

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi koguses, mis vastab 0,5 mg trametiniibile (*trametinibum*).

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi koguses, mis vastab 2 mg trametiniibile (*trametinibum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollased, modifitseeritud ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (ligikaudu 5,0 x 9,0 mm), mille ühel küljel on ettevõtte logo ja teisel küljel „TT“.

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosad, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (ligikaudu 7,6 mm), mille ühel küljel on ettevõtte logo ja teisel küljel „LL“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Melanoom

Trametiniib on näidustatud monoterapiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga BRAF V600 mutatsiooniga mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Trametiniibi monoterapia kliinilist efektiivsust ei ole demonstreeritud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud eelneva ravi ajal BRAF-inhibiitoriga (vt lõik 5.1).

Melanoomi adjuvantravi

Trametiniib kombinatsioonis dabrafeniibiga on näidustatud BRAF V600 mutatsiooniga III staadiumi melanoomi adjuvantraviks täiskasvanud patsientidel pärast täielikku resektsiooni.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Trametiniib kombinatsioonis dabrafeniibiga on näidustatud BRAF V600 mutatsiooniga kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi trametiniibiga tohib alustada ja läbi viia ainult vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Enne trametiniibi manustamist peab olema valideeritud testi abil kindlaks tehtud BRAF V600 mutatsiooni olemasolu.

Annustamine

Trametiniibi soovitatav annus monoteerapiiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga on 2 mg üks kord ööpäevas. Dabrafeniibi soovitatav annus kombinatsioonis trametiniibiga on 150 mg kaks korda ööpäevas.

Ravi kestus

Ravi trametiniibiga on soovitatav jätkata kuni ravi efektiivsuse kadumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni (vt tabel 2). Melanoomi adjuvantravi korral tuleb patsiente ravida 12 kuud, välja arvatud haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimisel.

Unustatud annused

Kui trametiniibi annuse võtmine ununeb, tuleb see võtta ainult juhul, kui järgmise plaanipärase annuse manustamiseni on jäänud üle 12 tunni.

Kui kasutate trametiniibi kombinatsioonis dabrafeniibiga ja kui dabrafeniibi annuse võtmine ununeb, tuleb dabrafeniibi annus võtta ainult juhul, kui järgmise ettenähtud manustamiskorrani on rohkem kui 6 tundi aega.

Annuse muutmine

Kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vaja annust vähendada, ravi katkestada või lõpetada (vt tabel 1 ja 2).

Annuse muutmine ei soovitata, kui kõrvaltoimetena esinevad naha lamerakk-kartsinoom või uus esmane melanoom (vt üksikasju dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest).

Tabel 1 Annusetaseme vähendamise soovitused

Annusetase	Trametiniibi annus Monoteraapiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga	Dabrafeniibi annus* Ainult kombinatsioonravi korral trametiniibiga
Algannus	2 mg üks kord ööpäevas	150 mg kaks korda ööpäevas
1. annuse vähendamine	1,5 mg üks kord ööpäevas	100 mg kaks korda ööpäevas
2. annuse vähendamine	1 mg üks kord ööpäevas	75 mg kaks korda ööpäevas
3. annuse vähendamine (ainult kombinatsioonravi korral)	1 mg üks kord ööpäevas	50 mg kaks korda ööpäevas
Nii monoteraapia korral kui kombinatsioonravi korral dabrafeniibiga ei ole soovitatav trametiniibi annuse kohandamine alla 1 mg üks kord ööpäevas. Kombinatsioonravi korral trametiniibiga ei ole soovitatav dabrafeniibi annuse kohandamine alla 50 mg kaks korda ööpäevas.		
*Dabrafeniibi monoteraapia annustamisjuhiseid palun lugeda dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, lõigust annustamine ja manustamisviis.		

Tabel 2 Annuse muutmise skeem vastavalt kõrvaltoimete raskusastmele (välja arvatud pürektsia)

Raskusaste (CTC-AE)*	Trametiniibi annuse muutmise soovitused Monoteraapiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga
1. või 2. raskusaste (talutav)	Jätkata ravi ja jälgida nagu kliiniliselt näidustatud.
2. raskusaste (talumatu) või 3. raskusaste	Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime raskusaste on 0...1 ning ravi taasalustamisel vähendada annust ühe annusetaseme võrra.
4. raskusaste	Lõpetada ravi püsivalt või katkestada ravi, kuni raskusaste on 0...1 ja ravi taasalustamisel vähendada annust ühe annusetaseme võrra.
* Kliiniliste kõrvaltoimete raskusastme määramise aluseks on kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid v4.0 (CTC-AE, <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).	

Kui kõrvaltoimed on tõhusalt kontrolli all, võib kaaluda annuse uuesti suurendamist samade tasemete võrra nagu annust vähendati. Trametiniibi annus ei tohi ületada 2 mg üks kord ööpäevas.

Pürektsia

Kui patsiendi kehatemperatuur on $\geq 38,5$ °C, tuleb ravi katkestada (trametiniib monoteraapia korral, ja nii trametiniib kui dabrafeniib koos kasutamise korral). Retsidiivi korral võib ravi katkestada ka esimese pürektsia sümptomi tekkimisel. Alustada tuleb palavikuvastase raviga, nagu ibuprofeen või atsetaminofeen/paratsetamool. Suukaudsete kortikosteroidide kasutamist tuleb kaaluda juhtudel, kui palavikku alandavad ravimid ei avalda piisavat toimet. Patsiente tuleb uurida infektsiooni nähtude ja sümptomite osas ning vajadusel rakendada kohalikku ravipraktikat (vt lõik 4.4). Ravi trametiniibiga, või trametiniibi ja dabrafeniibiga kombinatsioonis kasutamise korral, tuleb uuesti alustada juhul kui patsiendil puuduvad sümptomid vähemalt 24 tundi kas (1) samal annusetasemel või (2) ühe annusetaseme võrra madalamal astmel, kui palavik tuleb tagasi ja/või sellega kaasnevad teised tõsised sümptomid, sealhulgas dehüdratsioon, hüpotensioon või neerupuudulikkus.

Kui trametiniibi kasutamisel koos dabrafeniibiga tekivad raviga seotud kõrvaltoimed, tuleb samaaegselt vähendada mõlema ravimi annust, mõlema ravimi kasutamine katkestada või lõpetada. Erandid, mille puhul on vajalik ainult ühe ravimi annuse muutmine, on toodud allpool uveidi, RAS mutatsioon-positiivsete mitte-naha pahaloomuliste kasvajate (põhiliselt dabrafeniibiga seotud), vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemise, võrkkesta veeni oklusiooni (RVO), võrkkesta pigmentepiteeli irdumise (RPED) ja interstitsiaalse kopsuhaiguse (ILD)/pneumoniidi (põhiliselt trametiniibiga seotud) juures.

Annuse muutmise erandid (kus vähendada tuleb ainult ühe ravimi annust) valitud kõrvaltoimete puhul

Uveiid

Uveidi korral ei ole vaja annust muuta juhul, kui efektiivne paikne ravi hoiab silmapõletiku kontrolli all. Kui uveiid ei allu paiksele silmaravile, tuleb dabrafeniibi kasutamine katkestada kuni silmapõletiku taandumiseni ning seejärel alustada uuesti dabrafeniibi kasutamist ühe annusetaseme võrra vähendatud annusega. Koos dabrafeniibiga manustatava trametiniibi annust ei ole vaja muuta (vt lõik 4.4).

RAS mutatsioon-positiivsed mitte-naha pahaloomulised kasvajad

RAS mutatsiooniga mitte-naha pahaloomulise kasvajaga patsientidel tuleb enne dabrafeniibiga ravi jätkamist kaaluda sellega kaasnevaid riske ja kasu. Koos dabrafeniibiga manustatava trametiniibi annust ei ole vaja muuta.

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (Left ventricular ejection fraction, LVEF) vähenemine / vasaku vatsakese düsfunktsioon

Ravi trametiniibiga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib asümptomaatiline LVEF absoluutne vähenemine > 10% võrreldes ravieelsega ja väljutusfraktsioon on madalam normivahemiku alumisest piirist (*lower limit of normal, LLN*) (vt lõik 4.4). Koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust ei ole vaja muuta. Kui LVEF taastub, võib ravi trametiniibiga alustada uuesti, kuid annust tuleb vähendada ühe annusetaseme võrra koos hoolika jälgimisega (vt lõik 4.4).

Ravi trametiniibiga tuleb alaliselt lõpetada patsientidel, kellel esineb 3. või 4. astme vasaku vatsakese düsfunktsioon või kliiniliselt oluline LVEF vähenemine, mis ei taastu 4 nädala jooksul (vt lõik 4.4).

Võrkkesta veeni oklusioon (Retinal vein occlusion, RVO) ja võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (Retinal pigment epithelial detachment, RPED)

Kui patsient kirjeldab mis tahes hetkel trametiniibravi ajal, nii monoterapia kui kombinatsioonravi korral dabrafeniibiga, uusi nägemishäireid, nagu vähenenud tsentraalne nägemine, ähmane nägemine või nägemise kaotus, on soovitatav kohe läbi viia oftalmoloogiline hindamine. RVO diagnoosiga patsientidel tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada. Koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust ei ole vaja muuta. RPED diagnoosimise korral järgida allpool tabelis 3 toodud trametiniibi annuse muutmise skeemi (vt lõik 4.4).

Tabel 3 Trametiniibi annuse muutmise soovitused RPED korral

1. raskusastme RPED	Jätkata ravi koos võrkkesta kontrolliga kord kuus kuni paranemiseni. Kui RPED süveneb, järgida alltoodud juhiseid ja katkestada trametiniibi kasutamine kuni 3 nädalaks
2...3. raskusastme RPED	Katkestada ravi trametiniibiga kuni 3 nädalaks
2...3. raskusastme RPED, mis paraneb 0...1. raskusastmeni 3 nädala jooksul	Alustada uuesti ravi trametiniibi väiksema annusega (vähendada 0,5 mg võrra) või lõpetada trametiniibi kasutamine patsientidel, kes võtavad trametiniibi 1 mg ööpäevas
2...3. raskusastme RPED, mis ei parane vähemalt 1. raskusastmeni 3 nädala jooksul	Lõpetada püsivalt ravi trametiniibiga

Interstitsiaalne kopsuhaigus (Interstitial lung disease - ILD) / pneumoniit

ILD või pneumoniidi kahtluse korral tuleb katkestada trametiniibi kasutamine, kaasa arvatud patsientidel, kellel esinevad uued või progresseeruvad pulmonaalsed sümptomid ja leiud, sh köha, düspnoe, hüpoksia, pleuraefusioon või infiltraadid, kuni on teostatud kliinilised uuringud. Patsientidel, kellel diagnoositakse raviga seotud ILD või pneumoniit, tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada. Koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust ei ole vaja muuta ILD või pneumoniidi korral.

Neerukahjustus

Kerge või keskmise raskusega neerukahjustuse korral ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed trametiniibi kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel, mistõttu võimaliku algannuse kohandamise vajaduse üle ei saa otsustada. Raske neerukahjustusega patsientidel peab trametiniibi kasutama ettevaatusega, kui trametiniibi kasutatakse monoterapiiana või koos dabrafeniibiga.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Olemasolevad kliinilise farmakoloogia uuringu andmed näitavad keskmise kuni raske maksakahjustuse piiratud mõju trametiniibi ekspositsioonile (vt lõik 5.2). Keskmise raskusega või raske maksakahjustusega patsientidel peab trametiniibi kasutama ettevaatusega, kui trametiniibi kasutatakse monoterapiiana või koos dabrafeniibiga.

Mitte-europiidsed patsiendid

Trametiniibi ohutus ja efektiivsus mitte-europiidsetel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja algannust muuta. Üle 65-aastastel patsientidel võib olla sagedasem vajadus annuse kohandamise järele (vt tabelid 1 ja 2 eespool) (vt lõik 4.8).

Lapsed

Trametiniibi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (vanuses alla 18 aasta) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Uuringud näitavad, et noortel loomadel esineb kõrvaltoimed, mida täiskasvanud loomadel ei ole täheldatud (vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Trametiniibi tuleb võtta suu kaudu koos klaasitäie veega. Tablette ei tohi närida ega purustada ja neid peab võtma vähemalt üks tund enne või 2 tundi pärast sööki.

Trametiniibi annus soovitatakse võtta iga päev samal kellaajal. Kui trametiniibi ja dabrafeniibi kasutatakse koos, tuleb trametiniibi annus võtta üks kord ööpäevas iga päev samal ajal koos hommikuse või õhtuse dabrafeniibi annusega.

Kui patsient oksendab pärast trametiniibi võtmist, ei tohi annust uuesti võtta ning võtma peab järgmise plaanipärase annuse.

Dabrafeniibi manustamisviiside kohta palun lugeda dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, kui seda kasutatakse koos trametiniibiga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui trametiniibi manustatakse koos dabrafeniibiga, tuleb enne ravi alustamist tutvuda dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega. Lisateabe saamiseks dabrafeniibraviga seotud hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta tutvuge palun dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega.

BRAF V600 testimine

Trametiniibi efektiivsust ja ohutust ei ole hinnatud patsientidel, kelle melanoomil puudub BRAF V600 mutatsioon.

Trametiniibi monoteeraapia võrreldes BRAF inhibiitoritega

Trametiniibi monoteeraapiat ei ole võrreldud BRAF inhibiitoriga kliinilises uuringus BRAF V600 mutatsiooniga mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsientidel. Uuringute vaheliste võrdluste põhjal on üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse andmed näidanud trametiniibi ja BRAF inhibiitorite sarnast efektiivsust; samas olid üldise ravivastuse määrad madalamad trametiniibiga ravitud patsientidel kui BRAF inhibiitorite puhul.

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi melanoomiga patsientidel, kelle haigus progresseerus BRAF inhibiitori kasutamise ajal

Piiratud hulgal andmeid on saadud patsientide kohta, kes kasutavad trametiniibi kombinatsioonis dabrafeniibiga ja kelle haigus on progresseerunud eelneva BRAF-inhibiitori kasutamise ajal. Nende andmete põhjal on näha, et selliste patsientide hulgas on kombinatsioonravi efektiivsus väiksem (vt lõik 5.1). Seetõttu tuleb enne antud kombinatsiooni kasutamist selles eelnevalt BRAF-inhibiitoriga ravitud populatsioonis kaaluda teisi ravivõimalusi. Ravijärjestust pärast BRAF-inhibiitori kasutamise ajal ilmnenu haiguse progresseerumist ei ole kindlaks tehtud.

Uued pahaloomulised kasvaja

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombineeritud kasutamisel võivad tekkida uued naha ja mitte-naha pahaloomulised kasvaja.

Naha pahaloomulised kasvaja

Naha lamerakk-kartsinoom

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel on kirjeldatud naha lamerakk-kartsinoomi (sealhulgas keratoakantoomi) juhtusid. Naha lamerakk-kartsinoomi saab eemaldada kirurgilisel teel ja puudub vajadus ravi muutmise järele. Palun tutvuge dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega (lõik 4.4).

Uus esmane melanoom

Trametiniibi kombinatsioonis dabrafeniibiga saavatel patsientidel on kirjeldatud uue esmase melanoomi teket. Uue esmase melanoomi saab eemaldada kirurgilisel teel ja puudub vajadus ravi muutmise järele. Palun tutvuge dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega (lõik 4.4).

Mitte-naha pahaloomulised kasvaja

Toimemehhanismi põhjal võib dabrafeniib suurendada mitte-naha pahaloomuliste kasvaja tekkeriski RAS mutatsioonide olemasolu korral. Trametiniibi kasutamisel kombinatsioonis dabrafeniibiga tutvuge palun dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega (lõik 4.4). RAS mutatsioon-positiivsete pahaloomuliste kasvaja korral ei ole vaja muuta koos dabrafeniibiga manustatava trametiniibi annust.

Verejooks

Trametiniibi monoterapiiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga saavatel patsientidel on esinenud verejookse, sealhulgas suuri verejookse ja surmaga lõppenud verejookse (vt lõik 4.8). Verejooksu tekkevõimalus madala trombotsüütide arvuga (< 75000) patsientidel ei ole kindlaks tehtud, sest neid patsiente ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse. Verejooksuohu võib suurendada antitrombootilise või antikoagulantravi samaaegsel kasutamisel. Verejooksu tekkimisel tuleb patsiente ravida vastavalt kliinilisele näidustusele.

LVEF vähenemine/vasaku vatsakese düsfunktsioon

On teatatud LVEF vähenemisest trametiniibi kasutamisel monoterapiiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes oli mediaanne aeg vasaku vatsakese düsfunktsiooni, südamepuudulikkuse ja LVEF vähenemise esmase tekkimiseni vahemikus 2 kuni 5 kuud.

Vasaku vatsakese funktsiooni langusega patsientidel tuleb trametiniibi kasutada ettevaatlikult. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli vasaku vatsakese düsfunktsioon, NYHA (New Yorgi Südameassotsiatsiooni) II, III või IV klassi südamepuudulikkus, viimase 6 kuu jooksul esinenud äge koronaarsündroom, kliiniliselt olulised ravile halvasti alluvad südame rütmihäired ja ravile halvasti alluv hüpertensioon; seetõttu on ravimi ohutus nendel patsientidel teadmata. Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni tuleb hinnata kõikidel patsientidel enne trametiniibiga ravi alustamist, üks kuu pärast ravi algust ja edasi ligikaudu 3-kuuliste intervallide järel kogu ravi jooksul (annuse muutmine vt lõik 4.2).

Trametiniibi koos dabrafeniibiga saavatel patsientidel on aeg-ajalt teatatud müokardiidiga kaasnevast ägedast ja tõsisest vasaku vatsakese düsfunktsioonist. Ravi katkestamisel toimus täielik taastumine. Arstid peavad olema tähelepanelikud müokardiidi tekkimise suhtes, kui patsiendil ilmnevad uued või süvenevad varasemad kardiaalsed nähud või sümptomid.

Pürektsia

Kliinilistes uuringutes on palavikku kirjeldatud trametiniibi kasutamisel monoterapiiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga (vt lõik 4.8). Pürektsia esinemissagedus ja raskus on suuremad kombinatsioonravi puhul (vt dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4). Trametiniibi koos dabrafeniibiga saavatel patsientidel võivad pürektsiaga kaasnedes tugevad külmavärinad, dehüdratsioon ja hüpotensioon, mis mõningatel juhtudel võivad viia ägeda neerupuudulikkuse tekkeni.

Ravi tuleb katkestada (trametiniib monoterapiia korral, ja nii trametiniib kui dabrafeniib koos kasutamise korral), kui patsiendi kehatemperatuur on $\geq 38,5$ °C (vt lõik 5.1). Retsidiivi korral võib ravi katkestada ka esimese pürektsia sümptomi tekkimisel. Alustada tuleb palavikuvastase raviga, nagu ibuprofeen või atsetaminofeen/paratsetamool. Suukaudsete kortikosteroidide kasutamist tuleb kaaluda juhtudel, kui palavikku alandavad ravimid ei avalda piisavat toimet. Patsiente tuleb uurida infektsiooni nähtude ja sümptomite osas. Raviga võib taas alustada pärast palaviku taandumist. Kui palavikku seostatakse teiste raskete nähtude või sümptomitega, tuleb raviga alustada madalama annusega, kuni palavik taandub ja vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõik 4.2)

Hüpertensioon

Trametiniibi kasutamisega seoses, nii monoterapiiana kui kombinatsioonis dabrafeniibiga, on vererõhu tõusu kirjeldatud nii olemasoleva hüpertensiooniga kui hüpertensioonita patsientidel (vt lõik 4.8). Vererõhku tuleb mõõta enne trametiniibiga ravi alustamist ja ravi ajal ning vajadusel rakendada hüpertensiooni ohjamiseks standardravi.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD) / pneumoniit

III faasi uuringus tekkis ILD või pneumoniit 2,4% (5/211) trametiniibi monoterapiat saanud patsientidest; kõik viis patsienti vajasis haiglaravi. Keskmise aeg ILD või pneumoniidi esimese ilminguni oli 160 päeva (vahemik 60...172 päeva). Uuringutes MEK115306 ja MEK116513 tekkis pneumoniit või ILD vastavalt < 1% (2/209) ja 1% (4/350) trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi saanud patsientidest (vt lõik 4.8).

ILD või pneumoniidi kahtluse korral tuleb katkestada trametiniibi kasutamine, kaasa arvatud patsientidel, kellel esinevad uued või progresseeruvad pulmonaalsed sümptomid ja leiud, sh köha, düspnoe, hüpoksia, pleuraefusioon või infiltraadid, kuni on teostatud kliinilised uuringud. Patsientidel, kellel diagnoositakse raviga seotud ILD või pneumoniit, tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2). Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi korral võib jätkata sama dabrafeniibi annusega.

Nägemishäired

Trametiniibi kasutamisel, nii monoterapiana kui kombinatsioonis dabrafeniibiga, võib esineda nägemiskahjustusi, sealhulgas RPED ja RVO. Trametiniibi kliinilistes uuringutes on kirjeldatud selliseid sümptomeid nagu ähmane nägemine, nägemisteravuse langus ja muud nägemishäired (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes on teatatud ka uveidi ja iridotsükliidi esinemisest patsientidel, kes said trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi.

Trametiniibi ei soovitata kasutada RVO anamneesiga patsientidel. Trametiniibi ohutust RVO riskiteguritega (sh ravile halvasti alluv glaukoom või okulaarne hüpertensioon, ravile halvasti alluv hüpertensioon, ravile halvasti alluv diabeet või anamneesis hüperviskoossuse või hüperkoagulatsiooni sündroom) isikutel ei ole kindlaks tehtud.

Kui patsient kirjeldab mis tahes hetkel trametiniibravi ajal uusi nägemishäireid, nagu vähenenud tsentraalne nägemine, ähmane nägemine või nägemise kaotus, on soovitatav kohe läbi viia oftalmoloogiline hindamine. RPED diagnoosimise korral tuleb järgida tabelis 3 toodud annuse muutmise skeemi (vt lõik 4.2); uveidi diagnoosimise korral lugeda dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4. RVO diagnoosiga patsientidel tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada. Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi korral ei ole vaja RVO ega RPED diagnoosimisel dabrafeniibi annust muuta. Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi korral ei ole vaja uveidi diagnoosimisel trametiniibi annust muuta.

Lööve

Löövet on täheldatud ligikaudu 60% patsientidest, kes osalesid trametiniibi monoterapiat uuringutes ning ligikaudu 24% patsientidest, kes võtsid trametiniibi kombinatsioonis dabrafeniibiga (vt lõik 4.8). Enamik neist olid 1. või 2. raskusastme juhud ning nende tõttu ei olnud vaja ravi katkestada ega annust vähendada.

Rabdomüolüüs

Trametiniibi monoterapiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga saavatel patsientidel on kirjeldatud rabdomüolüüsi teket (vt lõik 4.8). Mõningatel juhtudel said patsiendid ravi trametiniibiga jätkata. Rasketel juhtudel osutus vajalikuks haiglaravi, trametiniibi või trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravi katkestamine või püsiv lõpetamine. Rabdomüolüüsi nähtude või sümptomite tekkimisel on vajalik asjakohane kliiniline hindamine ja ravi vastavalt vajadusele.

Neerupuudulikkus

Kliinilistes uuringutes on trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel tuvastatud neerupuudulikkuse juhtusid. Palun tutvuge dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega (lõik 4.4).

Pankreatiit

Kliinilistes uuringutes on trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel kirjeldatud pankreatiidi teket. Palun tutvuge dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega (lõik 4.4).

Maksa kõrvaltoimed

Trametiniibi monoterapia ja dabrafeniibiga kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on kirjeldatud maksa kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Trametiniibravi, nii monoterapiana kui ka kombinatsioonis dabrafeniibiga, saavatel patsientidel on soovitatav kontrollida maksafunktsiooni iga nelja nädala järel 6 kuu jooksul pärast trametiniibiga ravi alustamist. Seejärel võib maksafunktsiooni kontrolli jätkata vastavalt kliinilisele vajadusele.

Maksakahjustus

Kuna trametiniibi põhilised eliminatsiooni teed on metabolism ja eritumine sapiga, peab keskmise kuni raske maksakahjustusega patsientidele trametiniibi manustama ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Süvaveenide tromboos (DVT)/ kopsuemboolia (PE)

Trametiniibi kasutamisel monoterapiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga võib tekkida kopsuemboolia või süvaveenide tromboos. Patsiendid, kellel tekivad kopsuemboolia või süvaveenide tromboosi sümptomid nagu õhupuudus, rindkerevalu või käe või jala turse, vajavad kohest arstiabi. Eluohtliku kopsuemboolia tekkimisel tuleb ravi trametiniibi ja dabrafeniibiga püsivalt lõpetada.

Rasked naha kõrvaltoimed

Dabrafeniibi/trametiniibi kombinatsioonravi saavatel patsientidel on teatatud rasketest naha kõrvaltoime juhtudest (*severe cutaneous adverse reaction, SCAR*), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, ja ravimireaktsioonidest eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), mis võivad olla eluohtlikud ja surmlõppega. Enne ravi alustamist tuleb patsiente nähtude ja sümptomite osas nõustada ja nahareaktsioone hoolikalt jälgida. SCARile viitavate nähtude ja sümptomite ilmnedes tuleb ravi dabrafeniibi ja trametiniibiga katkestada.

Seedetrakti häired

Trametiniibi monoterapia korral ning kombinatsioonravi korral dabrafeniibiga on teatatud koliidist ja seedetrakti perforatsioonidest, sealhulgas surmlõppega (vt lõik 4.8). Trametiniibi monoterapiat või kombinatsioonravi dabrafeniibiga tuleb viia läbi ettevaatusega patsientidel, kellel esineb seedetrakti perforatsiooni risk, sealhulgas anamneesis divertikuliit, metastaasid seedetraktis ning kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt suurendavad seedetrakti perforatsiooni riski.

Sarkoidoos

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel on teatatud sarkoidoosi juhtudest, mis hõlmab eelkõige nahka, kopse, silmi ja lümfisõlmi. Enamikul juhtudest jätkati ravi trametiniibi ja dabrafeniibiga. Sarkoidoosi diagnoosi korral tuleb kaalutleda asjakohast ravi. Oluline on mitte pidada sarkoidoosi haiguse süvenemiseks.

Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos

Turustamisjärgselt on trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel täheldatud hemofagotsüütilist lümfohistiotsütoosi. Trametiniibi manustamisel koos dabrafeniibiga tuleb olla ettevaatlik. Kui hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos leiab kinnitust, tuleb trametiniibi ja dabrafeniibi manustamine lõpetada ja alustada hemofagotsüütilise lümfohistiotsütoosi ravi.

Naatriumisaldus

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime trametiniibile

Kuna trametiniib metaboliseerub peamiselt hüdrolüütiliste ensüümide (nt karboksüülesterasaaside) vahendusel toimuva deatsetüleerimise teel, ei mõjuta teised ravimid suure tõenäosusega trametiniibi farmakokineetikat metaboolsete koostoimete kaudu (vt lõik 5.2). Ravimite koostoimeid nende hüdrolüütiliste ensüümide kaudu ei saa välistada ja need võivad mõjutada trametiniibi ekspositsiooni.

Trametiniib on väljavoolu transporter P-gp substraat *in vitro*. Välistada ei saa, et maksa P-gp inhibeerimisel võib trametiniibi plasmakontsentratsioon suurened, seetõttu on vajalik ettevaatus, kui trametiniibiga kasutatakse samaaegselt ravimeid, mis on tugevad P-gp inhibiitorid (nt verapamiil, tsüklosporiin, ritonaviir, kinidiin, itrakonasool).

Trametiniibi toime teistele ravimitele

In vitro ja *in vivo* andmete põhjal ei mõjuta trametiniib tõenäoliselt olulisel määral teiste ravimite farmakokineetikat koostoimete kaudu CYP ensüümide või transporteritega (vt lõik 5.2). Trametiniib võib põhjustada BCRP substraatide (nt pitavastatiini) mööduvat inhibeerimist sooles, mida aitab vähendada nende ainete ja trametiniibi hajutatud manustamine (2-tunnise vahega).

Kliiniliste andmete põhjal ei kao hormonaalsete kontratseptiivide toime, kui neid manustatakse samaaegselt trametiniibiga (vt lõik 5.2).

Kombinatsioonravi dabrafeniibiga

Kui trametiniibi kasutatakse koos dabrafeniibiga vt koostoimeid dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudest 4.4 ja 4.5.

Toidu mõju trametiniibile

Nii monoteeraapia korral kui kombinatsioonis dabrafeniibiga peavad patsiendid trametiniibi võtma vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki, sest toit mõjutab trametiniibi imendumist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised / kontratseptsioon naistel

Rasestuda võivad naised peavad ravi ajal ja 16 nädalat pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid kontratseptsiooni meetodeid.

Dabrafeniibi kasutamine võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust ja seetõttu tuleb trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi korral kasutada alternatiivseid kontratseptsiooni meetodeid, näiteks barjäärmeetodit. Täiendavat teavet lugeda dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Rasedus

Rasedatel ei ole trametiniibiga asjakohaseid ja kontrollitud uuringuid läbi viidud. Loomkatsetes on ilmnenud reproduktsioonitoksilisus (vt lõik 5.3). Trametiniibi ei tohi rasedatele manustada. Kui trametiniibi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub trametiniibi võtmise ajal, peab patsienti teavitama võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas trametiniib eritub rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima, ei saa välistada riski rinnapiimatoidul imikule. Trametiniibi ei tohi imetavatele naistele manustada. Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi trametiniibiga, võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Trametiniibi monoterapia ja ka dabrafeniibi kombinatsioonravi kohta inimestelt saadud andmed puuduvad. Loomadel ei ole fertiilsusuuringuid teostatud, kuid täheldatud on ebasoodsaid toimeid naisreproduktiivorganitele (vt lõik 5.3). Trametiniib võib kahjustada inimeste fertiilsust.

Mehed, kes saavad trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi

Loomadel on täheldatud dabrafeniibi kasutamisel toimet spermatogeneesile. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi saavaid mehi tuleb hoiatada võimaliku spermatogeneesi kahjustumise riski suhtes, mis võib olla pöördumatu. Täiendavat teavet lugeda dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trametiniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui hinnatakse patsiendi võimet sooritada otsustusvõimet, mootorseid ja kognitiivseid oskusi nõudvaid tegevusi, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja kõrvaltoimete profiili. Patsiendid peavad olema teadlikud, et tekkida võivad väsimus, pearinglus või silmaprobleemid, mis võivad neid tegevusi mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Trametiniibi monoterapia ohutust on hinnatud ühendatud ohutuspopulatsioonis, mis koosnes 329-st BRAF V600 mutantse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsiendist, keda raviti 2 mg trametiniibiga üks kord ööpäevas uuringutes MEK114267, MEK113583 ja MEK111054. Nendest patsientidest 211 said trametiniibi BRAF V600 mutantse melanoomi raviks randomiseeritud avatud III faasi uuringus MEK114267 (METRIC) (vt lõik 5.1). Trametiniibi kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 20\%$) olid lööve, kõhulahtisus, väsimus, perifeersed tursed, iiveldus ja aknetaoline dermatiit.

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi ohutust on hinnatud ühendatud ohutuspopulatsioonis, mis koosnes 1076-st BRAF V600 mutantse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsiendist, BRAF V600 mutantse III staadiumi melanoomiga patsiendist pärast täielikku resektiooni (adjuvantravi) ja kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsiendist, keda raviti 2 mg trametiniibiga üks kord ööpäevas ja 150 mg dabrafeniibiga kaks korda ööpäevas. Nendest patsientidest 559 said BRAF V600 mutantse melanoomi kombinatsioonravi kahes randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus MEK115306 (COMBI-d) ja MEK116513 (COMBI-v), 435 said BRAF V600 mutantse III staadiumi melanoomi adjuvantravi kombinatsiooni pärast täielikku resektiooni randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus BRF115532 (COMBI-AD) ning 82 said BRAF V600 mutantse NSCLC kombinatsioonravi mitme kohordiga mitterandomiseeritud II faasi uuringus BRF113928 (vt lõik 5.1).

Trametiiniibi kasutamisel kombinatsioonis dabrafeniibiga olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 20\%$) palavik, väsimus, iiveldus, külmavärinad, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, liigesvalu ja lööve.

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgsest järelevalvest saadud trametiiniibiga seotud kõrvaltoimed on esitatud allpool tabelis trametiiniibi monoterapiaga (tabel 4) ja trametiiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooni (tabel 5) kohta.

Kõrvaltoimed on allpool loetletud MedDRA organsüsteemi klassi järgi.

Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni:

Väga sage $\geq 1/10$

Sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$

Aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$

Harv $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kategooriad on määratud kliiniliste uuringute andmetel põhinevate absoluutsete esinemissageduste alusel. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4 Trametiiniibi monoterapiaga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus (kõik raskusastmed)	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Follikuliit
		Paronühhia
		Tselluliit
		Pustuloosne lööve
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus ^a
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Dehüdratsioon
Silma kahjustused	Sage	Ähmane nägemine
		Periorbitaalne turse
		Nägemishäired
	Aeg-ajalt	Korioretinopaatia
		Papillödeem
		Võrkkesta irdumine
		Võrkkesta veeni oklusioon
Südame häired	Sage	Vasaku vatsakese düsfunktsioon
		Väljutusfraktsiooni vähenemine
	Bradükardia	
Aeg-ajalt	Südamepuudulikkus	
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon
		Verejooks ^b
	Sage	Lümfödeem
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha
		Düspnoe
	Sage	Pneumoniit
	Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus

Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus
		Iiveldus
		Oksendamine
		Kõhukinnisus
		Kõhuvalu
		Suukuivus
	Sage	Stomatiit
Aeg-ajalt	Seedetrakti perforatsioon	
	Koliit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve
		Aknetaoline dermatiit
		Kuiv nahk
		Sügelus
		Alopeetsia
	Sage	Erüteem
		Palmaar-plantaarne erütrodüesteesia sündroom
		Nahafissuurid
Nahalõhed		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus
		Perifeersed tursed
		Palavik
	Sage	Näo turse
		Limaskestapõletik
		Asteenia
Uuringud	Väga sage	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
	Sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
		Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine
		Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres
^a Võib avalduda sümptomitena nagu palavik, lööve, maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine ja nägemishäired ^b Siia kuuluvad, kuid mitte ainult: ninaverejooks, veriroe, igemete veritsus, hematuria ning hemorroididest tingitud, pärasoole-, mao-, tupe-, konjunktiivi ja koljusisene verejooks ning protseduurijärgne verejooks.		

Tabel 5 Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus (kõik raskusastmed)	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Nasofarüngiit
	Sage	Kuseteede infektsioon
		Tselluliit
		Folikuliit
		Paronühhia
		Pustulaarne lööve
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvajaad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Naha lamerakk-kartsinoom ^a
		Papilloom ^b
	Aeg-ajalt	Seborröakeratoos
		Uus esmane melanoom ^c
		Nahanäsad
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Neutropeenia
		Aneemia
		Trombotsütopeenia
		Leukopeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus ^d
		Sarkoidoos
	Harv	Hemofagotsüütiline lümfhistiotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Dehüdratsioon
		Hüponatreemia
		Hüpfosfateemia
		Hüperglükeemia
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
		Pearinglus
Silma kahjustused	Sage	Ähmane nägemine
		Nägemishäired
		Uveit
	Aeg-ajalt	Korioretinopaatia
		Võrkkesta irdumine
		Periorbitaalne turse
Südame häired	Sage	Väljutusfraktsiooni vähenemine
	Aeg-ajalt	Bradükardia
	Teadmata	Müokardiit
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon
		Verejooks ^e
	Sage	Hüpotensioon
		Lümfödeem
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha
	Sage	Düspnoe
	Aeg-ajalt	Pneumoniit

Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu ^f	
		Kõhukinnisus	
		Kõhulahtisus	
		Iiveldus	
		Oksendamine	
	Sage	Suukuivus	
		Stomatiit	
	Aeg-ajalt	Pankreatiit	
		Koliit	
	Harv	Seedetrakti perforatsioon	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Kuiv nahk	
		Sügelus	
		Lööve	
		Erüteem ^g	
	Sage	Aknetaoline dermatiit	
		Aktiinkeratoos	
		Öine higistamine	
		Hüperkeratoos	
		Alopeetsia	
		Palmaar-plantaarne erütrodüesteesia sündroom	
		Nahakahjustus	
		Hüperhidroos	
		Pannikuliit	
		Nahafissuurid	
	Fotosensitiivsus		
	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom	
		Ravimireaktsioon eosinofilia ja süsteemsete sümptomitega	
		Generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit	
	Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesvalu
			Lihaskramplikus
Jäsemevalu			
Lihasspasmid ^h			
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus	
		Nefriit	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus	
		Külmavärinad	
		Asteenia	
		Perifeersed tursed	
		Palavik	
		Gripitaoline haigus	
	Sage	Limaskestapõletik	
		Näo turse	

Uuringud	Väga sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
		Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine
	Sage	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres
		Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine
		Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres
	^a Naha lamerakk-kartsinoom (cuSCC): SCC, naha SCC, SCC <i>in situ</i> (Boweni tõbi) ja keratoakantoom ^b Papilloom, naha papilloom ^c Pahaloomuline melanoom, metastaatiline pahaloomuline melanoom ja pindmiselt laienev III staadiumi melanoom ^d Sealhulgas ülitundlikkus ravimi suhtes ^e Verejooks erinevatest kohtadest, kaasa arvatud intrakraniaalne verejooks ja surmaga lõppev verejooks ^f Üla- ja alakõhu valu ^g Erüteem, generaliseerunud erüteem ^h Lihasspasmid, lihaste ja luustiku jäikus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Uued pahaloomulised kasvajad

Trametiniibi kasutamisel kombinatsioonis dabrafeniibiga võivad tekkida uued (naha ja mitte-naha) pahaloomulised kasvajad. Palun tutvuge dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Verejooks

Trametiniibi monoterapiiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga saavatel patsientidel esines verejookse, sealhulgas suuri verejookse ja surmaga lõppenud verejookse. Enamik verejookse on olnud kerged. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi ühendatud ohutuspopulatsioonis esines surmaga lõppenud intrakraniaalseid verejookse <1%-l (8/1076) patsientidest. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi puhul oli mediaanne aeg verejooksu esmakordse tekkeni 94 päeva melanoomi III faasi uuringutes ja 75 päeva NSCLC uuringus patsientidel, kes olid saanud eelnevat vähivastast ravi.

Verejooksuohut võib suurenedada antitrombootilise või antikoagulantravi samaaegsel kasutamisel. Verejooksu tuleb ravida vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.4).

LVEF vähenemine/vasaku vatsakese düsfunktsioon

Trametiniibi kasutamisel monoterapiiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga on teatatud LVEF vähenemisest trametiniibi kasutamisel. Kliinilistes uuringutes oli mediaanne aeg vasaku vatsakese düsfunktsiooni ja LVEF vähenemise esmase tekkimiseni vahemikus 2 kuni 5 kuud. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi ühendatud ohutuspopulatsioonis on LVEF vähenemist kirjeldatud 6%-l (65/1076) patsientidest; enamik juhtudest olid asümptomaatilised ja pöörduvad. Trametiniibi kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli LVEF madalam raviasutuses kehtestatud normivahemiku alampiirist. Vasaku vatsakese funktsiooni langust põhjustavate seisunditega patsientidel tuleb trametiniibi kasutada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Pürektsia

Kliinilistes uuringutes on pürektsiat kirjeldatud trametiniibi kasutamisel monoterapiiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga, kuid pürektsia esinemissagedus ja raskus on suuremad kombinatsioonravi puhul. Palun lugege dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.4 ja 4.8.

Maksa kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes on maksa kõrvaltoimeid kirjeldatud trametiniibi kasutamisel monoterapiiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga. Maksa kõrvaltoimetest kõige sagedamini esines ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemist ning enamik olid kas 1. või 2. raskusastme juhud. Trametiniibi monoterapiia puhul tekkis üle 90% nimetatud maksa kõrvaltoimetest esimese 6 ravikuu jooksul. Maksa kõrvaltoimed avastati kliinilistes uuringutes iga nelja nädala järel toimunud kontrolli käigus. Trametiniibi monoterapiiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga saavatel patsientidel on soovitatav kontrollida maksafunktsiooni iga nelja nädala järel 6 kuu jooksul. Seejärel võib maksafunktsiooni kontrolli jätkata vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõik 4.4).

Hüpertensioon

Nii monoterapiiana kui ka kombinatsioonis dabrafeniibiga on trametiniibi kasutamisega seoses kirjeldatud vererõhu tõusu nii olemasoleva hüpertensiooniga kui hüpertensioonita patsientidel. Vererõhku tuleb mõõta ravieelselt ja jälgida ravi ajal ning vajadusel rakendada hüpertensiooni ohjamiseks standardravi (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD) / pneumoniit

Trametiniibiga või kombinatsioonis dabrafeniibiga ravi saavatel patsientidel võib tekkida ILD või pneumoniit. ILD või pneumoniidi kahtluse korral tuleb katkestada trametiniibi kasutamine, kaasa arvatud patsientidel, kellel esinevad uued või progresseeruvad pulmonaalsed sümptomid ja leiud, sh köha, düspnoe, hüpoksia, pleuraefusioon või infiltraadid, kuni on teostatud kliinilised uuringud. Patsientidel, kellel diagnoositakse raviga seotud ILD või pneumoniit, tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Nägemishäired

Trametiniibi kasutamisel on täheldatud nägemiskahjustusi (sh RPED ja RVO). Trametiniibi kliinilistes uuringutes on kirjeldatud selliseid sümptomeid nagu ähmane nägemine, nägemisteravuse langus ja muud nägemishäired (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lööve

Löövet on täheldatud ligikaudu 60% patsientidest, kes said trametiniibi monoterapiiana, ning ligikaudu 24% patsientidest trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi uuringute ühendatud ohutuspopulatsioonis. Enamik neist olid 1. või 2. raskusastme juhud ning nende tõttu ei olnud vaja ravi katkestada ega annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Rabdomüolüüs

Trametiniibi monoterapiiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga kasutatavatel patsientidel on kirjeldatud rabdomüolüüsi teket. Rabdomüolüüsi nähtude või sümptomite tekkimisel on vajalik asjakohane kliiniline hindamine ja ravi vastavalt näidustusele (vt lõik 4.4).

Pankreatiit

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel on teatatud pankreatiidist. Palun vaadake dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Neerupuudulikkus

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel on teatatud neerupuudulikkusest. Palun vaadake dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Patsientide erirühmad

Eakad

Trametiniibi III faasi uuringus mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsientidel (n=211) olid 49 patsienti (23%) 65-aastased või vanemad ja 9 patsienti (4%) 75-aastased või vanemad. Kõrvaltoimete ja tõsiste kõrvaltoimete uuritavate osakaal oli sarnane alla 65-aastaste ning 65-aastaste ja vanemate uuritavate seas. 65-aastastel ja vanematel patsientidel tekkisid alla 65-aastastega võrreldes suurema tõenäosusega kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja ravimi kasutamine püsivalt lõpetada, annust vähendada või ravi katkestada.

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi ühendatud ohutuspopulatsioonis (n=1076) olid 265 patsienti (25%) ≥ 65 -aastased ja 62 patsienti (6%) ≥ 75 -aastased. Kõrvaltoimete esinemise osakaal oli kõigis uuringutes sarnane < 65 -aastaste ja ≥ 65 -aastaste seas. ≥ 65 -aastastel patsientidel tekkisid võrreldes < 65 -aastastega suurema tõenäosusega kõrvaltoimed ja tõsised kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja ravimi kasutamine püsivalt lõpetada, annust vähendada või ravi katkestada.

Neerukahjustus

Kerge või keskmise raskusega neerukahjustuse korral ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel peab trametiniibi kasutama ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Keskmise raskusega või raske maksakahjustusega patsientidel peab trametiniibi kasutama ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi ajumetastaasidega patsientidel

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust hinnati BRAF V600 mutatsioon-positiivse melanoomiga ajumetastaasidega patsientidel mitme kohordiga avatud II faasi uuringus. Nendel patsientidel täheldatud ohutusprofiil on kooskõlas kombinatsioonravi ühendatud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Trametiniibi monoterapia kliinilistes uuringutes kirjeldati ühte juhusliku üleannustamise juhtu ühekordse 4 mg annusega. Selle järgselt kõrvaltoimeid ei kirjeldatud. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes teatasid 11 patsienti üleannustamisest (4 mg); tõsistest kõrvaltoimetest ei teatatud. Üleannustamise korral spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleks kasutada toetavat ravi, millega vajadusel kaasneb vastav jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakasvatajad ained, proteiini kinaasi inhibiitor, mitogeen-aktiveeritud proteiini kinaasi (MEK) inhibiitorid, ATC-kood: L01EE01

Toimemehhanism

Trametiniib on mitogeen-aktiveeritud ekstratsellulaarse signaali reguleeritud kinaas 1 (MEK1) ja MEK2 aktivatsiooni ja kinaasi aktiivsuse pöörduva toimega väga selektiivne allosteeriline inhibiitor. MEK valgud on ekstratsellulaarse signaaliga aktiveeritava kinaasi (ERK) raja komponendid. Melanoomi ja teiste vähkide puhul see rada sageli aktiveeritakse BRAF muteerunud vormide poolt, mis aktiveerib MEK-i. Trametiniib inhibeerib MEK-i aktivatsiooni BRAF-i poolt ning pärsib MEK kinaasi aktiivsust. Trametiniib inhibeerib BRAF V600 mutantse melanoomi rakuliinide kasvu ning on BRAF V600 mutantse melanoomi loomudelites demonstreerinud kasvajakasvatust toimet.

Kombinatsioonis dabrafeniibiga

Dabrafeniib on RAF kinaaside inhibiitor. Onkogeensed BRAF mutatsioonid põhjustavad RAS/RAF/MEK/ERK raja aktivatsiooni. Seega inhibeerib trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioon kahte kinaasi selles rajas, MEK-i ja RAF-i, ning nende kombinatsioon võimaldab samaaegselt rada inhibeerida. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonil on kasvajakasvatane toime BRAF V600 mutatsiooniga melanoomi rakkudele *in vitro* ning *in vivo* lükkab edasi resistentsuse teket BRAF V600 mutatsiooniga melanoomi ksenograafides.

BRAF mutatsioonide kindlakstegemine

Enne trametiniibi või dabrafeniibiga kombinatsiooni manustamist peab olema valideeritud testi abil kindlaks tehtud, et patsiendil on BRAF V600 mutatsiooniga kasvaja.

Kliinilistes uuringutes tehti BRAF V600 mutatsiooni testimine tsentraalselt BRAF mutatsiooni analüüsi abil, milleks kasutati kõige viimati saadud kasvaja proovi. Esmase kasvaja või kasvaja metastaasi testimiseks kasutati valideeritud polümeraasiahela reaktsiooni (PCR) analüüsi, mille töötas välja Response Genetics Inc. See analüüs on spetsiaalselt välja töötatud selleks, et eristada omavahel V600E ja V600K mutatsioone. Uuringus osalemiseks osutusid sobilikuks ainult patsiendid, kellel oli BRAF V600E või V600K mutatsiooniga kasvaja.

Järgnevalt testiti kõiki proove uuesti, kasutades CE-märgistusega bioMerieux (bMx) THxID BRAF valideeritud analüüsi. bMx THxID BRAF analüüs on alleelispetsiifiline PCR, milleks kasutatakse formaliinis fikseeritud parafiini sisestatud (FFPE) kasvajakasvatusest isoleeritud DNA-d. See test loodi avastamiseks BRAF V600E ja V600K mutatsioone ning testil on suur sensitiivsus (V600E ja V600K osakaal kuni 5% järjestustest metsikut tüüpi DNA järjestuse foonil). Mittekliinilised ja kliinilised uuringud, kus kasutati retrospektiivset kahesuunalist Sangeri sekveneerimist, on näidanud, et see analüüs avastab ka harvem esineva BRAF V600D mutatsiooni ja V600E/K601E mutatsiooni, kuid väiksema sensitiivsusega. Mittekliinilistest ja kliinilistest uuringutest saadud proovide põhjal (n = 876), mis olid THxID BRAF analüüsi põhjal mutatsiooni suhtes positiivsed ja mida lisaks analüüsiti ka referentsmeetodi ehk sekveneerimise teel, oli analüüsi spetsiifilisus 94%.

Farmakodünaamilised toimed

Trametiniib pärssis fosforüülitud ERK-i taset BRAF mutantse melanoomi kasvaja rakuliinides ja melanoomi ksenograafi mudelites.

BRAF ja NRAS mutatsioon-positiivse melanoomiga patsientidel viis trametiniibi manustamine kasvaja biomarkerite annusest sõltuvate muutusteni, sh fosforüülitud ERK-i inhibeerimise, Ki67 (rakkude proliferatsiooni marker) inhibeerimise ja p27 (apoptoosi marker) tõusuni. Trametiniibi keskmine kontsentratsioon, mida täheldatakse pärast 2 mg üks kord ööpäevas korduvat manustamist, ületab prekliinilist sihtkontsentratsiooni 24-tunnise manustamisintervalli jooksul, tagades seeläbi MEK raja püsiva inhibeerimise.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitteresetseeritav või metastaatiline melanoom

Kliinilistes uuringutes hinnati ainult naha melanoomiga patsiente. Silma või limaskestast melanoomiga patsientidel ei ole ravimi efektiivsust hinnatud.

- Trametiniib kombinatsioonis dabrafeniibiga

Varem ravi mittesaanud patsiendid

Kahes III faasi uuringus ja ühes toetavas I/II faasi uuringus hinnati soovitatavas annuses trametiniibi (2 mg üks kord ööpäevas) ja dabrafeniibi (150 mg kaks korda ööpäevas) kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust BRAF V600 mutatsiooniga mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga täiskasvanud patsientidel.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 oli III faasi randomiseeritud topeltpime uuring, mis võrdles dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni dabrafeniibi ja platseeboga mitteresetseeritava (IIIC staadiumi) või metastaatilise (IV staadiumi) BRAF V600E/K mutatsioon-positiivse nahamelanoomiga isikute esimese valiku ravina. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) ja põhiline teisene tulemusnäitaja üldine elulemus (*overall survival*, OS). Uuringualused stratifitseeriti laktaatdehüdrogenaasi (LDH) taseme (> normivahemiku ülempiirist [ULN] *versus* ≤ ULN) ja BRAF mutatsiooni (V600E *versus* V600K) järgi.

Kokku 423 isikut randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas kombinatsiooni (n = 211) või dabrafeniibi (n = 212). Enamik uuritavaid olid euroopiidse rassi esindajad (> 99%) ja meessoost (53%) keskmise vanusega 56 aastat (28% olid 65-aastased ja vanemad). Enamikel uuringualustel oli IVM1c staadiumi haigus (67%). Enamikel oli ravigeelselt LDH ≤ ULN (65%), *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) sooritusvõime 0 (72%) ja vistseraalne haigus (73%). Suuremal osal uuritavatest oli BRAF V600E mutatsioon (85%). Ajumetastaasidega isikuid uuringusse ei kaasatud.

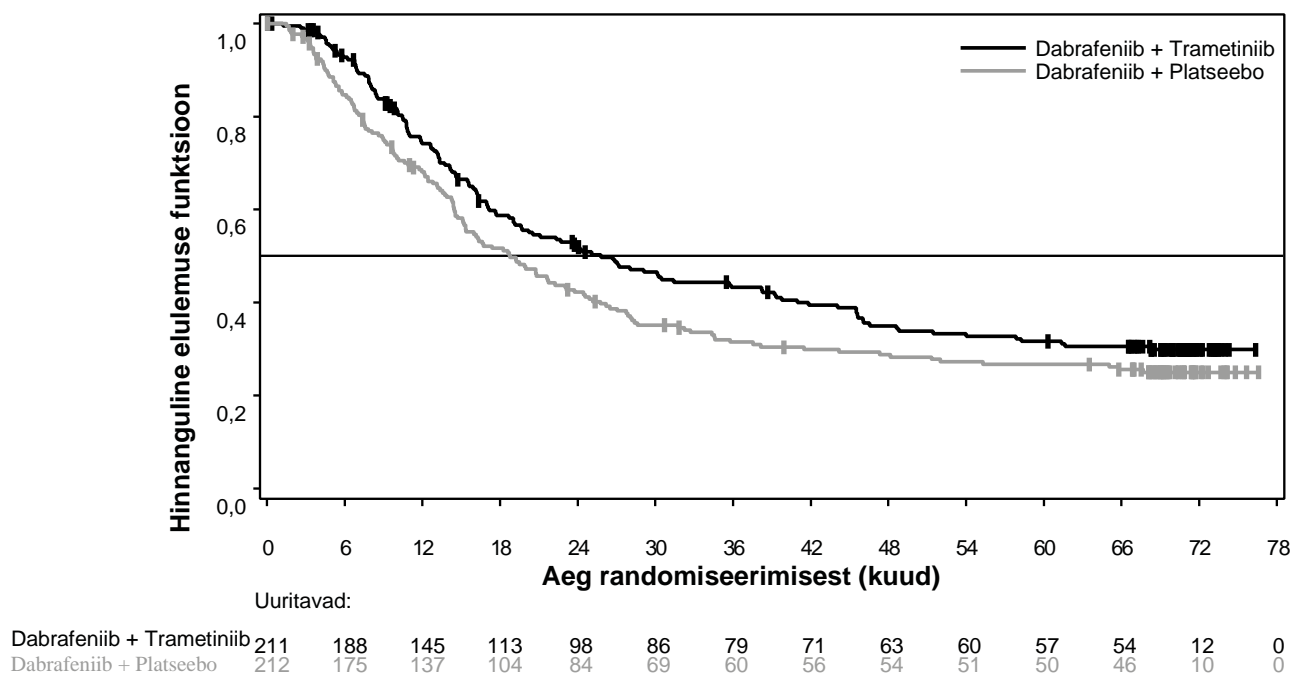
Tabelis 6 on esitletud üldise elulemuse mediaan ja hinnangulised 1, 2, 3, 4 ja 5 aasta elulemuse määrad. 5 aasta üldise elulemuse analüüs näitas, et üldise elulemuse mediaan kombinatsioonravi rühmas oli ligikaudu 7 kuud kõrgem kui dabrafeniibi monoterapia rühmas (25,8 kuud *versus* 18,7 kuud), kusjuures 5 aasta elulemuse määr kombinatsioonravi rühmas oli 32% ja dabrafeniibi monoterapia rühmas 27% (tabel 6, joonis 1). Kaplan-Meieri üldise elulemuse graafik iseloomustab stabiliseerumist vahemikus 3 kuni 5 aastat (vt joonis 1). Ravigeelse normaalse laktaatdehüdrogenaasi tasemega patsientidel oli 5 aasta üldise elulemuse määr kombinatsioonravi rühmas 40% (95% CI: 31,2; 48,4) ja dabrafeniibi monoterapia rühmas 33% (95% CI: 25,0; 41,0); ravigeelse kõrgeenenud laktaatdehüdrogenaasi tasemega patsientidel oli see kombinatsioonravi rühmas 16% (95% CI: 8,4; 26,0) ja dabrafeniibi monoterapia rühmas 14% (95% CI: 6,8; 23,1).

Tabel 6 Uuringu MEK115306 üldise elulemuse tulemused (COMBI-d)

	Üldise elulemuse analüüs (andmete lõppkuupäev: 12. jaan 2015)		5 aasta üldise elulemuse analüüs (andmete lõppkuupäev: 10. det 2018)	
	Dabrafeniib + Trametiniib (n=211)	Dabrafeniib + Platseebo (n=212)	Dabrafeniib + Trametiniib (n=211)	Dabrafeniib+ Platseebo (n=212)
Patsientide arv				
Surnud (juht), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Hinnanguline üldine elulemus (kuud)				
Mediaan (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)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-väärtus	0,011		NA	
Hinnanguline üldine elulemus, % (95% CI)	Dabrafeniib + Trametiniib (n=211)		Dabrafeniib + Platseebo (n=212)	
1. aastal	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
2. aastal	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
3. aastal	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
4. aastal	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
5. aastal	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	

NR = saavutamata, NA = mittekohalduv

Joonis 1 Kaplan-Meieri üldise elulemuse graafik uuringust MEK115306 (ravikavatsusega populatsioon)



Paranemine progressioonivaba elulemuse esimeses tulemusnäitajas säilis 5 aasta jooksul kombinatsioonravi rühmas võrreldes dabrafeniibi monoteerapiaga. Paranemist täheldati ka üldises ravivastuse määras (ORR) ja pikemat ravivastuse kestust (DoR) täheldati kombinatsioonravi rühmas võrreldes dabrafeniibi monoteerapiaga (tabel 7).

Tabel 7 Uuringu MEK115306 efektiivsustulemusnäitajad (COMBI-d)

Tulemusnäitaja	Esmane analüüs (andmete lõppkuupäev: 26. aug 2013)		Uuendatud analüüs (andmete lõppkuupäev: 12. jaan 2015)		5 aasta analüüs (andmete lõppkuupäev: 10. dets 2018)	
	Dabrafeniib + Trametiniib (n=211)	Dabrafeniib + Platseebo (n=212)	Dabrafeniib + Trametiniib (n=211)	Dabrafeniib + Platseebo (n=212)	Dabrafeniib + Trametiniib (n=211)	Dabrafeniib + Platseebo (n=212)
Progressioonivaba elulemus^a						
Haiguse progresseerumine või surm, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Progressioonivaba elulemuse mediaanne aeg (kuudes) (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)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
p-väärtus	0,035		<0,001 ^f		NA	
Üldine ravivastuse määr^b % (95 % CI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Üldise ravivastuse määra erinevus (95 % CI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
p-väärtus	0,0015		0,0014 ^f		NA	
Ravivastuse kestus^c (kuudes) Mediaan (95% CI)	9,2 ^d (7,4; NR)	10,2 ^d (7,5; NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
a – Progressioonivaba elulemus (uurija hinnatud) b – Üldine ravivastuse määr = täielik ravivastus + osaline ravivastus c – Ravivastuse kestus d – Aruandluse ajal enamik (≥ 59%) uurija hinnatud ravivastuseid endiselt püsisid e – Ümardamata üldise ravivastuse määra tulemuse põhjal arvutatud üldise ravivastuse määra erinevus f – Uuendatud analüüs ei olnud eelnevalt planeeritud ja p-väärtus ei olnud mitmiktestimise suhtes kohandatud NR = Saavutamata NA = Mittekohalduv						

MEK116513 (COMBI-v):

Uuring MEK116513 oli kahe uuringurühmaga randomiseeritud avatud III faasi uuring, mis võrdles dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi vemurafeniibi monoterapiaga BRAF V600 mutatsioon-positiivse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi ravis. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus ja põhiline teisene tulemusnäitaja progressioonivaba elulemus. Uuringualused stratifitseeriti laktaatdehüdrogenaasi (LDH) taseme ($>$ normivahemiku ülempiirist [ULN] *versus* \leq ULN) ja BRAF mutatsiooni (V600E *versus* V600K) järgi.

Kokku 704 isikut randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas kombinatsiooni või vemurafeniibi. Enamik uuritavaid olid euroopiidse rassi esindajad ($>$ 96%) ja meessoost (55%) keskmise vanusega 55 aastat (24% olid 65-aastased ja vanemad). Enamikel uuringualustel oli IV M1c staadiumi haigus (kokku 61%). Enamikel oli ravieelselt LDH \leq ULN (67%), ECOG sooritusvõime 0 (70%) ja vistseraalne haigus (78%). Kokku 54%-l uuritavatest oli ravieelselt vähem kui 3 haiguskollet. Suuremal osal uuritavatest oli BRAF V600E mutatsioon-positiivne melanoom (89%). Ajumetastaasidega isikuid uuringusse ei kaasatud.

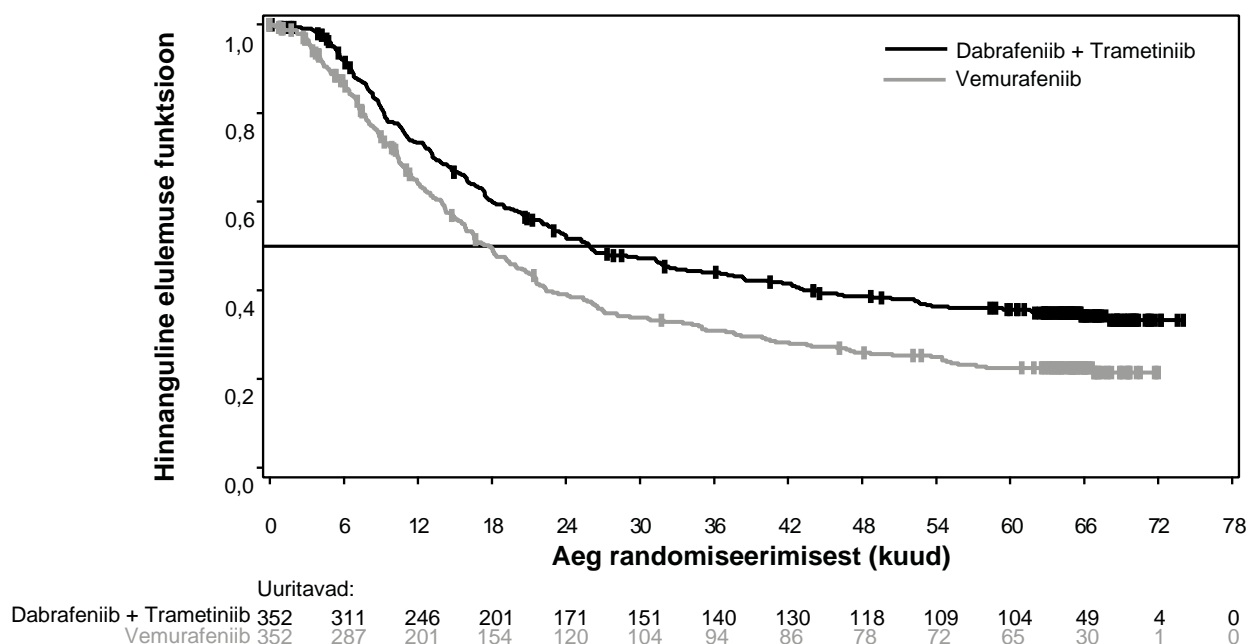
Tabelis 8 on esitletud üldise elulemuse mediaan ja hinnangulised 1, 2, 3, 4 ja 5 aasta elulemuse määrad. 5 aasta üldise elulemuse analüüs näitas, et üldise elulemuse mediaan kombinatsioonravi rühmas oli ligikaudu 8 kuud kõrgem kui vemurafeniibi monoterapias rühmas (26,0 kuud *versus* 17,8 kuud), kusjuures 5 aasta elulemuse määr kombinatsioonravi rühmas oli 36% ja vemurafeniibi monoterapias rühmas 23% (tabel 8, joonis 2). Kaplan-Meieri üldise elulemuse graafik iseloomustab stabiliseerumist vahemikus 3 kuni 5 aastat (vt joonis 2). Ravieelse normaalse laktaatdehüdrogenaasi tasemega patsientidel oli 5 aasta üldise elulemuse määr kombinatsioonravi rühmas 46% (95% CI: 38,8; 52,0) ja vemurafeniibi monoterapias rühmas 28% (95% CI: 22,5; 34,6); ravieelse kõrgeenenud laktaatdehüdrogenaasi tasemega patsientidel oli see kombinatsioonravi rühmas 16% (95% CI: 9,3; 23,3) ja vemurafeniibi monoterapias rühmas 10% (95% CI: 5,1; 17,4).

Tabel 8 Uuringu MEK116513 üldise elulemuse tulemused (COMBI-v)

	Üldise elulemuse analüüs (andmete lõppkuupäev: 13. märts 2015)		5 aasta üldise elulemuse analüüs (andmete lõppkuupäev: 08. okt 2018)	
	Dabrafeniib + Trametiniib (n=352)	Vemurafeniib (n=352)	Dabrafeniib + Trametiniib (n=352)	Vemurafeniib (n=352)
Patsientide arv				
Surnud (juht), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Hinnanguline üldine elulemus (kuud)				
Mediaan (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)
Kohandatud riskitiheduste suhe (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-väärtus	<0,001		NA	
Hinnanguline üldine elulemus, % (95% CI)				
	Dabrafeniib + Trametiniib (n=352)		Vemurafeniib (n=352)	
1. aastal	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
2. aastal	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
3. aastal	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
4. aastal	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
5. aastal	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = saavutamata, NA = mittekohalduv

Joonis 2 Kaplan-Meieri täpsustatud üldise elulemuse analüüsi graafik üldise elulemuse uuringust MEK116513



Paranemine progressioonivaba elulemuse esmases tulemusnäitajas säilis 5 aasta jooksul kombinatsioonravi rühmas võrreldes vemurafeniibi monoterapiaga. Paranemist täheldati ka ORR-s ja ja pikemat DoR-i täheldati kombinatsioonravi rühmas võrreldes vemurafeniibi monoterapiaga (tabel 9).

Tabel 9 Uuringu MEK116513 efektiivsustulemusnäitajad (COMBI-v)

Tulemusnäitaja	Esmane analüüs (andmete lõppkuupäev: 17. apr 2014)		5 aasta analüüs (andmete lõppkuupäev: 08. okt 2018)	
	Dabrafeniib + Trametiniib (n=352)	Vemurafeniib (n=352)	Dabrafeniib + Trametiniib (n=352)	Vemurafeniib (n=352)
Progressioonivaba elulemus^a				
Haiguse progresseerumine või surm, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Progressioonivaba elulemuse mediaanne aeg (kuudes) (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)
Riskitiheduste suhe (95 % CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
p-väärtus	<0,001		NA	
Üldine ravivastuse määr^b % (95 % CI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Üldise ravivastuse määra erinevus (95 % CI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
p-väärtus	0,0005		NA	
Ravivastuse kestus^c (kuudes) Mediaan (95 % CI)	13,8 ^d (11,0; NR)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
a – Progressioonivaba elulemus (uurija hinnatud) b – Üldine ravivastuse määr = täielik ravivastus + osaline ravivastus c – Ravivastuse kestus d – Aruandluse ajal enamik (59% dabrafeniib+trametiniibi ja 42% vemurafeniibi puhul) uurija hinnatud ravivastuseid endiselt püsisid NR = Saavutamata NA = Mittekohalduv				

Eelnev ravi BRAF inhibiitoriga

Piiratud hulgal andmeid on saadud patsientide kohta, kes kasutavad trametiniibi kombinatsioonis dabrafeniibi ja kelle haigus on progresseerunud eelneva BRAF-inhibiitori kasutamise ajal.

Uuringu BRF113220 osas B osales 26 patsiendist koosnev kohort, kelle haigus oli progresseerunud BRAF inhibiitori kasutamise ajal. Trametiniibi (2 mg üks kord ööpäevas) ja dabrafeniibi (150 mg kaks korda ööpäevas) kombinatsiooni puhul täheldati piiratud kliinilist toimet patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud BRAF inhibiitori kasutamise ajal (vt lõik 4.4). Uurija hinnatud kinnitatud ravivastuse määr oli 15% (95% CI: 4,4, 34,9) ja progressioonivaba elulemuse mediaan 3,6 kuud (95% CI: 1,9, 5,2). Sarnaseid tulemusi täheldati 45 patsiendil, kes läksid dabrafeniibi monoteeraapialt üle trametiniibi (2 mg üks kord ööpäevas) ja dabrafeniibi (150 mg kaks korda ööpäevas) kombinatsioonile selle uuringu osas C. Nendel patsientidel täheldatud kinnitatud ravivastuse määr oli 13% (95% CI: 5,0, 27,0) ja progressioonivaba elulemuse mediaan 3,6 kuud (95% CI: 2, 4).

Ajumetastaasidega patsiendid

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust hinnati BRAF mutatsioon-positiivse melanoomiga patsientidel, kellel tekkisid ajumetastaasid, mitterandomiseeritud, avatud mitmekeskuselises II faasi uuringus (COMBI-MB uuring). Kokku kaasati 125 patsienti nelja kohorti:

- Kohort A: BRAFV600E mutatsioon-positiivse melanoomiga patsiendid asümptomaatiliste aju metastaasidega, kes ei olnud saanud eelnevat paikset ravi ajule ja kelle ECOG sooritusvõime oli 0 või 1.
- Kohort B: BRAFV600E mutatsioon-positiivse melanoomiga patsiendid asümptomaatiliste aju metastaasidega, kes olid saanud eelnevat paikset ravi ajule ja kelle ECOG sooritusvõime oli 0 või 1.
- Kohort C: BRAFV600D/K/R mutatsioon-positiivse melanoomiga patsiendid asümptomaatiliste aju metastaasidega, kes olid või ei olnud saanud eelnevat paikset ravi ajule ja kelle ECOG sooritusvõime oli 0 või 1.
- Kohort D: BRAFV600D/E/K/R mutatsioon-positiivse melanoomiga patsiendid sümptomaatiliste aju metastaasidega, kes olid või ei olnud saanud eelnevat paikset ravi ajule ja kelle ECOG sooritusvõime oli 0 või 1 või 2.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kohordi A intrakraniaalne ravivastus- kinnitatud intrakraniaalse vastusega patsientide protsent, hinnatuna uurija poolt soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (RECIST) versioon 1.1 alusel. Uuringu teisene tulemusnäitaja oli kohortides B, C ja D uurija poolt hinnatud intrakraniaalne ravivastus. Laias usaldusvahemikus (95% CI) ilmneva väikese uuringuvalimi tõttu tuleb kohortide B, C ja D tulemusi ettevaatusega tõlgendada. Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 10.

Tabel 10 Uuringu COMBI-MB efektiivsuse andmed uurija hinnangul

	Kõik ravitud patsiendipopulatsioonid			
Tulemusnäitajad/ hinnang	Kohort A N=76	Kohort B N=16	Kohort C N=16	Kohort D N=17
Intrakraniaalne ravivastuse määr, % (95 % CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Intrakraniaalse ravivastuse määra kestus, mediaan, kuud (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)
Üldine ravivastuse määr, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Progressioonivaba elulemus, mediaan, kuud (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)
Progressioonivaba elulemus, mediaan, kuud (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 = Usaldusvahemik NR = Saavutamata				

- Trametiniibi monoterapia

Patsiendid, kes ei olnud varem ravi saanud

Randomiseeritud avatud III faasi uuringus (MEK114267 [METRIC]) hinnati trametiniibi efektiivsust ja ohutust mitteresetseeritava või metastaatilise BRAF mutantse melanoomiga (V600E ja V600K) patsientidel. Vajalik oli BRAF V600 mutatsiooni staatuse määramine.

Patsiendid (N = 322), kes ei olnud varem ravi saanud või kes võisid olla saanud eelnevat ühte keemiaravi metastaatilise haiguse tõttu [ravikavatsuslik (ITT) populatsioon] randomiseeriti 2:1 saama trametiniibi 2 mg üks kord ööpäevas või kemoterapiat (dakarbasiin 1000 mg/m² iga 3 nädala järel või paklitaksel 175 mg/m² iga 3 nädala järel). Kõikide patsientide ravi jätkus kuni haiguse progresseerumise, surma või uuringust lahkumiseni.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli hinnata trametiniibi efektiivsust võrreldes kemoterapiaga progressioonivaba elulemuse (PFS) suhtes kaugelearenenud/metastaatilise BRAF V600E/K mutatsioon-positiivse melanoomiga patsientidel, kellel puudus varasem ajumetastaaside anamnees (N = 273); see loeti esmase efektiivsuse populatsiooniks. Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus ITT populatsioonis ja üldine elulemus, üldine ravivastuse määr ja ravivastuse kestus esmase efektiivsuse populatsioonis ja ITT populatsioonis. Kemoterapia rühma patsientidel oli lubatud üle minna trametiniibi rühma pärast haiguse progresseerumise sõltumatut kinnitamist. Kemoterapia rühma patsientidest, kellel leidis kinnitust haiguse progresseerumine, läksid trametiniibile üle kokku 51 patsienti (47%).

Ravieelsed tunnused olid tasakaalus ravirühmade vahel esmase efektiivsuse populatsioonis ja ITT populatsioonis. ITT populatsioonis olid 54% patsientidest mehed ja kõik olid euroopiidse rassi esindajad. Keskmine vanus oli 54 aastat (22% olid 65-aastased või vanemad); kõikidel patsientidel oli ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1 ning 3%-l olid anamneesis ajumetastaasid. Enamikel patsientidel (87%) ITT populatsioonis oli BRAF V600E mutatsioon ja 12% patsientidest BRAF V600K mutatsioon. Enamik patsiente (66%) ei olnud saanud eelnevat kemoterapiat kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu.

Esmase efektiivsuse populatsioonis täheldatud efektiivsuse tulemused olid kooskõlas ITT populatsioonis täheldatuga; seetõttu on tabelis 11 toodud ainult ITT populatsiooni kohta saadud efektiivsuse andmed. Joonisel 3 on esitatud üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad (*post-hoc* analüüs, 20. mai 2013).

Tabel 11 Uuriija hinnatud efektiivsuse tulemused (ITT populatsioon)

Tulemusnäitaja	Trametiniib	Kemoteraapia^a
Progressioonivaba elulemus	(N = 214)	(N = 108)
PFS mediaan (kuud) (95% CI)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI) p-väärtus	0,45 (0,33; 0,63) <0,0001	
Üldine ravivastuse määr (%)	22	8
ITT = ravikavatsuslik; PFS = progressioonivaba elulemus; CI = usaldusvahemik.		
^a Kemoteraapia hõlmas dakarbaasiini (DTIC) 1000 mg/m ² iga 3 nädala järel või paklitakseeli 175 mg/m ² iga 3 nädala järel.		

Progressioonivaba elulemuse tulemus oli kooskõlas V600K mutatsioon-positiivse melanoomiga patsientide alarühmas (HR = 0,50; [95% CI: 0,18, 1,35], p=0,0788).

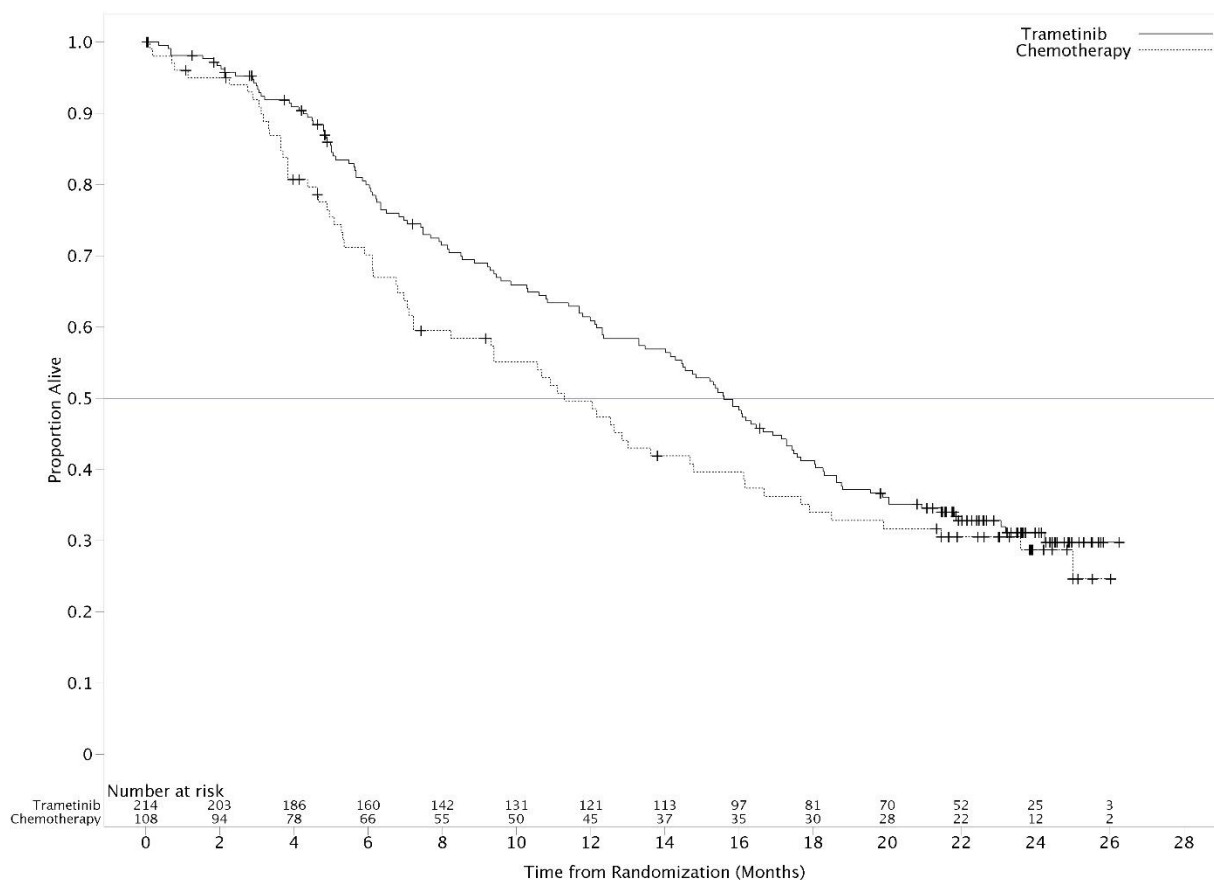
Täiendav üldise elulemuse analüüs viidi läbi 20. mai 2013. a seisuga vaheandmete põhjal, vt tabel 12.

2011. a oktoobri seisuga oli ravi vahetanud 47% uuritavatest, samal ajal kui 2013. a mai seisuga oli ravi vahetanud 65%.

Tabel 12 Elulemuse andmed esmasest ja *post-hoc* analüüsist

Andmete kuupäev	Ravi	Surmade arv (%)	Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	Riskitiheduste suhe (95% CI)	Elulemuse protsent 12. kuul (95% CI)
26. oktoober 2011	Kemoteraapia (n=108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32; 0,92)	NR
	Trametiniib (n=214)	35 (16)	NR		NR
20. mai 2013	Kemoteraapia (n=108)	67 (62)	11,3 (7,2; 14,8)	0,78 (0,57; 1,06)	50 (39, 59)
	Trametiniib (n=214)	137 (64)	15,6 (14,0; 17,4)		61 (54, 67)
NR=saavutamata					

Joonis 3 Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad (OS -ad hoc analüüs 20. mai 2013)



Eelnev ravi BRAF inhibiitoriga

Ühe uuringurühmaga II faasi uuringus, mille eesmärk oli hinnata üks kord ööpäevas 2 mg trametiniibi manustamise järgset objektiivse ravivastuse määra, ohutust ja farmakokineetikat BRAF V600E, V600K või V600D mutatsioon-positiivse metastaatilise melanoomiga patsientidel (MEK113583), oli kaks kohorti: kohort A: patsiendid, kes olid saanud eelnevat ravi BRAF inhibiitoriga kas koos muu eelneva raviga või ilma, kohort B: vähemalt ühte eelnevat kemoterapiat või immunoterapiat saanud patsiendid, kes ei olnud saanud eelnevat ravi BRAF inhibiitoriga.

Selle uuringu kohordis A ei ilmnunud trametiniibi kliinilist efektiivsust patsientidel, kelle haigus oli eelneva BRAF inhibiitorravi ajal progresseerunud.

III staadiumi melanoomi adjuvantravi

BRF115532 (COMBI-AD)

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust uuriti mitmekeskeselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus, kuhu kaasati III staadiumi (IIIA [lümfisõlmede metastaas >1 mm], IIIB või IIIC staadium) BRAF V600 E/K mutatsiooniga nahamelanoomi patsiente pärast täielikku reseksiooni.

Patsiendid randomiseeriti kaheks grupiks saama kas kombinatsioonravi (150 mg dabrafeniibi kaks korda ööpäevas ja 2 mg trametiniibi üks kord ööpäevas) või kahte platseebot 12 kuu jooksul. Uuringusse saamise eelduseks oli melanoomi täielik reseksioon koos täieliku lümfadenektoomiaga 12 nädala jooksul enne randomiseerimist. Ükskõik missugune eelnev süsteemne vähivastane ravi, sealhulgas kiiritusravi, ei olnud lubatud. Patsiendid, kelle anamneesis oli eelnev pahaloomuline kasvaja, kuid kes olid vähemalt 5 aastat haigusvabad, olid uuringukõlblikud. Uuringusse ei kaasatud kinnitatud RAS mutatsiooniga pahaloomulise kasvajaga patsiendid. Patsiendid stratifitseeriti BRAF mutatsiooni (V600E versus V600K) ja haiguse operatsioonieelse staadiumi järgi, kasutades Ameerika Vähktõve Ühendkomitee (ing k *American Joint Committee on Cancer*) 7.väljaande melanoomi staadiumite süsteemi (III staadiumi alastaadiumite kaupa, mis näitavad lümfisõlme erinevate tasemete haaratust ja esmase kasvaja suurust ja haavandumist). Esmane tulemusnäitaja oli uurija hinnatud retsidiivivaba elulemus (*relapse-free survival*, RFS)- aeg randomiseerimisest kuni haiguse kordumiseni või mis tahes põhjusel surmani. Radioloogiliselt hinnati kasvajat esimesel kahel aastal iga 3 kuu järel ja edaspidi iga 6 kuu järel seni, kuni märgati esimest retsidiivi. Teisesed tulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS; põhiline teisene tulemusnäitaja), retsidiivivaba aeg (*freedom from relapse*, FFR) ja kaugmetastaasi-vaba elulemus (*distant metastasis-free survival*; DMFS).

Kokku 870 patsienti randomiseeriti kombinatsioonravi (n=438) ja platseebo (n=432) rühma. Enamik patsiente olid valge rassi esindajad (99%) ja meessoost (55%), mediaanvanusega 51 aastat (18% olid ≥65-aastased). Uuring sisaldas patsiente III staadiumi kõigi alastaadiumitega enne reseksiooni; 18% neist patsientidest tuvastati lümfisõlmede haaratus üksnes mikroskoobiga ja neil ei olnud esmase kasvaja haavandumist. Enamusel patsientidest oli BRAF V600E mutatsioon (91%). Esmase analüüsi ajal oli jälgimise mediaanne kestus (aeg randomiseerimisest viimase kontakti või surmani) 2,83 aastat dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi rühmas ja 2,75 aastat platseeborühmas.

Retsidiivivaba elulemuse esmase analüüsi tulemused on esitletud tabelis 13. Uuring näitas retsidiivivaba elulemuse esmasest tulemuses ravirühmade vahel statistiliselt olulist erinevust: retsidiivivaba elulemuse mediaan platseeborühmas oli 16,6 kuud ja selleni ei ole kombinatsioonrühmas veel jõutud (HR: 0,47; 95% usaldusintervall: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Vaadeldav retsidiivivaba elulemus oli ühtlaselt efektiivne patsientide alarühmade, sh vanus, sugu ja rass, seas. Tulemused olid ühtlased ka stratifitseerimiskriteeriumide vahel, nagu haiguse staadium ja BRAF V600 mutatsiooni tüüp.

Tabel 13 Uurija hinnatud retsidiiviva elulemuse tulemused uuringus BRF115532 (COMBI-AD esmane analüüs)

RFS parameeter	Dabrafeniib + Trametiniib N=438	Platseebo N=432
Juhtude arv, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Retsidiiv	163 (37%)	247 (57%)
Kaugmetastaasiga	103 (24%)	133 (31%)
retsidiveerunud	3 (<1%)	1 (<1%)
Surm		
Mediaan (kuud)	NE	16,6
(95% CI)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Riskitiheduste suhe ^[1]		0,47
(95% CI)		(0,39; 0,58)
p-väärtus ^[2]		1,53×10 ⁻¹⁴
1-aasta määr (95% CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-aasta määr (95% CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-aasta määr (95% CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

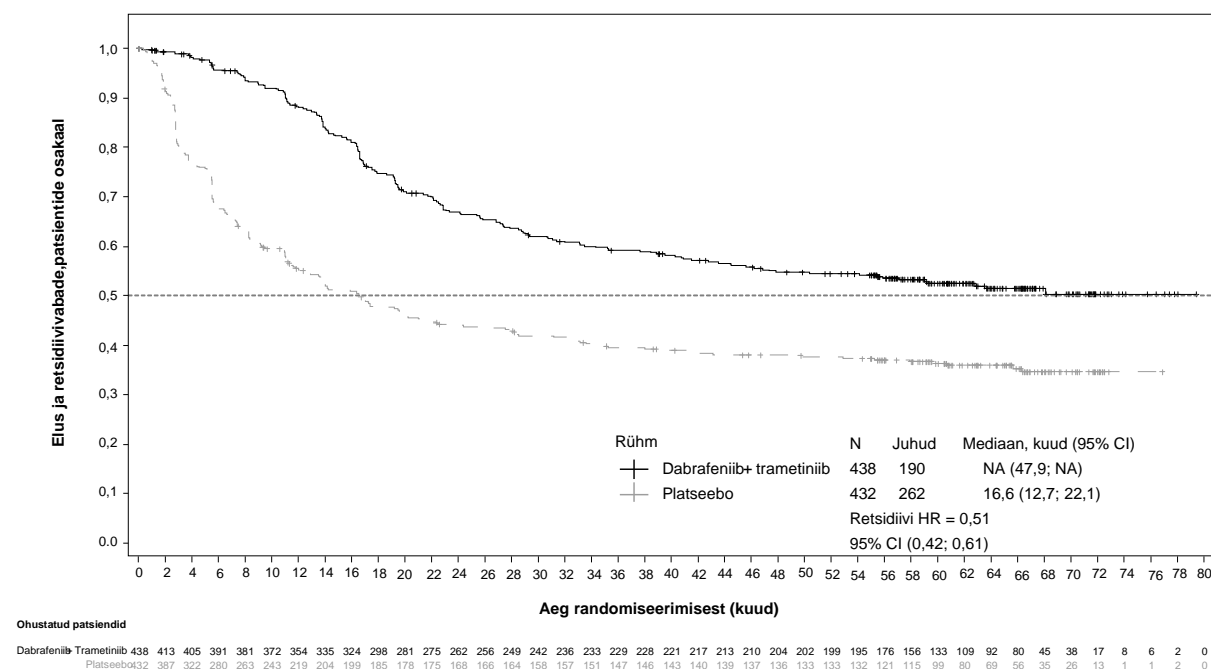
^[1] Riskitiheduste suhe saadi stratifitseeritud Pike'i mudelist.

^[2] p-väärtus saadi kahepoolsest stratifitseeritud *logrank* testist (stratifitseerimisfaktorid olid haiguse staadium – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – ja BRAF V600 mutatsiooni tüüp – V600E vs. V600K)

NE (*not estimable*) = mittehinnatav

Täiendava 29-kuulise jälgimise tulemusena saadud uuendatud andmete põhjal, mida võrreldi esmasanalüüsiga (minimaalne jälgimiskestus 59 kuud), säilitati retsidiiviva elulemuse kasu hinnangulise HR-iga 0,51 (95% CI: 0,42; 0,61) (joonis 4). Retsidiiviva elulemuse 5-aasta määr oli kombinatsioonrühmas 52% (95% CI: 48; 58) ja platseeborühmas 36% (95% CI: 32; 41).

Joonis 4 Retsidiiviva elulemuse Kaplan-Meieri kõverad uuringust BRF115532 (ITT populatsioon, uuendatud andmed)



153 juhu (60 [14%] kombinatsioonrühmas ja 93 [22%] platseeborühmas) põhjal, mis vastab 26%-le infoosale lõppeesmärgi 597-st üldise elulemuse juhust, oli hinnanguline üldise elulemuse riskitiheduste suhe 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79; $p=0,0006$). Need tulemused ei vastanud ettenähtud piiridele, mis tõendaks selles esmase üldise elulemuse vaheanalüüsis statistilist olulisust (HR=0,50; $p=0,000019$). Elulemuse hinnanguline määr 1 ja 2 aastat pärast randomiseerimist oli vastavalt 97% ja 91% kombinatsioonrühmas ning 94% ja 83% platseeborühmas.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Uuring BRF113928

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust uuriti kolme kohordiga mitmekeskuselises, mitterandomiseeritud ja avatud II faasi uuringus, kuhu kaasati IV staadiumi BRAF V600E mutante NSCLC-ga patsiendid. Esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr, hinnatuna uurija poolt RECIST 1.1 alusel. Teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus, üldine elulemus, ohutus ja populatsiooni farmakokineetika. Üldist ravivastuse määra, ravivastuse kestust ja progressioonivaba elulemust hinnati ka sõltumatu hindamiskogu (*Independent Review Committee, IRC*) poolt sensitiivsusanalüüsina.

Kohordid kaasati üksteise järel:

- kohort A: monoterapia (dabrafeniib 150 mg kaks korda ööpäevas), kaasati 84 patsienti. 78 patsienti olid eelnevalt saanud metastaatilise haiguse süsteemset ravi.
- kohort B: kombinatsioonravi (dabrafeniib 150 mg kaks korda ööpäevas ja trametiniib 2 mg üks kord ööpäevas), kaasati 59 patsienti. 57 patsienti olid eelnevalt saanud metastaatilise haiguse 1...3 süsteemset ravi. 2 patsienti ei olnud eelnevat süsteemset ravi saanud ning need patsiendid kaasati kohort C analüüsi.
- kohort C: kombinatsioonravi (dabrafeniib 150 mg kaks korda ööpäevas ja trametiniib 2 mg üks kord ööpäevas), 34 patsienti. Kõik patsiendid said uuringuravimit metastaatilise haiguse esmavaliku ravina.

Kombinatsioonravi kohortidesse B ja C kaasatud kokku 93 patsiendi seas olid enamik patsiente valge rassi esindajad (> 90%), naiste ja meeste osakaal oli sarnane (54% vs. 46%) ning mediaanne vanus teise või enama valiku ravi patsientidel oli 64 aastat ja esmavaliku ravi patsientidel 68 aastat. Enamikel kombinatsioonravi kohortidesse kaasatud patsientidel (94%) oli ECOG sooritusvõime 0 või 1. 26 patsienti (28%) ei olnud kunagi suutetanud. Enamikel patsientidel oli kasvaja mittelamerakulise histoloogiaga. Eelnevalt ravitud populatsioonis olid 38 patsienti (67%) saanud metastaatilise haiguse ühte süsteemset vähivastast ravi.

Esmase analüüsi ajal oli esmane tulemusnäitaja – uurija hinnatud üldine ravivastuse määr – esmavaliku ravi populatsioonis 61,1% (95% CI, 43,5%; 76,9%) ja eelnevalt ravi saanud populatsioonis 66,7% (95% CI, 52,9%; 78,6%). Need väärtused olid statistiliselt olulised, lükkamaks tagasi nullhüpoteesi, et selles NSCLC populatsioonis on dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi tulemusena saavutatav üldine ravivastuse määr 30% või väiksem. IRC hinnatud üldise ravivastuse määra tulemused olid kooskõlas uurija hinnanguga. Lõplik efektiivsuse analüüs, mis teostati 5 aastat pärast viimase uuritava esimest annust, on toodud tabelis 14.

Tabel 14 Efektiivsuse kokkuvõtte kombinatsioonravi kohortides uurija ja sõltumatu radioloogilise hinnangu põhjal

Tulemusnäitaja	Analüüs	Esmavaliku kombinatsioonravi N=36 ¹	Teise ja enama valiku kombinatsioonravi N=57 ¹
Üldine kinnitatud ravivastus n (%) (95% CI)	Uurija poolne	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1)
	IRC poolne	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Ravivastuse kestuse mediaan Kuud (95% CI)	Uurija poolne	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 16,0)
	IRC poolne	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; NE)
Progressioonivaba elulemuse mediaan Kuud (95% CI)	Uurija poolne	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	IRC poolne	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Üldise elulemuse mediaan Kuud (95% CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)
¹ Andmete lõppkuupäev: 7. jaanuar 2021			

Teised uuringud – pürektsia ravimise analüüs

Uuring CPDR001F2301 (COMBI-i) ja uuring CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pürektsiat jälgitakse dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi saavatel patsientidel. Esmased mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi kombinatsioonravi registreerimise uuringud (COMBI-d ja COMBI-v; kogu N=559) ja melanoomi adjuvantravi uuringud (COMBI-AD, N=435) soovitasid pürektsia korral (palavik $\geq 38,5$ °C) katkestada ravi ainult dabrafeniibiga. Kahes järgnevas mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi (COMBI-i kontrollrühm, N=264) ja melanoomi adjuvantravi uuringus (COMBI-Aplus, N=552) soovitati ravi katkestamist mõlema ravimiga juhul kui patsiendi temperatuur on $\geq 38,5$ °C (COMBI-Aplus) või esimese pürektsia sümptomi tekkimisel (COMBI-i; COMBI-Aplus korduva pürektsia korral). Uuringutes COMBI-i ja COMBI-Aplus esines vähem 3./4. raskusastme pürektsiat, komplikatsioonidega pürektsiat, hospitaliseerimist raske pürektsia erilist huvi pakkuvate kõrvaltoimete (*Adverse Events of Special Interest*, AESIs) tõttu, aega, mis kulus pürektsia AESI-dele, ja mõlema ravi katkestamist pürektsia AESI-de tõttu (viimane ainult adjuvantravi korral), võrreldes uuringutega COMBI-d, COMBI-v ja COMBI-AD. COMBI-Aplus uuring saavutas esmase tulemusnäitaja 8,0%-lise liitmääraga (95% CI: 5,9...10,6) 3./4. raskusastme pürektsia, hospitaliseerimist nõudva pürektsia või pürektsiast tingitud püsiva ravi katkestamise korral, võrreldes 20,0%-lise liitmääraga (95% CI: 16,3...24,1) ajaloolise kontrolluuringu puhul (COMBI-AD).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama trametiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta melanoomi ja teiste pahaloomuliste kasvajatete korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Trametiniib imendub suukaudse manustamise järgselt, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub keskmiselt 1,5 tundi pärast annuse manustamist. Ühekordse 2 mg tableti annuse keskmine absoluutne biosaadavus on 72% võrreldes intravenoosse (i.v.) mikroannusega. Pärast korduvate annuste manustamist suurenes trametiniibi ekspositsioon (C_{\max} ja AUC) proportsionaalselt annusega. 2 mg üks kord ööpäevas manustamise järgselt olid tasakaalukontsentratsiooni geomeetriselised keskmised C_{\max} , $AUC_{(0-\tau)}$ ja annuse-eelne kontsentratsioon vastavalt 22,2 ng/ml, 370 ng*h/ml ja 12,1 ng/ml madala maksimaalse: minimaalse kontsentratsiooni suhtega (1,8). Tasakaalukontsentratsioonis oli isikutevaheline varieeruvus väike (< 28%).

Trametiniib kuhjub korduval igapäevasel manustamisel keskmise akumulatsiooni suhtega 6,0 2 mg üks kord ööpäevas manustatava annuse puhul. Tasakaalukontsentratsioon saavutati 15. päevaks.

Trametiniibi ühekordse annuse manustamisel koos suure rasva- ja kalorisaldusega einega vähenesid C_{\max} ja AUC vastavalt 70% ja 10% võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Jaotumine

Trametiniibi seonduvus plasmavalkudega on 97,4%. Trametiniibi jaotusruumala pärast 5 µg intravenoosse mikroannuse manustamist on ligikaudu 1200 l.

Biotransformatsioon

In vitro ja *in vivo* uuringud näitasid, et trametiniib metaboliseerub peamiselt deatsetüleerimise teel üksinda või kombinatsioonis mono-oksügenisatsiooniga. Deatsetüleeritud metaboliit metaboliseerus edasi glükuronisatsiooni teel. CYP3A4 oksüdatsioon on vähemtähtis metabolismi rada. Deatsetüleerimist vahendavad karboksüülesterasid 1b, 1c ja 2 ning võimalik on teiste hüdrolüütiliste ensüümide osalus.

Pärast trametiniibi ühekordsete ja korduvate annuste manustamist on muutumatul kujul trametiniib põhiline tsirkuleeriv komponent plasmas.

Eritumine

Keskmine terminaalne poolväärtusaeg pärast ühekordse annuse manustamist on 127 tundi (5,3 päeva). Trametiniibi i.v. plasmakliirens on 3,21 l/h.

Pika eliminatsiooni poolväärtusaja tõttu oli pärast radioloogiliselt märgistatud trametiniibi ühekordse suukaudse annuse manustamist lahusena kogu annuse eritumine vähene pärast 10-päevast kogumisperioodi (< 50%). Ravimiga seotud materjal eritus peamiselt roojaga (> 80% määratud radioaktiivsusest) ja vähemal määral uriiniga (≤ 19%). Alla 0,1% eritunud annusest leidis uriinis muutumatul kujul.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ja kliinilise farmakoloogia uuringu andmed normaalse maksafunktsiooniga või kerge, mõõduka või raske bilirubiini ja/või ASAT aktiivsuse tõusuga (Riikliku Vähiinstituudi [NCI] klassifikatsiooni alusel) patsientidel näitavad, et maksafunktsioon ei mõjuta oluliselt trametiniibi suukaudset kliirensit.

Neerukahjustus

Arvestades trametiniibi vähest eritumist neerude kaudu, ei ole neerukahjustusel tõenäoliselt kliiniliselt olulist mõju trametiniibi farmakokineetikale. Trametiniibi farmakokineetikat iseloomustati 223 trametiniibi kliinilistes uuringutes osalenud kerge neerukahjustusega patsiendil ja 35 keskmise raskusega neerukahjustusega patsiendil, kasutades populatsiooni farmakokineetilist analüüsi. Kergel ja keskmise raskusega neerukahjustusel ei ole mõju trametiniibi ekspositsioonile (< 6% kummaski rühmas). Puuduvad raske neerukahjustusega patsientidelt saadud andmed (vt lõik 4.2).

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei olnud vanusel (vahemik 19...92 aastat) olulist kliinilist toimet trametiniibi farmakokineetikale. 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta on ohutusandmeid saadud piiratud hulgal (vt lõik 4.8).

Rass

Puuduvad piisavad andmed, et hinnata rassi võimalikku mõju trametiniibi farmakokineetikale, sest ravimi kasutamise kliiniline kogemus piirdub euroopiidse rassi esindajatega.

Lapsed

Trametiniibi farmakokineetika hindamiseks lastel ei ole uuringuid läbi viidud.

Kehakaal ja sugu

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal leiti, et sugu ja kehakaal mõjutavad trametiniibi suukaudset kliirensit. Kuigi väiksematel naistel on ravimi ekspositsioon arvatavasti suurem kui suurema kehakaaluga meestel, ei ole need erinevused tõenäoliselt kliiniliselt olulised ning annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravimite koostoimed

Trametiniibi toime ravimeid metaboliseerivatele ensüümidele ja transporteritele: *in vitro* ja *in vivo* andmed näitavad, et trametiniib ei mõjuta tõenäoliselt teiste ravimite farmakokineetikat. *In vitro* uuringute põhjal ei ole trametiniib CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ja CYP3A4 inhibiitor. Leiti, et trametiniib on *in vitro* CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 inhibiitor, CYP3A4 indutseerija ning transporterite OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp ja BCRP inhibiitor. Kuid madala annuse ja madala kliinilise süsteemse ekspositsiooni põhjal, võrreldes *in vitro* inhibeerimise või indutseerimise võimega, ei loeta trametiniibi nende ensüümide ega transporterite inhibiitoriks ega indutseerijaks *in vivo*, siiski võib tekkida BCRP substraatide möödumise inhibeerimine sooles (vt lõik 4.5).

Teiste ravimite toime trametiniibile: *in vivo* ja *in vitro* andmed näitavad, et teised ravimid ei mõjuta tõenäoliselt trametiniibi farmakokineetikat. Trametiniib ei ole CYP ensüümide ega transporterite BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 ja MATE1 substraat. Trametiniib on BSEP ja väljavoolu transporter P-gp substraat *in vitro*. BSEP inhibeerimine ei mõjuta tõenäoliselt trametiniibi plasmakontsentratsiooni, kuid tugeval maksa P-gp inhibeerimisel ei saa välistada trametiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõik 4.5).

Trametiniibi toime teistele ravimitele: korduvannustatava trametiniibi toimet suukaudsete kontratseptiivide, noretindrooni ja etinüülöstradioli, kombinatsiooni farmakokineetikale tasakaalukontsentratsioonis uuriti kliinilises uuringus, milles osales 19 soliidtuumori diagnoosiga naispatsienti. Koosmanustamisel trametiniibiga suurenes noretindrooni ekspositsioon 20% ning etinüülöstradioli ekspositsioon jäi samaks. Nendest tulemustest lähtudes ei kao hormonaalsete kontratseptiivide toime, kui neid manustatakse samaaegselt trametiniibi monoterapiaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Trametiniibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud. Trametiniib ei olnud genotoksiline uuringutes, mis hindasid pöördmutatsioone bakterites, kromosoomi aberratsioone imetajarakkudes ja mikrotoomade leidu rottide luuüdis.

Trametiniib võib kahjustada naiste fertiilsust. Korduvate annuste manustamise uuringutes täheldati tsüstiliste folliikulite leiu sagenemist ja kollaskeha vähenemist emastel rottidel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid AUC põhjal madalamad inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist.

Lisaks täheldati, et noortel rottidel, kes said trametiniibi, vähenes munasarjade kaal, viibis vähesel määral emaste loomade seksuaalse küpsuse saabumine (vaginaalne avanemine ning rinnanäärme suurenenud terminaalsete lõpp-pungade esinemine) ning esines vähene emakaepiteeli hüpertroofia. Kõik need toimed olid ravi katkestamisel pöörduvad ning seetõttu omistatavad ravimi farmakoloogilisele toimele. Kuid kuni 13-nädalase kestusega rottide ja koerte toksilisuse uuringutes ei täheldatud raviga seotud toimeid meeste reproduktiivkudedes.

Embrüo/loote arengutoksilisuse uuringutes rottidel ja küülikutel põhjustas trametiniib emaslooma toksilisust ja arengutoksilisust. Rottidel vähenes loote kehakaal ja suurenes implantatsioonijärgne kaotus ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid madalamad või veidi kõrgemad kliinilistelt saavutatavast ekspositsioonist AUC väärtuste põhjal. Embrüo/loote arengutoksilisuse uuringus küülikutel täheldati loote kehakaalu langust, abortide sagenemist, mittetäieliku luustumise ja skeletiväärangute suurenenud esinemissagedust AUC-l põhinevate subkliiniliste ekspositsiooni väärtuste puhul.

Korduvate annuste uuringutes täheldati trametiniibi manustamise järgselt toimeid peamiselt nahas, seedetraktis, vereloomesüsteemis, luudes ja maksas. Enamus leidudest on pöörduvad pärast ravimi toime kadumist. Rottidel täheldati hepatotsellulaarset nekroosi ja transaminaaside aktiivsuse suurenemist pärast 8 nädalat kestnud ravi annustes $\geq 0,062$ mg/kg ööpäevas (see on ligikaudu 0,8 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal).

Hiirtel täheldati südame löögisageduse aeglustumist, südame kaalu ja vasaku vatsakese funktsiooni langust ilma südame patohistoloogilise leiuta pärast 3 nädalat kestnud ravi annustes $\geq 0,25$ mg/kg ööpäevas (see on ligikaudu 3 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal). Täiskasvanud rottidel seostati paljude organite mineralisatsiooni seerumi fosforisisalduse tõusuga ning see oli tihedalt seotud südame, maksa ja neerude nekroosi ning kopsuverejooksuga ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid võrreldavad inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga. Rottidel täheldati kasvuplaadi hüpertroofiat ja luu ainevahetuse kiirenemist, kuid kasvuplaadi hüpertroofia ei arvata olevat kliiniliselt oluline täiskasvanud inimeste puhul. Rottidel ja koertel, kellel saavutati trametiniibi kliinilisest ekspositsioonist madalamad või sarnased väärtused, täheldati luuüdi nekroosi, lümfikoe atroofiat tüümuses ja sooles ning lümfikoe nekroosi lümfisõlmedes, põrnas ja tüümuses, mis võivad mõjutada immuunfunktsiooni. Noortel rottidel täheldati südame kaalu suurenemist ilma koepatoloogiata annustes 0,35 mg/kg/ööpäevas (see on ligikaudu 2 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal).

Trametiniib oli fototoksiline *in vitro* hiire fibroblastide 3T3 NRU (*Neutral Red Uptake*) testis kliinilistest ekspositsiooni väärtustest oluliselt suuremate kontsentratsioonide puhul (IC_{50} 2,92 μ g/ml, ≥ 130 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist C_{max} põhjal), mis näitab, et trametiniibi kasutataval patsientidel on fototoksilisuse risk väike.

Kombinatsioonis dabrafeniibiga

Uuringus koertel, milles kasutati 4 nädala jooksul trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooni, täheldati madalate plasmakontsentratsioonide juures seedetrakti toksilisust ja lümfikoe vähenemist tüümuses, võrreldes trametiniibi monoterapiaga koertel. Muus osas olid toksilised toimed sarnased monoterapiaga uuringutega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Hüpromelloos (E464)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat (E470b)
Naatriumlaauriülsulfaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Tableti polümeerikate

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Polüetüleenglükool
Kollane raudoksiid (E172)

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Hüpromelloos (E464)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat (E470b)
Naatriumlauriülsulfaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Tableti polümeerikate

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Polüetüleenglükool
Polüisorbaat 80 (E433)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pudel

3 aastat

Avatud pudel

30 päeva temperatuuril kuni 30 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.
Hoida pudel tihedalt suletuna.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindla polüpropüleenkorgiga suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel. Pudel sisaldab desikandi pakikest.

Pakendi suurused: üks pudel sisaldab 7 või 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30. juuni 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14. veebruar 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
trametinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi, mis vastab 0,5 mg trametiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab kuivatusainet, mitte eemaldada ega süüa.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/931/001 7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/931/002 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

mekinist 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mekinist 0,5 mg tabletid
trametinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi, mis vastab 0,5 mg trametiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 tabletti
30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/931/001	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/931/002	30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
trametinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi, mis vastab 2 mg trametiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab kuivatusainet, mitte eemaldada ega süüa.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/931/005 7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/931/006 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

mekinist 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Mekinist 2 mg tabletid
trametinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi, mis vastab 2 mg trametiniibile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

7 tabletti
30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/931/005 7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/931/006 30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

trametiniib (*trametinibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Mekinist ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Mekinisti võtmist
3. Kuidas Mekinisti võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Mekinisti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Mekinist ja milleks seda kasutatakse

Mekinist on ravim, mis sisaldab toimeainena trametiniibi. Seda kasutatakse ainsa ravimina või kombinatsioonis dabrafeniibi sisaldava ravimiga melanoomiks nimetatud nahavähi raviks, mis on levinud teistesse kehaosadesse või mida ei saa eemaldada operatsiooni teel. Mekinisti kombinatsioonis dabrafeniibiga kasutatakse ka teatud tüüpi kopsuvähi raviks, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks.

Mekinisti kombinatsioonis dabrafeniibiga kasutatakse ka melanoomi tagasituleku ennetamiseks pärast selle eemaldamist operatsiooni teel.

Mõlemal vähil on eriline muutus (mutatsioon) BRAF geeni asendis V600. See geenimutatsioon võib olla vähi tekke põhjuseks. Teie ravim on suunatud muteerunud geeni poolt toodetavate valkude vastu ning aeglustab või peatab vähi arengu.

2. Mida on vaja teada enne Mekinisti võtmist

Mekinisti tohib kasutada ainult BRAF mutatsiooniga melanoomide ja mitteväikerakk-kopsuvähi raviks. Seetõttu testib arst teid enne ravi alustamist selle mutatsiooni suhtes.

Kui teie arst otsustab, et teid ravitakse Mekinisti ja dabrafeniibi kombinatsiooniga, **lugege lisaks sellele infolehele hoolikalt ka dabrafeniibi pakendi infolehte.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Mekinisti ei tohi võtta

- kui olete trametiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui arvate, et see kehtib teie kohta, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga. Arst peab olema teadlik sellest, kui teil:

- on **probleeme maksaga**. Arst võib selle ravimi kasutamise ajal võtta teilt vereproove maksatalitluse kontrollimiseks.
- on või on kunagi olnud **probleeme neerudega**.
- on või on kunagi olnud **probleeme kopsude või hingamisega**.
- on südameprobleemid, nagu südamepuudulikkus (mis võib põhjustada õhupuudust, lamades tekkivat hingamisraskust, labajalgade või säärite turset) või probleemid südamerütmiga. Arst kontrollib teie südameanalüüsi enne ravi ja ravi ajal.
- on silmaprobleemid, sealhulgas silma varustava veeni ummistus (võrkkesta veeni oklusioon) või silmaturse, mille põhjuseks võib olla vedelikupeetus (korioretinopaatia).

Enne, kui võtate Mekinisti kombinatsioonis dabrafeniibiga, peab teie arst olema teadlik sellest, kui teil:

- **on olnud muud tüüpi vähk kui melanoom või mitteväikerakk-kopsuvähk**, sest Mekinisti võtmise ajal võib teil olla suurem risk mitte-nahavähkide tekkeks.

Pidage nõu oma arstiga, kui arvate, et midagi eespool loetletust võib kehtida teie kohta.

Seisundid, millele on vaja tähelepanu pöörata

Mõnedel Mekinisti võtvatel inimestel tekivad muud haigusseisundid, mis võivad olla tõsised. Te peate teadma olulisi sümptomeid, millele tähelepanu pöörata.

Veritsus

Mekinist ja Mekinist kombinatsioonis dabrafeniibiga võib põhjustada tõsiseid veritsusi, sealhulgas ajus, seedetraktis (nagu maos, pärasooles või soolestikus), kopsudes ja teistes elundites, mis võib põhjustada surma. Sümptomite hulka võivad kuuluda:

- peavalud, pearinglus või nõrkustunne;
- vere esinemine väljaheites või musta värvi väljaheide;
- vere eritumine uriiniga;
- maovalu;
- vere köhimine või oksendamine.

Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil esineb midagi nendest sümptomitest.

Palavik

Mekinisti võtmine või Mekinisti võtmine koos dabrafeniibiga võib põhjustada palavikku, kuigi see on tõenäolisem kombinatsioonravi korral (vt ka lõik 4). Mõnedel juhtudel võivad palavikuga inimestel tekkida madal vererõhk, pearinglus või muud sümptomid.

Rääkige otsekohe oma arstile, kui selle ravimi võtmise ajal teie kehatemperatuur tõuseb üle 38 °C või tunnete, et palavik hakkab tekkima.

Südame häired

Mekinist võib põhjustada südameprobleeme või olemasolevate südameprobleemide halvenemist (vt ka „Südameprobleemid“ lõigus 4) Mekinisti koos dabrafeniibiga võtvatel inimestel.

Rääkige oma arstile, kui teil on mõni südamehaigus. Arst teeb teile enne ravi alustamist ja ravi ajal teste südamegevuse kontrollimiseks. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekib südamepekslemine, -kloppimine või ebakorrapärase südamegevuse tunne või kui teil tekib pearinglus, väsimus, peapööritus, õhupuudus või jalgade turse. Vajadusel võib arst otsustada, et katkestab ravi või lõpetab selle üldse.

Nahamuutused, mis võivad viidata uuele nahavähile

Arst kontrollib teie nahka enne selle ravimi võtmise alustamist ja regulaarselt ravimi võtmise ajal.

Rääkige otsekohe oma arstile, kui te märkate selle ravimi võtmise ajal või pärast ravi mingeid muutusi nahal (vt ka lõik 4).

Silmaprobleemid

Selle ravimi võtmise ajal peab arst tegema teile silmauuringu.

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal silmade punetus ja ärritus, ähmane nägemine, silmavalu või muud nägemise muutused (vt ka lõik 4).

Mekinist võib põhjustada silmaprobleeme, kaasa arvatud pimedaksjäämist. Mekinisti ei soovitata kasutada juhul, kui teil on kunagi olnud võrkkesta veeni sulgus. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal järgmised silmaprobleemide sümptomid: ähmane nägemine, nägemise kaotus või muud nägemise muutused, värvilised täpid silmade ees või halod (ähmase kontuuri nägemine esemete ümber). Vajadusel võib arst otsustada, et katkestab ravi või lõpetab selle üldse.

Maksaprobleemid

Mekinisti võtmine või Mekinisti võtmine koos dabrafeniibiga võib põhjustada maksaprobleeme, mis võivad viia tõsise haiguse väljakujunemiseni, nagu hepatiit ja maksapuudulikkus, mis võivad põhjustada surma. Teie arst jälgib teie seisundit regulaarselt. Maksatalitluse häirimisele võivad viidata järgmised nähud:

- söögiisu puudumine;
- iiveldus;
- oksendamine;
- kõhuvalu;
- naha ja silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi);
- uriini tume värvus;
- nahasügelus.

Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil esineb midagi nendest sümptomitest.

Kopsu- või hingamisprobleemid

Rääkige oma arstile, kui teil esinevad probleemid kopsude või hingamisega, sealhulgas hingamisraskus, millega sageli kaasneb kuiv köha, õhupuudus ja väsimus. Teie arstil võib olla vaja enne ravimi võtmise alustamist teie kopsufunktsiooni kontrollida.

Lihasvalu

Mekinist võib põhjustada lihaskoe lagunemist (rabdomüolüüs). **Rääkige otsekohe oma arstile**, kui teil esineb midagi nendest sümptomitest:

- lihasvalu;
- tume uriin neerukahjustuse tagajärjel.

Vajadusel võib teie arst otsustada ravi katkestada või täielikult lõpetada.

➔ **Lugege teavet „Võimalikud tõsised kõrvaltoimed“ selle infolehe lõigus 4.**

Mao või soolestiku mulgustumine (perforatsioon)

Mekinisti võtmine või Mekinisti võtmine kombinatsioonis dabrafeniibiga võib suurendada sooleseina mulgustumise riski. Kui teil tekib ravi ajal tugev kõhuvalu, rääkige sellest otsekohe oma arstile.

Rasked nahareaktsioonid

Patsientidel, kes kasutavad Mekinisti kombinatsioonis dabrafeniibiga, on teatatud rasketest nahareaktsioonidest. Rääkige otsekohe oma arstile, kui märkate nahamuutusi (vt lõik 4 võimalike sümptomite osas).

Peamiselt nahka, kopse, silmi ja lümfisõlmi haarav põletikuline haigus

Peamiselt nahka, kopse, silmi ja lümfisõlmi haarav põletikuline haigus (sarkoidoos). Sarkoidoosi tavalised sümptomid võivad olla näiteks köha, raskendatud hingamine, lümfisõlmede turse, nägemishäired, palavik, väsimus, liigeste valu ja turse ning valulikud nahakühmud. Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil esineb midagi nendest sümptomitest.

Immuunsüsteemi häired

Mekinist koos dabrafeniibiga võib harvadel juhtudel põhjustada seisundi (hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos ehk HLH), mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju infektsioonivastaseid rakke histiotsüüte ja lümfotsüüte. Sümptomid on näiteks maksa ja/või põrna suurenemine, nahalööve, lümfisõlmede suurenemine, hingamisprobleemid, kergesti tekkivad verevalumid, neerutalitluse häired ning südameprobleemid. Teatage kohe oma arstile, kui teil esineb korraga mitu sümptomit, näiteks palavik, lümfisõlmede turse, verevalumid või nahalööve.

Lapsed ja noorukid

Mekinisti ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel, sest selle toime alla 18-aastastel inimestel on teadmata.

Muud ravimid ja Mekinist

Enne ravi alustamist teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite kohta. Koostage nimekiri kasutatavatest ravimitest, et saaksite seda uue ravimi saamisel näidata oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile.

Mekinist koos toidu ja joogiga

Tähtis on Mekinisti võtta tühja kõhuga, sest toit muudab ravimi imendumist organismis (vt lõik 3).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Mekinisti ei soovitata kasutada raseduse ajal.

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Mekinist võib kahjustada veel sündimata last.
- Kui olete rasestuda võiv naine, peate kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (kontratseptsiooni) Mekinisti võtmise ajal ja vähemalt 16 nädala jooksul pärast ravi lõppu.
- Hormoone sisaldavad rasestumisvastased preparaadid (tabletid, süstid või plaastrid) ei pruugi Mekinisti ja dabrafeniibi kombinatsioonis võtmise ajal olla piisavalt tõhusad. Raseduse vältimiseks selle ravimite kombinatsiooni võtmise ajal peate kasutama mõnda muud tõhusat rasestumisvastast meetodit. Pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- Kui te rasestute Mekinisti võtmise ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Mekinisti ei soovitata kasutada imetamise ajal.

Ei ole teada, kas Mekinisti koostisosad erituvad rinnapiima.

Kui te imetate või kavatsete imetada, teavitage sellest oma arsti. Mekinisti võtmise ajal ei ole soovitatav last rinnaga toita. Te teete koos oma arstiga otsuse, kas võtta Mekinisti või toita last rinnaga.

Viljakus – nii mehed kui naised

Mekinist võib kahjustada nii meeste kui naiste viljakust.

Mekinisti võtmine koos dabrafeniibiga: Dabrafeniib võib pöördumatult vähendada mehe viljakust. Lisaks võib dabrafeniibi võtvatel meestel väheneda spermatoosidide arv ning pärast selle ravimi võtmise lõpetamist ei pruugi spermatoosidide arv normaliseeruda.

Enne dabrafeniibiga ravi alustamist küsige oma arstilt nõu võimaluste kohta, kuidas suurendada laste saamise võimalust tulevikus.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi toime kohta viljakusele, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Mekinist võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Hoiduge autojuhtimisest või masinatega töötamisest, kui tunnete väsimust või nõrkust, kui teil on probleeme nägemisega või kui teie energiatase on madal.

Nende kõrvaltoimete kirjeldused leiate teistest lõikudest (vt lõigud 2 ja 4). Lugege läbi kogu selles infolehes sisalduv teave.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Teie haigusnähud ja raviolukord võivad samuti mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

Mekinist sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Mekinisti võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, meditsiiniõde või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Võetuna kas ainsa ravimina või kombinatsioonis dabrafeniibiga on Mekinisti tavaline annus üks 2 mg tablett üks kord ööpäevas. Kombinatsioonis Mekinistiga on dabrafeniibi soovitatav annus 150 mg kaks korda ööpäevas.

Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib arst otsustada, et peate võtma väiksemat annust.

Ärge võtke Mekinisti rohkem kui teie arst on soovitanud, sest selle tagajärjel võib suureneda kõrvaltoimete tekkeoht.

Kuidas ravimit võtta

Neelake tablett tervelt koos klaasitäie veega.

Võtke Mekinisti üks kord ööpäevas tühja kõhuga (vähemalt üks tund enne või 2 tundi pärast sööki).

See tähendab, et:

- pärast Mekinisti võtmist peate olema vähemalt tund aega söömata või
- pärast söömist peate ootama vähemalt 2 tundi, enne kui võtate Mekinisti.

Võtke Mekinisti iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Kui te võtate Mekinisti rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Mekinisti tablette, küsige nõu oma arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt.

Võimalusel näidake neile Mekinisti pakendit koos käesoleva infolehega.

Kui te unustate Mekinisti võtta

Kui annuse võtmine on hilinenud vähem kui 12 tundi, võtke see sisse niipea kui meelde tuleb.

Kui annuse võtmine on hilinenud üle 12 tunni, jätke see annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Seejärel jätkake tableti võtmist tavapärasel aegadel.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Mekinisti võtmise

Võtke Mekinisti senikaua, kui arst soovib. Ärge lõpetage ravimi võtmist enne, kui arst seda soovib.

Kui teil on lisaküsimusi Mekinisti võtmise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kuidas võtta Mekinisti koos dabrafeniibiga

- Võtke Mekinisti koos dabrafeniibiga täpselt nii, nagu arst, meditsiiniõde või apteeker on teile selgitanud. Ärge muutke annust ega lõpetage ravi Mekinisti või dabrafeniibiga, kui teie arst, meditsiiniõde või apteeker ei ole seda soovitanud.
- Võtke **Mekinisti üks kord ööpäevas ja dabrafeniibi kaks korda ööpäevas**. Püüdke sisse seada harjumus, et võtate mõlemat ravimit iga päev samal ajal. Mekinisti tuleks võtta **kas** koos dabrafeniibi hommikuse **või** õhtuse annusega. Dabrafeniibi annused tuleb võtta umbes 12-tunnise vahega.
- Võtke Mekinisti ja dabrafeniibi tühja kõhuga, vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki. Võtke ravimid sisse tervelt koos klaasitäie veega.
- Kui te unustate Mekinisti või dabrafeniibi annuse võtmata, võtke see sisse niipea kui meelde tuleb. Jätke unustatud annused võtmata ja võtke lihtsalt järgmine annus tavalisel ajal:
 - kui üks kord ööpäevas võetava Mekinisti järgmise plaanilise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 12 tundi.
 - kui kaks korda ööpäevas võetava dabrafeniibi järgmise plaanilise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 6 tundi.
- Kui te võtate liiga palju Mekinisti või dabrafeniibi, võtke otsekohe ühendust oma arsti, meditsiiniõde või apteekriga. Võimalusel võtke Mekinisti tabletid ja dabrafeniibi kapslid endaga kaasa. Võimalusel näidake neile Mekinisti ja dabrafeniibi pakendit koos vastava infolehega.
- Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib arst otsustada, et peate võtma Mekinisti ja dabrafeniibi väiksemaid annuseid. Võtke Mekinisti ja dabrafeniibi täpselt sellistes annustes, nagu teie arst, meditsiiniõde või apteeker on soovitanud.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Südameprobleemid

Mekinist võib mõjutada südame pumpamisvõimet. See tekib suurema tõenäosusega olemasoleva südamehaigusega inimestel. Mekinisti võtmise ajal kontrollitakse teid võimalike südameprobleemide suhtes. Südameprobleemide nähud ja sümptomid on järgmised:

- südameklõppimise, -pekslemise või ebakorrapärase südametegevuse tunne;
- pearinglus;
- väsimus;
- peapööritus;
- õhupuudus;
- jalgade turse.

Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, kas esmakordselt või süveneb, **teavitage oma arsti** niipea kui võimalik.

Kõrge vererõhk

Mekinist võib põhjustada esmakordset vererõhu tõusu (hüpertensioon) või hüpertensiooni süvenemist. Arst või meditsiiniõde kontrollib ravi ajal Mekinistiga teie vererõhku. Kui teil tekib kõrge vererõhk, vererõhu tõus süveneb või teil tekib tugev peavalu, peapööritus või pearinglus, helistage otsekohe oma arstile või meditsiiniõdele.

Verejooksud

Mekinist võib põhjustada tõsiseid verejookse, eriti aju- või maoverejooksu. Kui teil tekivad ebatavalised verejooksunähud, helistage otsekohe oma arstile või meditsiiniõele, sest vajate kohest arstiabi. Nendeks nähtudeks on muuhulgas:

- peavalu, pearinglus või nõrkus;
- vere või verehüüvete köhimine;
- veriokse või „kohvipaksu“ meenutav okse;
- punane või must tõrvataoline väljaheide.

Silma (nägemise) probleemid

Mekinist võib põhjustada silmaprobleeme. Mekinisti ei soovitata kasutada juhul, kui teil on kunagi olnud võrkkesta veeni sulgus. Arst võib suunata teid enne Mekinisti võtmist ja võtmise ajal silmauuringule. Arst võib paluda teil Mekinisti võtmine lõpetada või suunata teid spetsialisti konsultatsioonile, kui teil tekivad järgmised nägemise muutused:

- nägemise kaotus;
- silmade punetus ja ärritus;
- värvilised täpid silmade ees;
- halo (ähmase kontuuri nägemine esemete ümber);
- ähmane nägemine.

Nahamuutused

Patsientidel, kes kasutavad Mekinisti koos dabrafeniibiga, on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (esinemissagedus teadmata). Kui te märkate midagi järgnevalt loetletust:

- ümmargused või sihtmärgitaolised punakad laigud kehatüvel, mille keskel on villid. Naha koorumine. Haavandid suus, kurgus, ninas, genitaalidel ja silmades. Nendele rasketele nahalöövetele võivad eelneeda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom);
- laialtlevinud lööve, palavik ja suurenenud lümfisõlmed (DRESS-sündroom või ravimi ülitundlikkussündroom).

➔ **Lõpetage otsekohe ravimi tarvitamine ja minge arsti juurde.**

Kuni kolmel Mekinisti koos dabrafeniibiga võtval inimesel sajast võib tekkida erinevat tüüpi nahavähk, mida nimetatakse *naha lamerakk-kartsinoomiks*. Teistel võib tekkida nahavähk, mida nimetatakse *basaalrakk-kartsinoomiks*. Need nahamuutused on tavaliselt paiksed ja need saab eemaldada kirurgilisel teel ning ravi Mekinisti ja dabrafeniibiga saab jätkata ilma katkestamata.

Mõned Mekinisti koos dabrafeniibiga võtvad inimesed võivad märgata ka uute melanoomide teket. Need melanoomid eemaldatakse tavaliselt operatsiooni teel ning ravi Mekinisti ja dabrafeniibiga saab jätkata ilma katkestamata.

Arst kontrollib teie nahka enne dabrafeniibi võtmise alustamist, seejärel kord kuus dabrafeniibi võtmise ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Selle eesmärk on avastada uusi nahavähke.

Arst uurib regulaarselt ka teie pea- ja kaelapiirkonda, suuõõnt ja lümfisõlmesid ning teeb rindkere- ja kõhupiirkonna kompuutertomograafia (KT) uuringu. Samuti võidakse teile teha vereanalüüsid. Nende uuringute eesmärk on kontrollida teid mõne muu vähi, sh lamerakk-kartsinoomi tekke suhtes. Enne ravi ja ravi lõppedes on soovitatav teha ka vaagnauuringud (naistele) ja pärakupiirkonna uuring.

Mekinist ainsa ravimina või kombinatsioonis dabrafeniibiga võib põhjustada löövet või aknetaolist löövet. Järgige oma arsti juhiseid, mida teha lööbe vältimiseks. Kui teil tekivad mõned neist sümptomitest esmakordselt või kui need süvenevad, teavitage oma arsti või meditsiiniõde niipea kui võimalik.

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib tõsine nahalööve koos järgmiste sümptomitega: villid nahal, villid või haavandid suus, naha koorumine, palavik, näo või jalataldade punetus või turse.

Kui teil tekib nahalööve või nahalööve süveneb, **teavitage oma arsti või meditsiiniõde niipea kui võimalik**.

Lihasvalu

Mekinist võib põhjustada lihaskoe lagunemist (rabdomüolüüs). Rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekivad esmakordselt või süvenevad järgmised sümptomid, sealhulgas:

- lihasvalu;
- neerukahjustusest tingitud tume uriin.

Kopsu- või hingamisprobleemid

Mekinist võib põhjustada kopsupõletikku (pneumooniat või interstitsiaalset kopsuhaigust). Teavitage oma arsti või meditsiiniõde, kui teil tekivad uued kopsu- või hingamisprobleemide sümptomid või need süvenevad, sealhulgas:

- õhupuudus;
- köha;
- väsimus.

Immuunsüsteemi häired

Kui teil esineb mitu sümptomit, näiteks palavik, lümfisõlmede turse, verevalumid või nahalööve, teatage sellest kohe oma arstile. See võib olla märk seisundist, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju infektsioonivastaseid rakke histiotsüüte ja lümfotsüüte, mis võib põhjustada mitmesuguseid sümptomeid (hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos), vt lõik 2 (sagedus harv).

Võimalikud kõrvaltoimed ainult Mekinisti võtvatel patsientidel

Kõrvaltoimed, mis võivad esineda, võttes Mekinisti ainsa ravimina:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- verejooks erinevates kehapiirkondades, mis võib olla kerge või tõsine;
- köha;
- õhupuudus;
- kõhulahtisus;
- iiveldus, oksendamine;
- kõhukinnisus;
- kõhuvalu;
- suukuivus;
- nahalööve, aknetaoline lööve, näo punetus, naha kuivus või sügelus (vt ka „Nahamuutused“ eespool lõigus 4);
- ebataoline juuste väljalangemine või hõrenemine;
- energiapuudus või nõrkus- või väsimustunne;
- käte või jalgade turse (perifeersed tursed);
- palavik.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsidest

- maksanäitajate kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- karvafolliikulite põletik nahas;
- küünekahjustused, näiteks küünelooži muutused, küünevalu, küünevalli põletik ja turse;
- nahainfektsioon (tselluliit);
- nahalööve koos mädavillidega (vt ka „Nahamuutused“ eespool lõigus 4);
- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus);
- dehüdratsioon (vee- või vedelikukaotus);
- ähmane nägemine;
- silmaümbruse turse;
- nägemisprobleemid (vt ka „Silma (nägemise) probleemid“ eespool lõigus 4);
- südame pumpamisvõime muutused (vasaku vatsakese düsfunktsioon) (vt ka „Südameprobleemid“ eespool lõigus 4);
- normist väiksem südamelöögisagedus ja/või südamelöögisageduse vähenemine;
- piirdunud koeturse;
- kopsupõletik (pneumoniit või interstitsiaalne kopsuhaigus);
- suu valulikkus või haavandid suus, limaskestapõletik;
- punetus, naha lõhenemine või pragunemine;
- käte ja jalgade punetus, valu;
- näo turse;
- limaskestapõletik;
- nõrkustunne.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsid:

- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), kõrvalekalded kreatiinfosfokinaasi (ensüüm, mida leidub põhiliselt südames, ajus ja skeletilihastes) analüüsis.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- vedeliku lekkimisest tingitud turse silmas (korioretinopaatia) (vt ka „Silma (nägemise) probleemid“ eespool lõigus 4);
- turse silmapõhja närvide ümbruses (papillödeem) (vt ka „Silma (nägemise) probleemid“ eespool lõigus 4);
- valgustundliku membraani (võrkkesta) eraldumine allasetsevate kihtide küljest silmapõhjas (võrkkesta irdumine) (vt ka „Silma (nägemise) probleemid“ eespool lõigus 4);
- võrkkesta veeni sulgus (vt ka „Silma (nägemise) probleemid“ eespool lõigus 4);
- südame pumpamisvõime langus, mis põhjustab õhupuudust, tugevat väsimust ning pahkluude piirkonna ja jalgade turset (südamepuudulikkus);
- mao või soolestiku mulgustumine (perforatsioon);
- soolepõletik (koliit);
- lihaskoe lagunemine, mis võib põhjustada lihasvalu ja neerukahjustust (rabdomüolüüs).

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimed, mis võivad esineda, võttes Mekinisti koos dabrafeniibiga

Kui te võtate Mekinisti koos dabrafeniibiga, võivad teil tekkida mis tahes ülal loetletud kõrvaltoimetest, kuigi nende esinemissagedus võib muutuda (suureneda või väheneda).

Samuti võivad teil tekkida all loetletud **täiendavad kõrvaltoimed dabrafeniibi võtmise tõttu** koos Mekinistiga.

Rääkige sellest otsekohe oma arstile, kui teil tekivad mis tahes loetletud sümptomitest, kas esmakordselt või nende süvenemisel.

Lugege dabrafeniibi pakendi infolehte täpsustava teabe saamiseks kõrvaltoimete kohta, mis võivad teil tekkida selle ravimi võtmisel.

Kõrvaltoimed, mis võivad teil tekkida Mekinisti võtmisel koos dabrafeniibiga on järgmised:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):

- nina- ja kurgupõletik;
- söögiisu vähenemine;
- peavalu;
- pearinglus;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- verejooks erinevates kehapiirkondades, mis võib olla kerge või tõsine (*hemorraagia*);
- köha;
- kõhuvalu;
- kõhukinnisus;
- kõhulahtisus;
- iiveldus, oksendamine;
- lööve, nahakuivus, sügelus, naha punetus;
- liigesvalu, lihasvalu või valu jala- või käelabades;
- lihasspasmid;
- energiapuudus, nõrkustunne;
- külmavärinad;
- jala- või käelabade turse (perifeersed tursed);
- palavik;
- gripilaadne haigus.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad verenäitajates

- maksanäitajate kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):

- kuseteede põletik;
- nahanähud, sealhulgas nahapõletik (tselluliit), karvafolliikulite põletik, küünekahjustused, näiteks küünelooži muutused, küünevalu, küünevalli põletik ja turse, nahalööve koos mädavillidega, naha lamerakk-kartsinoom (teatud tüüpi nahavähk), papilloom (nahakasvaja tüüp, mis on tavaliselt kahjutu), soolatüükalaadsed moodustised, naha päikesetundlikkuse suurenemine (vt ka „Nahamuutused“ eespool lõigus 4);
- dehüdratsioon (vee- või vedelikupuudus organismis);
- ähmane nägemine, probleemid nägemisteravusega, silmapõletik (uveiit);
- südametöö nõrgenemine;
- madal vererõhk (hüpotensioon);
- paikne kudede turse;
- õhupuudus;
- suukuivus;
- suuvalu või suuhaavandid, limaskestapõletik;
- aknelaadsed probleemid;
- naha pindmise kihi paksenemine (hüperkeratoos), paksenenud, ketendavad või koorikuga kaetud nahalaigud (aktiinkeratoos), naha lõhenemine või pragunemine;
- ülemäärane higistamine, öine higistamine;
- ebaharilik juuste väljalangemine või hõrenemine;
- käte ja jalgade punetus, valu;
- nahaaluse rasvkoe põletik (pannikuliit);
- limaskestapõletik;
- näoturset.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad verenäitajates

- vere valgeliblede arvu vähenemine;
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), vereliistakute (vererakud, mis aitavad verel hüübida) ja üht tüüpi vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia);
- vere naatriumisalduse vähenemine (hüponatreemia) või vere fosfaadisalduse vähenemine (hüpofosfateemia);
- veresuhkrusalduse suurenemine;
- kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine, s.o ensüüm, mida leidub peamiselt südames, ajus ja skeetilihastes;
- mõnede maksas toodetud ühendite (ensüümid) sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):

- uue nahavähi (melanoomi) ilmnemine;
- nahanäsad;
- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus);
- silmamuutused, sealhulgas vedeliku kogunemisest tingitud turse silmas (korioretinopaatia), valgustundliku kihi eemaldumine silma tagaosas (võrkkestas) selle alumistest kihtidest (võrkkesta irdumine) ning turse silmaümbruses;
- normist väiksem südamelöögisagedus ja/või südamelöögisageduse vähenemine;
- kopsupõletik (pneumoniit);
- kõhunäärmpõletik;
- soolepõletik (koliit);
- neerupuudulikkus;
- neerupõletik;
- peamiselt nahka, kopse, silmi ja lümfisõlmi haarav põletikuline haigus (sarkoidoos).

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):

- mao või soolestiku mulgustumine (perforatsioon).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- südamelihasepõletik (müokardiit), mis võib põhjustada õhupuudustunnet, palavikku, südamepekslemist ja valu rinnus;
- põletikuline, ketendav nahk (eksfoliativne dermatiit).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Mekinisti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

Hoida kuivatusainet (väike silindrikujuline mahuti) sisaldav pudel tihedalt suletuna.

Pärast avamist võib pudelit hoida 30 päeva temperatuuril kuni 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Mekinist sisaldab

- Toimeaine on trametiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi, mis vastab 0,5 mg või 2 mg trametiniibile.
- Teised koostisosad on
 - Tablett: mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos (E460), hüpromelloos (E464), naatriumkroskarmelloos (E468), magneesiumstearaat (E470b), naatriumlaaurüülsulfaat ja kolloidne ränidioksiid (E551).
 - Polümeerikate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), polüetüleenglükool, kollane raudoksiid (E172) (0,5 mg tabletid), polüisorbaat 80 (E433) ja punane raudoksiid (E172) (2 mg tabletid).

Kuidas Mekinist välja näeb ja pakendi sisu

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, modifitseeritud ovaalsed, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on ettevõtte logo ja vastasküljel „TT“.

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ümmargused, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on ettevõtte logo ja vastasküljel „LL“.

Õhukese polümeerikattega tabletid on läbipaistmatutes valgetes plastpudelites, mis on varustatud keeratava plastkorgiga. Üks pudel sisaldab 7 või 30 tabletti.

Pudelites on ka kuivatusaine silikageel väikeses silindrikujulises mahutis. Kuivatusaine peab jätma pudelisse ja seda ei tohi süüa.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.