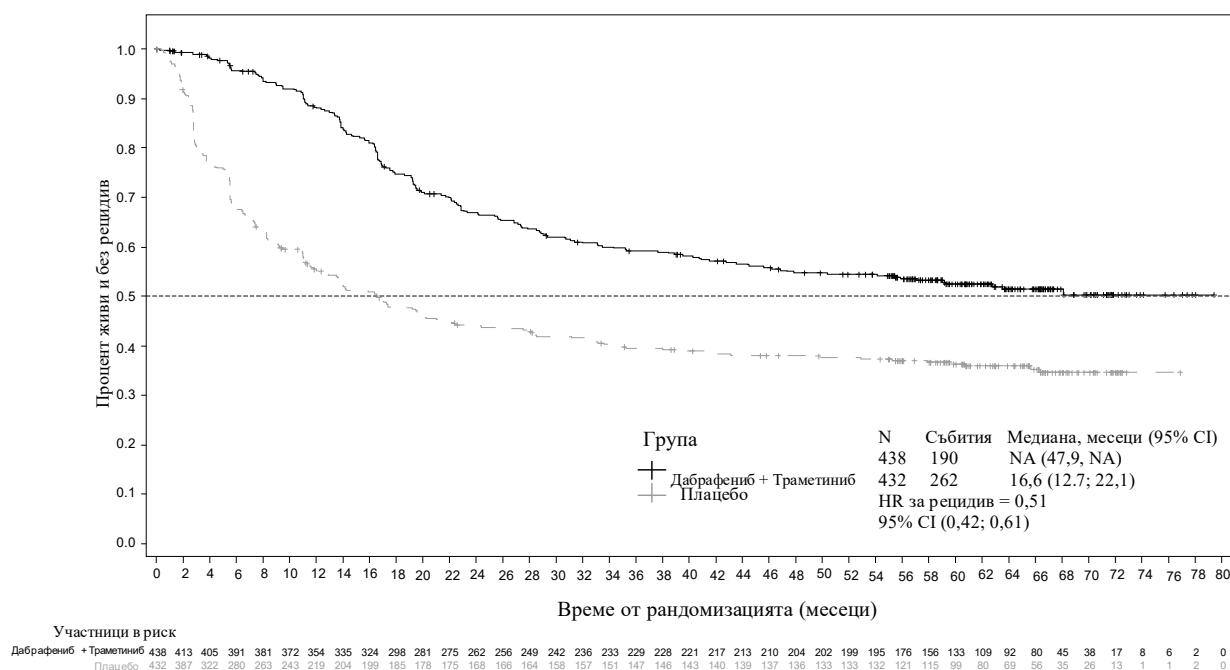
^[1] Коефициентът на риск е получен от стратифициран модел на Pike.

^[2] Р-стойността е получена от двустранен стратифициран log-rank тест (стратифициращите фактори са стадий на заболяването – IIIA спрямо IIIB спрямо IIIC – и вида на BRAF V600 мутацията – V600E спрямо V600K)

NE = не може да се изчисли

Въз основа на актуализиране на данните с допълнителни 29 месеца проследяване в сравнение с първичния анализ (минимално проследяване 59 месеца), ползите по отношение на RFS се запазват с изчислен HR 0,51 (95% CI: 0,42; 0,61) (Фигура 4). 5-годишната честота на RFS е 52% (95% CI: 48; 58) в рамото с комбинирана терапия, в сравнение с 36% (95% CI: 32; 41) в рамото на плацебо.

Фигура 4 Криви на Kaplan-Meier за RFS за проучване BRF115532 (ITT популация, актуализирани резултати)



Към момента на окончателния анализ на OS, медианата на продължителността на проследяване е 8,3 години в рамото на комбинираната терапия и 6,9 години в рамото на плацебо. Наблюдаваната разлика в OS не е статистически значима (HR: 0,80; 95% CI: 0,62, 1,01) със 125 събития (29%) в рамото на комбинираната терапия и 136 събития (31%) в рамото на плацебо. Изчислената 5-годишна честота на OS е 79% в рамото на комбинираната терапия и 70% в рамото на плацебо, а изчислената 10-годишна честота на OS е 66% в рамото на комбинираната терапия и 63% в рамото на плацебо.

Недребноклетъчен белодробен карцином

Проучване BRF113928

Ефикасността и безопасността на траметиниб в комбинация с дабрафениб са проучени в многоцентрово, нерандомизирано и открито проучване фаза II с три кохорти, в което са включени пациенти със Стадий IV на НДКБК с BRAF V600E мутация. Първична крайна точка е била ORR, като са използвани RECIST 1.1, оценени от изследователя. Вторичните крайни точки са включвали DoR, PFS, OS, безопасност и популационна фармакокинетика. ORR, DoR и PFS са били оценени също така от Независим комитет за оценка (Independent Review Committee, IRC) като анализ за чувствителност.

Кохортите са включени последователно:

- Кохорта А: Монотерапия (дабрафениб 150 mg два пъти дневно), включени са 84 пациенти. 78 пациенти са имали предшестващо системно лечение на тяхното метастазирало заболяване.
- Кохорта Б: Комбинирана терапия (дабрафениб 150 mg два пъти дневно и траметиниб 2 mg веднъж дневно), включени са 59 пациенти. 57 пациенти са имали 1-3 линии предшестващо системно лечение на тяхното метастазирало заболяване. 2 пациенти не са имали предшестващо системно лечение и са включени в анализа на пациентите от Кохорта В.
- Кохорта В: Комбинирана терапия (дабрафениб 150 mg два пъти дневно и траметиниб 2 mg веднъж дневно), включени са 34 пациенти. Всички пациенти са получавали проучвания лекарствен продукт като първа линия терапия за метастазирало заболяване.

От общо 93 пациенти, включени в кохорти Б и В на комбинирана терапия, повечето са били от европеидната раса (>90%), отношението жени спрямо мъже е било подобно (54% спрямо 46%), с медиана на възрастта 64 години при пациентите, провеждащи втора или следваща линия терапия, и 68 години при пациентите, провеждащи първа линия терапия. Повечето пациенти (94%), включени в кохортите, лекувани с комбинирана терапия, са имали ECOG скор за функционално състояние 0 или 1. 26 (28%) са били непущачи. Мнозинството от пациентите са имали хистология на несквамозен карцином. В популацията с предшестващо лечение, 38 пациенти (67%) са имали една линия предшестващо системно лечение за метастазирало заболяване.

По време на първичния анализ, първичната крайна точка на оценена от изследователя ORR, в популацията, провеждаща първа линия терапия е била 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%), а в популацията с предшестващо лечение – 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%). Постига се статистическа значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза, че ORR на дабрафениб в комбинация с траметиниб в популацията с НДКБК е по-малка или равна на 30%. Резултатите за ORR, оценена от IRC, са в съответствие с оценката на изследователя. Окончателният анализ за ефикасност, извършен 5 години след първата доза на последния участник, е представен в Таблица 14.

Таблица 14 Обобщение на резултатите за ефикасност в кохортите на комбинирана терапия според изследователя и независим рентгенологичен преглед

Крайна точка	Анализ	Комбинация 1 ^{-ва} линия N=36 ¹	Комбинация 2 ^{-ва} линия плюс N=57 ¹
Потвърден общ отговор n (%) (95% CI)	От изследователя От IRC	23 (63,9%) (46,2, 79,2) 23 (63,9%) (46,2, 79,2)	39 (68,4%) (54,8, 80,1) 36 (63,2%) (49,3, 75,6)
Медиана на DoR месеци (95% CI)	От изследователя От IRC	10,2 (8,3, 15,2) 15,2 (7,8, 23,5)	9,8 (6,9, 18,3) 12,6 (5,8, 26,2)
Медиана на PFS месеци (95% CI)	От изследователя От IRC	10,8 (7,0, 14,5) 14,6 (7,0, 22,1)	10,2 (6,9, 16,7) 8,6 (5,2, 16,8)
Медиана на OS месеци (95% CI)	-	17,3 (12,3, 40,2)	18,2 (14,3, 28,6)
¹ заключване на данните: 7 януари 2021 г.			

Други проучвания – анализ на лечението на пирексия

Проучване CPDR001F2301 (COMBI-i) и проучване CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Пирексия се наблюдава при пациенти, лекувани с дабрафениб и траметиниб като комбинирано лечение. В първоначалните проучвания за разрешаване за употреба, по отношение на комбинираното лечение в условията на неоперабилен или метастазирал меланом (COMBI-d и COMBI-v; общо N=559), както и в условията на адювантна терапия на меланом (COMBI-AD, N=435), се препоръчва спиране употребата само на дабрафениб в случай на пирексия (температура $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). В две последващи проучвания при неоперабилен или метастазирал меланом (COMBI-i контролно рамо, N=264), както и в условията на адювантна терапия на меланом (COMBI-Aplus, N=552), се препоръчва прекратяване употребата и на двата лекарствени продукта, когато температурата на пациента е $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus) или при първия симптом на пирексия (COMBI-i; COMBI-Aplus при повторно възникваща пирексия). В COMBI-i и COMBI-Aplus има по-ниска честота на пирексия степен 3/4, усложнена пирексия, хоспитализация поради сериозни нежелани събития от особен интерес (adverse events of special interest, AESIs), свързани с пирексия, времето, прекарано в пирексия като AESIs, и окончателно спиране и на двата лекарствени продукта поради пирексия като AESIs (като последното е само за условията на адювантна терапия) спрямо COMBI-d, COMBI-v и COMBI-AD. Проучването COMBI-Aplus достига своята първична крайна точка със съставна честота 8,0% (95% CI: 5,9; 10,6) за пирексия степен 3/4, хоспитализация поради пирексия или окончателно спиране поради пирексия спрямо 20,0% (95% CI: 16,3; 24,1) при историческите контроли (COMBI-AD).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с траметиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при меланом и злокачествени неоплазми (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Траметиниб се абсорбира перорално с медиана на времето за постигане на пикови концентрации 1,5 часа след прием на дозата. Средната абсолютна бионаличност на единична доза от 2 mg таблетка е 72% в сравнение с интравенозно приложена (i.v.) микродоза.

Повишаването на експозицията ($C_{\max}$ и AUC) е пропорционално на дозата след многократен прием. След приложение на 2 mg веднъж дневно, геометричната средна стойност в стационарно състояние на $C_{\max}$, $AUC_{(0-\tau)}$ и концентрацията преди следващата доза са съответно 22,2 ng/ml, 370 ng*hr/ml и 12,1 ng/ml с ниско съотношение най-висока:най-ниска концентрация (1,8). Интериндивидуалната вариабилност в стационарно състояние е ниска (<28%).

При многократно ежедневно прилагане траметиниб кумулира със среден индекс на кумулиране 6,0 при доза 2 mg веднъж дневно. Стационарно състояние се достига до ден 15.

Прилагането на единична доза траметиниб с храна с високо съдържание на мазнини и калории води до понижаване съответно със 70% и 10% на $C_{\max}$ и AUC в сравнение с прием на гладно (вж. точки 4.2 и 4.5).

Разпределение

Свързването на траметиниб с човешките плазмени протеини е 97,4%. Обемът на разпределение на траметиниб, определен след интравенозно приложение на микродоза от 5 µg, е приблизително 1 200 l.

Биотрансформация

In vitro и *in vivo* проучвания са показали, че траметиниб се метаболизира главно само чрез деацетилиране или в комбинация с моноокисление. Деацетилираните метаболити се метаболизират по-нататък чрез глюкурониране. CYP3A4 окислението се счита за второстепенен път на метаболизиране. Деацетилирането се медира от карбоксилестеразите 1b, 1c и 2, с възможното участие и на други хидролитични ензими.

След единични и многократни дози траметиниб, главният циркулиращ компонент в плазмата е изходното съединение траметиниб.

Елиминиране

Средният терминален полуживот е 127 часа (5,3 дни) след прилагане на единична доза. Плазменият клирънс на траметиниб след i.v. приложение е 3,21 l/час.

Възстановяването на общата доза е ниско след 10-дневен период на събиране (<50%) след прилагане на единична перорална доза радиоизотопно маркиран траметиниб като разтвор, поради дългия елиминационен полуживот. Свързан с лекарството материал се екскретира предимно във фецеса (>80% от възстановената радиоактивност) и в минимална степен в урината (≤19%). По-малко от 0,1% от екскретираната доза е възстановена като изходното съединение в урината.

Специални популации пациенти

Чернодробно увреждане

Популационни фармакокинетични анализи и данни от едно клинично фармакологично проучване при пациенти с нормална чернодробна функция или с леко, умерено или значително повишени стойности на билирубин и/или ACAT (според класификацията на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI) показват, че чернодробната функция не повлиява значимо пероралния клирънс на траметиниб.

Бъбречно увреждане

Малко вероятно е бъбречното увреждане да има клинично значим ефект върху фармакокинетиката на траметиниб, като се има предвид ниската степен на бъбречна екскреция на траметиниб. Фармакокинетиката на траметиниб е характеризирана при 223 пациенти, включени в клинични изпитвания с траметиниб, които са имали лека степен на бъбречно увреждане и 35 пациенти с умерено тежка степен на бъбречно увреждане, като е използван популационен фармакокинетичен анализ. Леката степен и умерено тежката степен на бъбречно увреждане не са имали ефект върху експозицията на траметиниб (<6% за всяка група). Няма налични данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ (диапазон: от 19 до 92 години), възрастта не е имала значим клиничен ефект върху фармакокинетиката на траметиниб. Данните за безопасност при пациенти на възраст ≥ 75 години са ограничени (вж. точка 4.8).

Раса

Няма достатъчно данни, за да се оцени потенциалния ефект на расата върху фармакокинетиката на траметиниб, тъй като клиничният опит е ограничен до пациенти от европейската раса.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните експозиции на траметиниб при доза, коригирана спрямо теглото, при пациенти в юношеска възраст са в диапазона на тези, наблюдавани при възрастни.

Телесно тегло и пол

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ е установено, че полът и теглото повлияват пероралния клирънс на траметиниб. Въпреки че се предполага, че по-дребните жени ще имат по-висока експозиция в сравнение с по-тежките мъже, е малко вероятно тези разлики да имат клинична значимост и не се налага коригиране на дозата.

Взаимодействия с лекарствени продукти

Ефекти на траметиниб върху лекарствометаболизиращи ензими и върху транспортери: *In vitro* и *in vivo* данни предполагат, че е малко вероятно траметиниб да повлияе фармакокинетиката на други лекарствени продукти. Според *in vitro* проучвания, траметиниб не е инхибитор на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 и CYP3A4. Установено е, че траметиниб е инхибитор *in vitro* на CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, индуктор на CYP3A4 и инхибитор на транспортерите OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp и BCRP. Въпреки това, поради ниската доза и ниска клинична системна експозиция на траметиниб, в сравнение със силата при *in vitro* инхибиране или индукция, се приема, че траметиниб не е *in vivo* инхибитор или индуктор на тези ензими или транспортери, въпреки че може да се наблюдава преходно инхибиране на субстратите на BCRP в червата (вж. точка 4.5).

Ефекти на други лекарствени продукти върху траметиниб: *In vivo* и *in vitro* данни показват, че е малко вероятно фармакокинетиката на траметиниб да се повлияе от други лекарствени продукти. Траметиниб не е субстрат на CYP ензимите или на транспортерите BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 и MATE1. Траметиниб е *in vitro* субстрат на BSEP и на ефлуксния транспортер P-gp. Въпреки че е малко вероятно експозицията на траметиниб да бъде повлияна от инхибирането на BSEP, не може да се изключи повишаване на нивата на траметиниб при прилагане на силни инхибитори на чернодробния P-gp (вж. точка 4.5).

Ефекти на траметиниб върху други лекарствени продукти: ефектът на траметиниб при многократно прилагане върху фармакокинетиката в стационарното състояние на комбинирания перорални контрацептиви норетиндрон и етинилестрадиол е оценен в клинично проучване, включващо 19 пациентки със солидни тумори. Експозицията на норетиндрон е увеличена с 20%, а експозицията на етинилестрадиол е сходна при едновременно приложение с траметиниб. Въз основа на тези резултати, не се очаква загуба на ефикасност на хормоналните контрацептиви при едновременно приложение с траметиниб като монотерапия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за канцерогенност не са провеждани с траметиниб. Траметиниб не е бил генотоксичен в проучвания, оценяващи обратни мутации при бактерии, хромозомни аберации в клетки на бозайници и микроядра в костен мозък на плъхове.

Траметиниб може да увреди фертилитета при жени, тъй като при проучвания с многократно прилагане при женски плъхове са наблюдавани повишения на кистозни фоликули и понижаване на броя на жълтите тела при експозиции, по-ниски от клиничната експозиция при хора въз основа на AUC.

Освен това при ювенилни плъхове, при които се прилага траметиниб, се наблюдава намалено тегло на яйчниците, леко забавяне на появата на белезите на полова зрялост при женските индивиди (вагинален отвор и повишена честота на проминиращи зърна на млечните жлези) и лека хипертрофия на повърхностния епител на матката. Всички тези ефекти са обратими при спиране на лечението и са свързани с фармакологичното действие. При проучвания за токсичност при плъхове и кучета с продължителност до 13 седмици обаче не са наблюдавани ефекти от лечението върху мъжките репродуктивни тъкани.

В проучвания за токсичност за ембриофеталното развитие при плъхове и зайци траметиниб е индуцирал токсичност при майката и токсичност за развитието. При плъхове са наблюдавани понижаване на феталното тегло и повишаване на постимплантационната загуба при експозиции под или малко над клиничните експозиции при хора въз основа на AUC. В проучване за токсичност за ембриофеталното развитие при зайци са наблюдавани понижено фетално телесно тегло, повишаване на абортите, повишена честота на непълна осификация и скелетни малформации при субклинични експозиции при хора въз основа на AUC.

В проучвания с многократно прилагане, ефекти след експозиция на траметиниб са наблюдавани главно от страна на кожата, стомашно-чревния тракт, хематологичната система, костите и черния дроб. Повечето от находките са обратими след възстановяване до състояние на пълно очистване от лекарството. При плъхове са наблюдавани хепатоцелуларна некроза и повишаване на трансминазите след 8 седмици при $\geq 0,062$ mg/kg/ден (приблизително 0,8 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC).

При мишки са наблюдавани по-ниски сърдечна честота, тегло на сърцето и функция на лявата камера без сърдечни хистологични промени след 3 седмици на траметиниб $\geq 0,25$ mg/kg/ден (приблизително 3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC) до 3 седмици. При възрастни плъхове минерализирането на множество органи е свързано с повишен серумен фосфор и е тясно свързано с некроза на сърцето, черния дроб и бъбреците и кръвоизлив в белите дробове при експозиции, сравними с клиничната експозиция при хора. При плъхове са наблюдавани хипертрофия на растежната плочка и повишен костен метаболизъм, но не се очаква хипертрофията на растежната плочка да е клинично значима за възрастни хора. При плъхове и кучета, на които е прилаган траметиниб при дози, осигуряващи нивата на клинична експозиция при хора или под нея, са наблюдавани некроза на костния мозък, лимфоидна атрофия на тимуса и GALT и лимфоидна некроза на лимфните възли, слезката и тимуса, които имат потенциал да увредят имунната функция. При ювенилни плъхове се наблюдава повишаване на теглото на сърцето без хистопатологични промени при прилагане на доза 0,35 mg/kg/ден (превишаваща приблизително два пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC).

Траметиниб е показал фототоксичност при *in vitro* тест върху миши фибробласти 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) при концентрации, значително по-високи от клиничната експозиция при хора (IC_{50} при 2,92 $\mu\text{g/ml}$, ≥ 130 пъти над клиничната експозиция при хора въз основа на C_{max}), което показва, че има малък риск за фототоксичност при пациенти, приемащи траметиниб.

Комбинация с дабрафениб

В проучване при кучета, при които траметиниб и дабрафениб са прилагани в комбинация в продължение на 4 седмици, признаците на гастроинтестинална токсичност и понижен брой на лимфните клетки в тимуса се наблюдават при по-ниска експозиция, отколкото при самостоятелно прилагане на траметиниб при кучета. Иначе се наблюдава подобна токсичност, както при сравними проучвания при монотерапия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Mekinist 0,5 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Манитол (E421)
Микрокристална целулоза (E460)
Хипромелоза (E464)
Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат (E470b)
Натриев лаурилсулфат
Колоиден силициев диоксид (E551)

Филмово покритие на таблетката

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Полиетиленгликол
Жълт железен оксид (E172)

Mekinist 2 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Манитол (E421)
Микрокристална целулоза (E460)
Хипромелоза (E464)
Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат (E470b)
Натриев лаурилсулфат
Колоиден силициев диоксид (E551)

Филмово покритие на таблетката

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Полиетиленгликол
Полисорбат 80 (E433)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Неотворена бутилка

3 години

Отворена бутилка

Да се съхранява при не повече от 30°C и да се използва до 30 дни след отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Съхранявайте бутилката плътно затворена.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца полипропиленова капачка. Бутилката съдържа сушител.

Видове опаковки: една бутилка съдържа 7 или 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mekinist 0,5 mg филмирани таблетки

EU/1/14/931/001

EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg филмирани таблетки

EU/1/14/931/005

EU/1/14/931/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 30 юни 2014 г.

Дата на последно подновяване: 14 февруари 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526, Ljubljana
Словения

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Словения

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мекинист 0,5 mg филмирани таблетки
траметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа траметиниб диметилсулфоксид, еквивалентен на 0,5 mg траметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

7 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Съдържа сушител. Не го изваждайте и не го поглъщайте.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/931/001	7 филмирани таблетки
EU/1/14/931/002	30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

mekinist 0,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мекинист 0,5 mg таблетки
траметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа траметиниб диметилсулфоксид, еквивалентен на 0,5 mg траметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

7 таблетки
30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Дръжте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/931/001 7 филмирани таблетки
EU/1/14/931/002 30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мекинист 2 mg филмирани таблетки
траметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа траметиниб диметилсулфоксид, еквивалентен на 2 mg траметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

7 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Съдържа сушител. Не го изваждайте и не го поглъщайте.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/931/005	7 филмирани таблетки
EU/1/14/931/006	30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

mekinist 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Мекинист 2 mg таблетки
траметиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа траметиниб диметилсулфоксид, еквивалентен на 2 mg траметиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

7 таблетки
30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната бутилка. Дръжте бутилката плътно затворена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/931/005	7 филмирани таблетки
EU/1/14/931/006	30 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Mekinist 0,5 mg филмирани таблетки Mekinist 2 mg филмирани таблетки траметиниб (trametinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Mekinist и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mekinist
3. Как да приемате Mekinist
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Mekinist
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Mekinist и за какво се използва

Mekinist е лекарство, което съдържа активното вещество траметиниб. То се използва или самостоятелно, или в комбинация с друго лекарство, съдържащо дабрафениб, за лечение на вид кожен рак, наречен меланом, който се е разпространил в други части на тялото или не може да се отстрани оперативно.

Mekinist в комбинация с дабрафениб се използва също за предпазване от повторна поява на меланом, след като той е бил отстранен оперативно.

Mekinist в комбинация с дабрафениб се използва също така за лечение на вид рак на белия дроб, наречен недребноклътъчен белодробен карцином (НДКБК).

Двата вида рак имат специфична промяна (мутация) в ген, наречен BRAF, във V600 позицията. Тази мутация в гена може да е довела до развитието на рака. Вашето лекарство атакува белтъци, произвеждани от този мутантен ген, и забавя или спира развитието на рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Mekinist

Mekinist трябва да се използва само за лечение на меланом и НДКБК с BRAF мутация. По тази причина преди започване на лечение Вашият лекар ще Ви направи изследване за тази мутация.

Ако Вашият лекар реши, че ще се лекувате с комбинацията Mekinist и дабрафениб, **прочетете внимателно листовката на дабрафениб, както и тази листовка.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Не приемайте Mekinist

- ако сте алергични към траметиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Говорете с Вашия лекар, ако смятате, че това се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство. Вашият лекар трябва да знае, ако Вие:

- имате някакви **проблеми с черния дроб**. Вашият лекар може да Ви взема кръвни проби, за да проследява чернодробната Ви функция, докато приемате това лекарство;
- имате или някога сте имали **бъбречни проблеми**;
- имате или някога сте имали **проблеми с белите дробове или дишането**;
- имате сърдечни проблеми, като сърдечна недостатъчност (която може да предизвика задух, затруднено дишане в легнало положение, оток на ходилата или краката) или проблеми със сърдечния ритъм. Вашият лекар трябва да проверява Вашата сърдечна функция преди и по време на лечението;
- имате проблеми с очите, включително запушване на вената, през която се оттича кръвта от окото (оклузия на ретиналната вена) или подуване на окото, което може да се дължи на задръжка на течност (хориоретинопатия).

Преди да приемете Mekinist в комбинация с дабрафениб, Вашият лекар трябва да знае, ако:

- **сте имали друг вид рак, различен от меланом или НДКБК**, тъй като е възможно да сте изложени на повишен риск от развитие на некожни злокачествени заболявания, докато приемате Mekinist.

Говорете с Вашия лекар, ако смятате, че някое от посочените по-горе твърдения може да се отнася за Вас.

Състояния, за които трябва да се наблюдавате

Някои хора, които приемат Mekinist, развиват други състояния, които може да са сериозни. Трябва да познавате важните симптоми, за които да се наблюдавате.

Кръвоизлив

Приемът на Mekinist или на комбинацията Mekinist и дабрафениб може да причини сериозен кръвоизлив, включително в мозъка, храносмилателната система (стомаха, ректума, червата), белия дроб и други органи, и да доведе до смърт. Симптомите могат да включват:

- главоболие, замаяност, усещане за слабост;
- отделяне на кръв с изпражненията или отделяне на черни изпражнения;
- отделяне на кръв с урината;
- коремна болка;
- изкашляне / повръщане на кръв.

Трябва да кажете на Вашия лекар, колкото се може по-скоро, ако получите някой от тези симптоми.

Повишена температура

Приемът на Mekinist или на комбинацията Mekinist и дабрафениб може да предизвика повишена температура, въпреки че е по-вероятно да се случи, ако приемате комбинацията (вижте също точка 4). В някои случаи хората с повишена температура могат да получат ниско кръвно налягане, замаяност или други симптоми.

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако вдигнете температура над 38°C или ако почувствате повишаване на температурата, докато приемате това лекарство.

Сърдечно заболяване

Mekinist може да причини сърдечни проблеми или да влоши вече съществуващи сърдечни проблеми (вижте също раздел „Сърдечни проблеми“ в точка 4) при хора, приемащи Mekinist в комбинация с дабрафениб.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате сърдечно заболяване. Вашият лекар ще проведе изследвания, за да провери дали сърцето Ви работи правилно преди и по време на лечението с това лекарство. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако почувствате, че сърцето Ви бие силно, препуска или бие неравномерно, или ако почувствате замаяност, умора, световъртеж, задух, или подуване на краката. При необходимост, Вашият лекар може да реши да прекъсне лечението Ви или да го спре напълно.

Промени по кожата, които може да са признак на нов рак на кожата

Вашият лекар ще прегледа кожата Ви преди да започнете да приемате това лекарство и ще я преглежда редовно по време на лечението. **Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар**, ако забележите някакви промени по Вашата кожа, докато приемате това лекарство или след края на лечението (вижте също точка 4).

Очни проблеми

Вашият лекар трябва да преглежда очите Ви, докато приемате това лекарство.

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите зачервяване и дразнене на очите, замъглено зрение, болка в очите или други зрителни промени, по време на лечението (вижте също точка 4).

Mekinist може да доведе до проблеми с очите, включително слепота. Mekinist не се препоръчва, ако някога сте имали запушване на вената, през която се оттича кръвта от окото (оклузия на ретиналната вена). Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите следните симптоми на проблеми с очите: замъглено зрение, загуба на зрението или други зрителни промени, цветни точки в зрителното поле или ореоли (виждане на замъглени граници около предметите) по време на Вашето лечение. При необходимост, Вашият лекар може да реши да прекъсне лечението Ви или да го спре напълно.

Чернодробни проблеми

Mekinist или комбинацията с дабрафениб може да причини проблеми с черния дроб, които могат да доведат до сериозни състояния, като хепатит или чернодробна недостатъчност, която може да доведе до смърт. Вашият лекар ще Ви проследява периодично. Признаците, че Вашият черен дроб не работи добре могат да включват:

- загуба на апетит;
- гадене;
- повръщане;
- болка в стомаха (корема);
- пожълтяване на кожата или на бялото на очите (жълтеница);
- потъмняване на урината;
- сърбеж на кожата.

Трябва да кажете на Вашия лекар, колкото е възможно по-скоро, ако получите някой от тези симптоми.

Проблеми с белия дроб или дишането

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някакви белодробни проблеми или проблеми с дишането, включително затруднено дишане, често съпроводено със суха кашлица, задух и умора. Вашият лекар може да поиска да изследва белодробната Ви функция, преди да започнете приема на това лекарство.

Мускулна болка

Mekinist може да предизвика разрушаване на мускули (рабдомиолиза). **Трябва да кажете на Вашия лекар**, колкото е възможно по-скоро, ако получите някой от тези симптоми:

- мускулна болка;
- потъмняване на урината поради увреждане на бъбреците.

Ако е необходимо, Вашият лекар може да реши да прекъсне лечението или изцяло да го спре.

➔ **Прочетете информацията в раздел „Възможни сериозни нежелани реакции“ в точка 4 на тази листовка.**

Перфорация на стомаха или червата

Приемът на Mekinist или на комбинацията Mekinist и дабрафениб може да повиши риска от перфорация на стената на червата. Трябва да кажете на Вашия лекар колкото се може по-бързо, ако имате силна коремна болка.

Сериозни кожни реакции

Съобщават се сериозни кожни реакции при пациенти, приемащи Mekinist в комбинация с дабрафениб. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някакви промени по кожата си (вижте точка 4 за симптоми, за които трябва да следите).

Възпалително заболяване, засягащо основно кожата, белите дробове, очите и лимфните възли

Възпалително заболяване, засягащо основно кожата, белите дробове, очите и лимфните възли (саркоидоза). Обичайните симптоми на саркоидоза могат да включват кашлица, задух, подути лимфни възли, зрителни смущения, повишена температура, умора, болка и подуване на ставите, както и болезнени подутини по кожата. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите някой от тези симптоми.

Нарушения на имунната система

Mekinist в комбинация с дабрафениб може в редки случаи да причини заболяване (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза или HLH), при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити. Симптомите могат да включват уголемен черен дроб и/или далак, кожен обрив, увеличаване на лимфните възли, проблеми с дишането, лесна поява на синини, бъбречни аномалии и сърдечни проблеми. Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако едновременно получите множество симптоми, като например повишена температура, подути лимфни възли, синини или кожен обрив.

Синдром на туморен разпад

Ако получите следните симптоми, трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, тъй като това може да бъде животозастрашаващо състояние: гадене, задух, неравномерен сърдечен ритъм, мускулни спазми, гърчове, помътняване на урината, намаляване на количеството отделена урина и умора. Те могат да бъдат причинени от група метаболитни усложнения, които могат да възникнат по време на лечението на рак и които са причинени от продуктите от разграждането на умиращи ракови клетки (синдром на туморен лизис), и могат да доведат до промени в бъбречната функция (вижте също точка 4).

Деца и юноши

Mekinist не се препоръчва при деца и юноши, тъй като ефектите на Mekinist при хора на възраст под 18 години не са известни.

Други лекарства и Mekinist

Преди да започнете лечението, трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва и лекарства, които се отпускат без рецепта. Водете си списък на лекарствата, които приемате, за да може да го покажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, когато Ви дават ново лекарство.

Mekinist с храна и напитки

Важно е да приемате Mekinist на гладно, тъй като храната повлиява начина, по който лекарството се абсорбира в организма (вижте точка 3).

Бременност, кърмене и фертилитет

Mekinist не се препоръчва за употреба по време на бременност.

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Mekinist може да увреди плода.
- Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате надежден метод за предпазване от бременност (контрацепция), докато приемате Mekinist и в продължение на поне 16 седмици, след като спрете да го приемате.
- Лекарствата за предпазване от бременност, които съдържат хормони (като хапчета, инжекции или лепенки), могат да не действат достатъчно добре, докато приемате Mekinist в комбинация с дабрафениб. Трябва да използвате друг ефективен метод за предпазване от бременност, за да не забременеете, докато приемате тази комбинация от лекарства. Обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за съвет.
- Ако забременеете, докато приемате Mekinist, трябва незабавно да кажете на Вашия лекар.

Mekinist не се препоръчва по време на кърмене

Не е известно дали съставките на Mekinist могат да преминат в кърмата.

Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да кажете на Вашия лекар. Препоръчително е да не кърмите, докато приемате Mekinist. Вие и Вашият лекар ще решите дали да приемате Mekinist или да кърмите.

Фертилитет – мъже и жени

Mekinist може да увреди фертилитета, както при мъжете, така и при жените.

Прием на Mekinist с дабрафениб: Дабрафениб може трайно да намали мъжкия фертилитет. В допълнение, мъжете, приемащи дабрафениб, може да имат намален брой на сперматозоидите и броят на сперматозоидите може да не се върне до нормалните стойности след спиране на приема на лекарството.

Преди започване на лечение с дабрафениб, говорете с Вашия лекар за вариантите как да подобрите възможностите да имате деца в бъдеще.

Ако имате някакви допълнителни въпроси за ефекта на това лекарство върху фертилитета, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Шофиране и работа с машини

Mekinist може да причини нежелани реакции, които може да повлияят способността Ви за шофиране и работа с машини. Избягвайте да шофирате и да работите с машини, ако се чувствате уморени или слаби, ако имате проблеми със зрението или ако чувствате липса на енергия.

Описание на тези нежелани реакции може да намерите в други точки (вижте точки 2 и 4).

Прочетете цялата информация в тази листовка за насоки.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако не сте сигурни за нещо.

Вашето заболяване, симптоми и лечение могат също да повлияят способността Ви за шофиране и работа с машини.

Mekinist съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Mekinist

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко да приемате

Обичайната доза на Mekinist е една таблетка от 2 mg веднъж дневно, приета самостоятелно или в комбинация с дабрафениб. Препоръчителната доза на дабрафениб, когато се прилага в комбинация с Mekinist, е 150 mg два пъти дневно.

Вашият лекар може да реши да намали дозата, ако получите нежелани реакции.

Не приемайте по-голяма доза Mekinist, отколкото Ви е препоръчал Вашият лекар, тъй като това може да повиши риска от нежелани реакции.

Как да го приемате

Глътнете таблетката цяла с пълна чаша вода.

Приемайте Mekinist веднъж дневно на празен стомах (най-малко 1 час преди хранене или 2 часа след хранене). Това означава, че:

- след прием на Mekinist, трябва да изчакате най-малко 1 час преди да се храните;
- след хранене, трябва да изчакате най-малко 2 часа преди да приемете Mekinist.

Приемайте Mekinist по едно и също време всеки ден.

Ако сте приели повече от необходимата доза Mekinist

Ако приемете твърде много таблетки Mekinist, свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за съвет. Ако е възможно, покажете им опаковката на Mekinist и тази листовка.

Ако сте пропуснали да приемете Mekinist

Ако закъснението при пропуснатата доза е по-малко от 12 часа, приемете я веднага, след като се сетите.

Ако закъснението при пропуснатата доза е повече от 12 часа, пропуснете я и приемете следващата доза по обичайното време. След това продължете приема на таблетките по обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Mekinist

Приемайте Mekinist толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Не спирайте лекарството, освен ако Вашият лекар не Ви е посъветвал.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Как да приемате Mekinist в комбинация с дабрафениб

- Приемайте Mekinist в комбинация с дабрафениб, точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Не променяйте дозата си и не спирайте Mekinist или дабрафениб, докато Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра не Ви каже да го направите.
- Приемайте **Mekinist веднъж дневно**, а **дабрафениб** приемайте **два пъти дневно**. Може да е полезно за Вас да си изградите навик да приемате двете лекарства по едно и също време всеки ден. Mekinist трябва да се приема **или** със сутрешната доза дабрафениб, **или** с вечерната доза дабрафениб. Интервалът между приема на двете дози дабрафениб трябва да бъде 12 часа.
- Приемайте Mekinist и дабрафениб на гладно, поне час преди или два часа след хранене. Приемайте ги цели с чаша вода.

- Ако пропуснете една доза Mekinist или дабрафениб, вземете я колкото се може по-скоро: Не приемайте пропуснатата доза, а просто вземете следващата доза в обичайното време:
 - ако остават по-малко от 12 часа до следващата доза Mekinist, която се приема веднъж дневно;
 - ако остават по-малко от 6 часа до следващата доза дабрафениб, която се приема два пъти дневно.
- Ако сте приели прекалено много Mekinist или дабрафениб, незабавно се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако е възможно вземете таблетките Mekinist и капсулите дабрафениб със себе си. Ако е възможно ги покажете, заедно с листовките на Mekinist и дабрафениб.
- Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да прецени, че трябва да приемате по-ниски дози Mekinist и дабрафениб. Приемайте такива дози Mekinist и дабрафениб, каквито Ви кажат Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции

Сърдечни проблеми

Mekinist може да повлияе на това, колко добре сърцето Ви изпомпва кръвта. Това е по-вероятно да засегне хора с вече съществуващ сърдечен проблем. Докато приемате Mekinist ще Ви изследват за сърдечни проблеми. Признаците и симптомите на сърдечни проблеми включват:

- усещане, че сърцето Ви бие силно, препуска или бие неравномерно;
- замаяност;
- умора;
- световъртеж;
- задух;
- подуване на краката.

Трябва да кажете на Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите някой от тези симптоми, както ако е за първи път, така и ако симптомите се влошат.

Високо кръвно налягане

Mekinist може да причини високо кръвно налягане (хипертония) или да влоши вече съществуващо високо кръвно налягане. Вашият лекар или медицинска сестра ще проверяват кръвното Ви налягане по време на лечение с Mekinist. Незабавно се обадете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите високо кръвно налягане, ако кръвното Ви налягане се влоши, или ако имате силно главоболие, световъртеж или замаяност.

Проблеми, свързани с кръвене

Mekinist може да причини сериозни проблеми, свързани с кръвене, особено в мозъка или стомаха. Незабавно се обадете на Вашия лекар или медицинска сестра, или потърсете медицинска помощ, ако имате някакви необичайни признаци на кръвене, включително:

- главоболие, замаяност или слабост;
- изкашляне на кръв или кръвни съсиреци;
- повръщане, в което има кръв или повръщане, което прилича на „утайка от кафе“;
- червени или черни изпражнения, които приличат на катран.

Очни проблеми (проблеми със зрението)

Mekinist може да причини очни проблеми. Mekinist не се препоръчва, ако някога сте имали запушване на вената, през която се оттича кръвта от окото (оклузия на ретиналната вена). Вашият лекар може да препоръча да Ви се направи очен преглед преди да приемете и докато приемате Mekinist. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате Mekinist или да Ви насочи към специалист, ако развиете признаци и симптоми, свързани със зрението, които включват:

- загуба на зрението;
- зачервяване и дразнене на очите;
- цветни точки в зрителното поле;
- ореол (виждане на замъглени граници около предметите);
- замъглено зрение.

Кожни промени

Съобщават се сериозни кожни реакции при пациенти, приемащи Mekinist в комбинация с дабрафениб (с неизвестна честота). Ако забележите някой от следните симптоми:

- червеникави плаки по тялото, които са кръгли или с формата на мишена, с мехури в центъра. Лющене на кожата. Язви в устата, гърлото, носа, по гениталиите и в очите. Тези сериозни кожни обриви могат да бъдат предшествани от висока температура и грипоподобни симптоми (синдром на Стивънс-Джонсън).
- обширен обрив, висока температура и увеличени лимфни възли (DRESS-синдром или синдром на лекарствена свръхчувствителност).

➔ **спрете приема на лекарството и потърсете незабавно медицинска помощ.**

До 3-ма на 100 души, приемащи Mekinist в комбинация с дабрафениб могат да развият различен вид рак, наречен *кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК)*. Други могат да развият друг вид рак, наречен *базалноклетъчен карцином (БКК)*. Обикновено тези кожни промени остават локални и могат да бъдат отстранени оперативно, а лечението с Mekinist и дабрафениб да продължи без прекъсване.

Някои хора, приемащи Mekinist в комбинация с дабрафениб, може също да забележат и поява на нови меланоми. Тези меланоми обикновено се отстраняват оперативно, а лечението с Mekinist и дабрафениб може да продължи без прекъсване.

Вашият лекар ще прегледа кожата Ви преди да започнете да приемате дабрафениб, след това ще я преглежда отново всеки месец, докато приемате дабрафениб и в продължение на 6 месеца след като спрете приема му. Целта е да се провери за поява на нов рак на кожата.

Вашият лекар също така редовно ще проверява главата, шията, устата и лимфните възли и редовно ще Ви се извършва КТ (компютърно-томографско) изследване на гърдите и коремната област със скенер. Възможно е също така да Ви се правят кръвни изследвания. Тези изследвания са необходими, за да се установи, дали някакъв друг вид рак, включително сквамозноклетъчен карцином, се развива в тялото Ви. Гинекологичните прегледи (при жените) и аналните прегледи също са препоръчителни преди започване и в края на лечението.

Mekinist като монотерапия или в комбинация с дабрафениб може да причини обрив или обрив, наподобяващ акне. Следвайте инструкциите на Вашия лекар, за това какво да правите, за да помогнете да се предотврати появата на обрив. Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро, ако получите някой от тези симптоми, както ако е за първи път, така и ако симптомите се влошат.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако получите тежък кожен обрив с някой от следните симптоми: мехури по кожата, мехури или язви в устата, белене на кожата, повишена температура, зачервяване или подуване на лицето или стъпалата на краката.

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра възможно най-скоро, ако получите някакъв кожен обрив или ако имате обрив, който се влошава.

Мускулна болка

Mekinist може да причини разграждане на мускулите (рабдомиолиза). Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите нови или настъпи влошаване на съществуващи симптоми, включващи:

- мускулна болка;
- тъмна урина, дължаща се на бъбречно увреждане.

Проблеми с белите дробове или дишането

Mekinist може да причини възпаление на белите дробове (пневмонит или интерстициална белодробна болест). Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате някакви симптоми на проблеми с белите дробове или дишането, както ако е за първи път, така и ако симптомите се влошават, включително:

- задух;
- кашлица;
- умора.

Нарушения на имунната система

Ако изпитвате едновременно множество симптоми като повишена температура, подути лимфни възли, кръвонасядане или кожен обрив, трябва да кажете на Вашия лекар незабавно. Те може да са признаци на заболяване, при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, което може да причини различни симптоми (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза), вижте точка 2 (с честота „редки“).

Синдром на туморен разпад

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите следните симптоми: гадене, задух, неравномерен сърдечен ритъм, мускулни спазми, гърчове, помътняване на урината, намаляване на количеството отделена урина и умора. Те могат да са признаци на състояние, причинено от бързо разпадане на ракови клетки, което при някои хора може да доведе до смърт (синдром на туморен лизис), вижте точка 2 (с неизвестна честота).

Възможни нежелани реакции при пациенти, приемащи Mekinist самостоятелно

Нежеланите реакции, които може да бъдат наблюдавани, докато приемате Mekinist самостоятелно, са както следва:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Високо кръвно налягане (хипертония);
- Кървене от различни места в тялото, което може да е леко или сериозно;
- Кашлица;
- Задух;
- Диария;
- Гадене, повръщане;
- Запек;
- Болка в стомаха;
- Сухота в устата;
- Кожен обрив, акнеiformен обрив, зачервяване на лицето, суха или сърбяща кожа (вижте също „Кожни промени“ по-горе в точка 4);
- Необичаен косопад или изтъняване на косата;
- Липса на енергия или чувство за слабост или умора;
- Подуване на ръцете или краката (периферни отоци);
- Повишена температура.

Много чести нежелани реакции, които може да се проявят в кръвните изследвания

- Отклонения в резултатите на кръвните тестове, свързани с черния дроб.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Възпаление на космените фоликули в кожата;
- Нарушения на ноктите като промени в нокътното ложе, болка в ноктите, инфекция и оток на кожичките около ноктите;
- Инфекция на кожата (целулит);
- Кожен обрив с мехурчета, пълни с гной (вижте също „Кожни промени“ по-горе в точка 4);
- Алергична реакция (свръхчувствителност);
- Дехидратация (обезводняване);
- Замъглено зрение;
- Оток около очите;
- Проблеми със зрението (вижте също „Очни проблеми (проблеми със зрението)“ по-горе в точка 4);
- Промени в изпомпването на кръв от сърцето (левокамерна дисфункция) (вижте също „Сърдечни проблеми“ по-горе в точка 4);
- Сърдечната честота е по-ниска от нормалната и/или има понижение на сърдечната честота;
- Локализиран оток на тъканите;
- Възпаление на белите дробове (пневмонит или интерстициална белодробна болест);
- Възпаление на устата или язви в устата, възпаление на лигавиците;
- Зачервяване, нацепване или напукване на кожата;
- Зачервени, болезнени длани и ходила;
- Оток на лицето;
- Възпаление на лигавиците;
- Чувство на слабост;
- Проблем, свързан с нервите, който може да е причина за болка, загуба на сетивност или изтръпване на ръцете и краката и/или мускулна слабост (периферна невропатия).

Чести нежелани реакции, които може да се проявят в кръвните изследвания:

- Понижение на броя на червените кръвни клетки (анемия), отклонения в резултатите от изследвания на креатинфосфокиназа, ензим, който се среща главно в сърцето, мозъка и скелетните мускули.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Оток на окото, причинен от изтичане на течност (хориоретинопатия) (вижте също „Очни проблеми (проблеми със зрението)“ по-горе в точка 4);
- Оток на нервите в задната част на окото (папилоедем) (вижте също „Очни проблеми (проблеми със зрението)“ по-горе в точка 4);
- Отлепване на светлочувствителния слой в задната част на окото (ретината) от поддържащите я слоеве (отлепване на ретината) (вижте също „Очни проблеми (проблеми със зрението)“ по-горе в точка 4);
- Запушване на вената, през която се оттича кръвта от окото (оклузия на ретиналната вена) (вижте също „Очни проблеми (проблеми със зрението)“ по-горе в точка 4);
- Сърцето изпомпва кръв по-малко ефикасно, което води до задух, силна умора и подуване на глезените и краката (сърдечна недостатъчност);
- Перфорация на стомаха или червата;
- Възпаление на червата (колит);
- Разграждане на мускули, което може да причини мускулна болка и увреждане на бъбреците (рабдомиолиза).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Нарушение на сърдечния ритъм (атриовентрикуларен блок).

Нежелани реакции при едновременно прием на Mekinist и дабрафениб

Когато приемате Mekinist и дабрафениб заедно, може да получите някоя от нежеланите реакции, изброени по-горе, въпреки че честотата може да е променена (повишена или понижена).

Възможно е също така да получите **допълнителни нежелани реакции поради приема на дабрафениб** едновременно с Mekinist, описани по-долу.

Трябва да кажете на Вашия лекар, колкото е възможно по-скоро, ако получите някой от тези симптоми, за първи път или ако се влошат.

Моля прочетете листовката на дабрафениб за подробности за нежеланите реакции, които може да получите докато приемате това лекарство.

Нежеланите реакции, които може да наблюдавате, докато приемате Mekinist в комбинация с дабрафениб, са както следва:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Възпаление на носа и гърлото;
- Намален апетит;
- Главоболие;
- Замаяност;
- Високо кръвно налягане (хипертония);
- Кървене от различни места в тялото, което може да е леко или сериозно (хеморагия);
- Кашлица;
- Коремна болка;
- Запек;
- Диария;
- Гадене, повръщане;
- Обрив, суха кожа, сърбеж, зачервяване на кожата;
- Ставна болка, мускулна болка или болка в дланите или ходилата;
- Мускулни спазми;
- Липса на енергия, чувство на слабост;
- Втрисане;
- Подуване на дланите или ходилата (периферни отоци);
- Висока температура;
- Грипоподобно заболяване.

Много чести нежелани реакции, които може да се проявят в кръвните изследвания

- Отклонения в резултатите на тестовете, свързани с черния дроб.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- Инфекция на отделителната система;
- Кожни нежелани реакции, включително инфекция на кожата (целулит), възпаление на космените фоликули в кожата, нарушения на ноктите, като промени в нокътното ложе, болка в ноктя, инфекция и оток на кутикулата, кожен обрив с мехури, изпълнени с гной, кожен сквамозноклетъчен карцином (вид рак на кожата), папилом (вид кожен тумор, който обикновено е безобиден), израстъци подобни на брадавици, повишена чувствителност на кожата към слънцето (вижте също „Кожни промени“ по-горе в точка 4);
- Дехидратация (обезводняване);
- Замъглено зрение, проблеми със зрението, възпаление на окото (увеит);
- По-слабо ефективна изпомпваща функция на сърцето;
- Ниско кръвно налягане (хипотония);

- Локализиран оток на тъканите;
- Задух;
- Сухота в устата;
- Възпаление на устата или язви в устата, възпаление на лигавиците;
- Акнеиформни проблеми;
- Задебеляване на външния слой на кожата (хиперкератоза), участъци със задебелена, покрита с люспи или с корички кожа (актинична кератоза), нацепена или напукана кожа;
- Повишено потене, включително нощно потене;
- Необичаен косопад или изтъняване на косата;
- Зачервени, болезнени длани и ходила;
- Възпаление на подкожната мастна тъкан (паникулит);
- Възпаление на лигавиците;
- Подуване на лицето;
- Проблем, свързан с нервите, който може да е причина за болка, загуба на сетивност или изтръпване на ръцете и краката и/или мускулна слабост (периферна невропатия).

Чести нежелани реакции, които може да се проявят в кръвните изследвания

- Понижение на броя на белите кръвни клетки;
- Понижение на броя на червените кръвни клетки (анемия), тромбоцитите (клетките, които помагат на кръвта да се съсирва) и вид бели кръвни клетки (левкопения);
- Ниски нива на натрий (хипонатриемия) или фосфати (хипофосфатемия) в кръвта;
- Повишени нива на кръвната захар;
- Повишение на креатинфосфокиназата, ензим, който се открива предимно в сърцето, мозъка и скелетните мускули;
- Повишение на някои вещества (ензими), произвеждани от черния дроб.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- Поява на нов рак на кожата (меланом);
- Кожни висулки;
- Алергични реакции (свръхчувствителност);
- Очни промени, включително подуване на окото, причинено от изтичане на течност (хориоретинопатия), отделяне на светлочувствителния слой в задната част на окото (ретината) от придържащите я слоеве (отлепване на ретината) и подуване около очите;
- Сърдечната честота е по-ниска от нормалната и/или има понижение на сърдечната честота;
- Възпаление на белия дроб (пневмонит);
- Възпаление на панкреаса;
- Възпаление на червата (колит);
- Бъбречна недостатъчност;
- Възпаление на бъбреците;
- Възпалително заболяване, засягащо основно кожата, белите дробове, очите и лимфните възли (саркоидоза);
- Нарушение на сърдечния ритъм (атриовентрикуларен блок);
- Надигнати, болезнени, червени до тъмночервеникаво-лилави петна или рани по кожата, които се появяват предимно по ръцете, краката, лицето и шията, с повишена температура (признаци на остра фебрилна неутрофилна дерматоза).

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Перфорация на стомаха или червата.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- Възпаление на сърдечния мускул (миокардит), което може да доведе до задух, висока температура, сърцебиене и гръдна болка;
- Възпалена, лющеща се кожа (ексфолиативен дерматит);
- Кожни реакции върху татуирани участъци от кожата.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Mekinist

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага. Съхранявайте бутилката плътно затворена със сушителя вътре в нея (малък цилиндричен контейнер).

Преди отваряне: Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. След отваряне: Да се съхранява при не повече от 30°C. Да се използва до 30 дни след отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Mekinist

- Активно вещество: траметиниб. Всяка филмирана таблетка съдържа траметиниб диметилсулфоксид, еквивалентен на 0,5 mg или 2 mg траметиниб.
- Други съставки:
 - Таблетка: манитол (E421), микрокристална целулоза (E460), хипромелоза (E464), кроскармелоза натрий (E468), магнезиев стеарат (E470b), натриев лаурилсулфат и колоиден силициев диоксид (E551).
 - Филмово покритие: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), полиетиленгликол, жълт железен оксид (E172) (за таблетките от 0,5 mg), полисорбат 80 (E433) и червен железен оксид (E172) (за таблетките от 2 mg).

Как изглежда Mekinist и какво съдържа опаковката

Mekinist 0,5 mg филмирани таблетки са жълти, модифицираноовални, двойноизпъкнали таблетки с вдлъбнато лого на компанията от едната страна и „ТТ“ от другата.

Mekinist 2 mg филмирани таблетки са розови, кръгли, двойноизпъкнали таблетки с вдлъбнато лого на компанията от едната страна и „LL“ от другата.

Филмираните таблетки се предлагат в непрозрачни, бели пластмасови бутилки, с пластмасови капачки на винт. Една бутилка съдържа 7 или 30 таблетки.

В бутилките има също и сушител силикагел в малък цилиндричен контейнер. Сушителят трябва да се съхранява вътре в бутилката и не трябва да се гълта.

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526, Ljubljana
Словения

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Словения

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.