

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Mekinist 0,5 mg filmom obložene tablete

Mekinist 2 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mekinist 0,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg trametiniba u obliku trametinib dimetilsulfoksida.

Mekinist 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg trametiniba u obliku trametinib dimetilsulfoksida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Mekinist 0,5 mg filmom obložene tablete

Žute, modificirano ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, dimenzija približno 5,0 x 9,0 mm, s utisnutim logotipom tvrtke na jednoj i oznakom „TT“ na suprotnoj strani.

Mekinist 2 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, promjera približno 7,6 mm, s utisnutim logotipom tvrtke na jednoj i oznakom „LL“ na suprotnoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Melanom

Trametinib kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Trametinib kao monoterapija nije pokazao kliničku aktivnost u bolesnika u kojih je došlo do progresije tijekom prethodne terapije BRAF inhibitorom (vidjeti dio 5.1).

Adjuvantno liječenje melanoma

Trametinib u kombinaciji s dabrafenibom indiciran je za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s melanomom stadija III s BRAF V600 mutacijom, nakon potpune resekcije.

Rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Trametinib u kombinaciji s dabrafenibom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica s BRAF V600 mutacijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trametinibom mora započeti i nadzirati samo liječnik s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Prije primjene trametiniba, u bolesnika se validiranim testom mora potvrditi da je tumor pozitivan na mutaciju BRAF V600.

Doziranje

Preporučena doza trametiniba, bilo kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom, iznosi 2 mg jedanput na dan. Preporučena doza dabrafeniba, kada se primjenjuje u kombinaciji s trametinibom, iznosi 150 mg dvaput na dan.

Trajanje liječenja

Preporučuje se da bolesnici nastave liječenje trametinibom sve dok od njega imaju koristi ili do razvoja neprihvatljive toksičnosti (vidjeti tablicu 2). Kod adjuvantnog liječenja melanoma, bolesnike treba liječiti u razdoblju od 12 mjeseci, osim ako ne dođe do povratka bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti dozu trametiniba, smije je uzeti samo ako je do sljedeće predviđene doze preostalo više od 12 sati.

Ako bolesnik propusti dozu dabrafeniba, kada se trametinib daje u kombinaciji s dabrafenibom, smije uzeti dozu dabrafeniba samo ako do sljedeće predviđene doze ima više od 6 sati.

Prilagođavanje doze

Zbrinjavanje nuspojava može zahtijevati smanjivanje doze, privremeni prekid liječenja ili trajnu obustavu liječenja (vidjeti tablice 1 i 2).

Prilagodbe doze ne preporučuje se kod nuspojava u obliku planocelularnog karcinoma kože (engl. *cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) ili novog primarnog melanoma (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib za dodatne pojedinosti).

Tablica 1 Preporučeno smanjivanje doze

Razina doze	Doza trametiniba koji se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom	Doza dabrafeniba* samo kada se primjenjuje u kombinaciji s trametinibom
Početna doza	2 mg jedanput na dan	150 mg dvaput na dan
1. smanjenje doze	1,5 mg jedanput na dan	100 mg dvaput na dan
2. smanjenje doze	1 mg jedanput na dan	75 mg dvaput na dan
3. smanjenje doze (samo u kombinaciji)	1 mg jedanput na dan	50 mg dvaput na dan
Ne preporučuje se prilagodba doze za trametinib ispod 1 mg jedanput na dan, bilo da se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom. Ne preporučuje se prilagodba doze za dabrafenib ispod 50 mg dvaput na dan, kada se primjenjuje u kombinaciji s trametinibom.		
*Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib, Doziranje i način primjene, za upute o doziranju u liječenju monoterapijom dabrafenibom.		

Tablica 2 Raspored prilagodbe doze prema stupnju bilo koje nuspojave (isključujući pireksiju)

Stupanj (CTC-AE)*	Preporučene prilagodbe doze trametiniba kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom
1. stupanj ili 2. stupanj (podnošljivo)	Nastaviti s liječenjem i pratiti sukladno kliničkoj potrebi.
2. stupanj (nepodnošljivo) ili 3. stupanj	Prekinuti terapiju dok se toksičnost ne smanji na 0. ili 1. stupanj, a zatim nastaviti terapiju dozom smanjenom za jednu razinu.
4. stupanj	Trajno obustaviti, ili prekinuti terapiju dok se ne postigne 0. ili 1. stupanj, a zatim nastaviti terapiju dozom smanjenom za jednu razinu.
* Težina kliničkih nuspojava ocijenjena prema četvrtoj verziji Zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC-AE, v4.0</i>)	

Ako se bolesnikove nuspojave uspješno liječe, može se razmotriti ponovno povećanje doze prema istim koracima za doziranje kao i kod smanjenja. Doza trametiniba ne smije biti viša od 2 mg jedanput na dan.

Pireksija

U slučaju porasta tjelesne temperature bolesnika na $\geq 38^{\circ}\text{C}$, potrebno je privremeno prekinuti terapiju (trametinibom kada se koristi kao monoterapija te trametinibom i dabrafenibom kada se primjenjuju u kombinaciji). U slučaju recidiva, terapija se također može prekinuti kod prvog simptoma pireksije. Potrebno je započeti terapiju antipireticima kao što je ibuprofen ili paracetamol. Potrebno je razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida u slučajevima u kojima su antipiretici nedovoljni. Bolesnike je potrebno procijeniti radi znakova i simptoma infekcije i ako je potrebno liječiti u skladu s lokalnom praksom (vidjeti dio 4.4). Potrebno je ponovno započeti primjenu trametiniba, ili trametiniba i dabrafeniba kada se primjenjuju u kombinaciji, ako je bolesnik bez simptoma barem 24 sata, ili (1) s istom razinom doze, ili (2) u dozi smanjenoj za jednu razinu ako je pireksija recidivirajuća i/ili je praćena drugim teškim simptomima uključujući dehidraciju, hipotenziju ili zatajenje bubrega.

Ako se pojave toksičnosti povezane s terapijom kada se trametinib primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom, u obje je terapije istovremeno potrebno smanjiti dozu, privremeno je prekinuti ili trajno obustaviti. Iznimke u kojima su prilagodbe doze potrebne za samo jednu od dviju terapija navedene su u nastavku za uveitis, zloćudne bolesti s pozitivnom RAS mutacijom koje ne zahvaćaju kožu (u prvom redu povezano s dabrafenibom), smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction, LVEF*), okluziju mrežnične vene (engl. *retinal vein occlusion, RVO*), odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (engl. *retinal pigment epithelial detachment, RPED*) i intersticijsku bolest pluća (IBP)/pneumonitis (u prvom redu povezano s trametinibom).

Iznimke u prilagođavanju doze (kada se smanjuje doza samo jedne od dviju terapija) za odabrane nuspojave

Uveitis

Nisu potrebne prilagodbe doze zbog uveitisa dokle god se upala oka može kontrolirati učinkovitim lokalnim terapijama. Ako uveitis ne reagira na lokalnu terapiju za oko, potrebno je uskratiti dabrafenib dok se upala oka ne riješi te zatim ponovno uvesti dabrafenib u dozi smanjenoj za jednu razinu. Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.4).

Zloćudne bolesti s pozitivnom RAS mutacijom koje ne zahvaćaju kožu

Prije nastavka liječenja dabrafenibom u bolesnika sa zloćudnom bolešću s RAS mutacijom koja nije zahvatila kožu moraju se razmotriti koristi i rizici liječenja. Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom.

Smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke/disfunkcija lijeve klijetke

Liječenje trametinibom treba prekinuti u bolesnika koji imaju asimptomatsko, apsolutno smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF) za > 10% u odnosu na početnu vrijednost i u kojih je vrijednost ejekcijske frakcije ispod donje granice normale (DGN) za određenu ustanovu (vidjeti dio 4.4). Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se trametinib uzima u kombinaciji s dabrafenibom. Ako se LVEF oporavi, liječenje trametinibom može se ponovno započeti, ali dozu treba smanjiti za jednu razinu, a bolesnika pomno nadzirati (vidjeti dio 4.4).

Liječenje trametinibom treba trajno obustaviti u bolesnika koji imaju disfunkciju lijeve srčane klijetke 3. ili 4. stupnja ili ako imaju klinički značajno smanjen LVEF koji se ne oporavi unutar 4 tjedna (vidjeti dio 4.4).

Okluzija mrežničnih vena i odvajanje pigmentnog epitela mrežnice

Ako bolesnici u bilo kojem trenutku tijekom terapije trametinibom prijave novonastale smetnje vida poput slabljenja centralnoga vida, zamagljenja vida ili gubitka vida, preporučuje se odmah napraviti oftalmološki pregled. U bolesnika kojima se dijagnosticira okluzija mrežnične vene (RVO), liječenje trametinibom, bilo kao monoterapijom ili u kombinaciji s dabrafenibom, mora se trajno obustaviti. Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se trametinib uzima u kombinaciji s dabrafenibom. Ako se dijagnosticira odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (RPED), potrebno je slijediti korake za prilagodbu doze trametiniba navedene u tablici 3 (vidjeti dio 4.4).

Tablica 3 Preporučena prilagodba doze trametiniba u slučaju RPED-a

RPED 1. stupnja	Nastaviti liječenje uz mjesečne preglede mrežnice do povlačenja RPED-a. Ako se RPED pogorša, slijediti upute u nastavku i odgoditi primjenu trametiniba do 3 tjedna.
RPED 2. ili 3. stupnja	Odgoditi primjenu trametiniba do 3 tjedna.
RPED 2. ili 3. stupnja koji se poboljša na 0. ili 1. stupanj unutar 3 tjedna	Nastaviti liječenje nižom dozom trametiniba (smanjenom za 0,5 mg) ili obustaviti njegovu primjenu u bolesnika koji primaju dozu od 1 mg na dan.
RPED 2. ili 3. stupnja koji se ne poboljša barem na 1. stupanj unutar 3 tjedna	Trajno obustaviti primjenu trametiniba.

Intersticijska bolest pluća / pneumonitis

Primjena trametiniba mora se odgoditi u bolesnika u kojih se sumnja na intersticijsku bolest pluća (IBP) ili pneumonitis, uključujući bolesnike u kojih se pojave novi ili progrediraju postojeći plućni simptomi i nalazi uključujući kašalj, dispneju, hipoksiju, pleuralni izljev ili infiltrate, sve dok se ne provedu kliničke pretrage. Primjena trametiniba mora se trajno obustaviti u bolesnika kojima se dijagnosticiraju IBP ili pneumonitis povezani s liječenjem. Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se trametinib uzima u kombinaciji s dabrafenibom za slučajeve IBP-a ili pneumonitisa.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o primjeni trametiniba u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije; stoga se ne može utvrditi moguća potreba za prilagodbom početne doze. Trametinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom.

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Podaci dostupni iz ispitivanja kliničke farmakologije pokazuju da umjereno do teško oštećenje jetrene funkcije ima ograničen utjecaj na izloženost trametinibu (vidjeti dio 5.2). Trametinib se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom.

Bolesnici koji nisu bijele rase

Sigurnost i djelotvornost trametiniba u bolesnika koji nisu bijele rase nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika starijih od 65 godina. U bolesnika starijih od 65 godina možda će biti potrebne češće prilagodbe doze (vidjeti tablice 1 i 2 gore) (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost trametiniba u djece i adolescenata (< 18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ispitivanja na mladim životinjama pokazala su štetne učinke trametiniba koji nisu opaženi u odraslih životinja (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

Trametinib treba uzeti peroralno s punom čašom vode. Tablete se ne smiju žvakati niti drobiti i treba ih uzimati bez hrane, najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.

Preporučuje se uzimati dozu trametiniba svakoga dana u približno isto vrijeme. Kada se trametinib i dabrafenib uzimaju u kombinaciji potrebno je uzeti dozu trametiniba jedanput na dan u isto vrijeme svakoga dana bilo s jutarnjom ili s večernjom dozom dabrafeniba.

Ako bolesnik povrati nakon uzimanja trametiniba, ne smije uzeti još jednu dozu nego treba uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib za informacije o načinu primjene kada se daje u kombinaciji s trametinibom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se trametinib daje u kombinaciji s dabrafenibom, mora se pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib prije započinjanja liječenja. Za dodatne informacije o upozorenjima i mjerama opreza povezanim s liječenjem dabrafenibom, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib.

Testiranje na BRAF V600

Djelotvornost i sigurnost trametiniba nisu ispitivane u bolesnika u kojih je nalaz testa pokazao da je melanom negativan na mutaciju BRAF V600.

Monoterapija trametinibom u usporedbi s BRAF inhibitorima

Monoterapija trametinibom nije uspoređivana s BRAF inhibitorom u kliničkom ispitivanju u bolesnika koji su imali neoperabilan ili metastatski melanom pozitivan na mutaciju BRAF V600. Na temelju usporedbe podataka iz različitih ispitivanja, čini se da je učinkovitost trametiniba i BRAF inhibitora slična s obzirom na ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti; međutim, stope ukupnog odgovora u bolesnika liječenih trametinibom bile su niže nego one prijavljene u bolesnika koji su liječeni BRAF inhibitorima.

Trametinib u kombinaciji s dabrafenibom u bolesnika s melanomom u kojih je došlo do progresije tijekom terapije BRAF inhibitorom

Postoje ograničeni podaci u bolesnika koji su uzimali kombinaciju trametiniba s dabrafenibom u kojih je došlo do progresije tijekom prethodne terapije BRAF inhibitorom. Ti podaci pokazuju da će učinkovitost kombinacije u tih bolesnika biti niža (vidjeti dio 5.1). Stoga je potrebno razmotriti druge mogućnosti liječenja prije liječenja s kombinacijom u ovoj populaciji prethodno liječenoj BRAF inhibitorom. Slijed terapija nakon progresije tijekom terapije BRAF inhibitorom nije ustanovljen.

Nove zloćudne bolesti

Nove zloćudne bolesti, kožne i one koje ne zahvaćaju kožu, mogu se pojaviti kada se trametinib primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom.

Kožne zloćudne bolesti

Planocelularni karcinom kože (cuSCC)

Slučajevi cuSCC-a (uključujući keratoakantom) prijavljeni su u bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom. Slučajevi cuSCC-a mogu se zbrinuti ekscizijom i ne zahtijevaju prilagodbu terapije. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib (dio 4.4).

Novi primarni melanom

Novi primarni melanom bio je prijavljen u bolesnika koji su primali trametinib u kombinaciji s dabrafenibom. Slučajevi novog primarnog melanoma mogu se zbrinuti ekscizijom i ne zahtijevaju prilagodbu terapije. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib (dio 4.4).

Zloćudne bolesti koje ne zahvaćaju kožu

Na temelju svog mehanizma djelovanja, dabrafenib može povećati rizik od zloćudnih bolesti koje ne zahvaćaju kožu kada su prisutne RAS mutacije. Kada se trametinib primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib (dio 4.4). Nije potrebna prilagodba doze trametiniba za zloćudne bolesti s pozitivnom RAS mutacijom kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom.

Krvarenje

U bolesnika koji su uzimali trametinib kao monoterapiju i u kombinaciji s dabrafenibom zabilježena su krvarenja, uključujući značajna i smrtonosna krvarenja (vidjeti dio 4.8). Potencijal za te događaje u bolesnika s niskom razinom trombocita (< 75 000) nije utvrđen budući da su takvi bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Rizik od krvarenja može biti povećan uz istodobnu primjenu antitrombotične ili antikoagulacijske terapije. Nastupi li krvarenje, bolesnike se mora liječiti sukladno kliničkoj slici.

Smanjenje LVEF/disfunkcija lijeve klijetke

Prijavljeno je da trametinib smanjuje LVEF, kada se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). U kliničkim je ispitivanjima medijan vremena do prve pojave disfunkcije lijeve klijetke, zatajenja srca i smanjenja LVEF bio između 2 i 5 mjeseci.

Trametinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s narušenom funkcijom lijeve klijetke. U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s disfunkcijom lijeve klijetke, zatajenjem srca NYHA (engl. *New York Heart Association*, NYHA) II., III. ili IV. stupnja, akutnim koronarnim sindromom unutar prethodnih 6 mjeseci, klinički značajnim nekontroliranim aritmijama i nekontroliranom hipertenzijom; stoga nije poznata sigurnost primjene u toj populaciji. LVEF je potrebno procijeniti u svih bolesnika prije početka liječenja trametinibom, jedan mjesec nakon početka liječenja, a zatim u intervalima od približno 3 mjeseca tijekom liječenja (vidjeti odlomak o prilagodbi doze u dijelu 4.2).

U bolesnika koji su primali trametinib u kombinaciji s dabrafenibom bilo je povremenih prijava akutne, teške disfunkcije lijeve klijetke zbog miokarditisa. Potpuni oporavak je zapažen kod prekida liječenja. Liječnici trebaju obratiti pažnju na mogućnost miokarditisa u bolesnika koji su razvili nove ili im se pogoršavaju postojeći srčani znakovi ili simptomi.

Pireksija

Vrućica je zabilježena u kliničkim ispitivanjima s trametinibom kao monoterapijom i u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). Incidencija i težina pireksije povećavaju se s kombiniranom terapijom (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib dio 4.4). U bolesnika koji primaju trametinib u kombinaciji s dabrafenibom pireksija može biti popraćena teškom tresavicom, dehidracijom i hipotenzijom koja u nekim slučajevima može dovesti do akutne bubrežne insuficijencije.

Terapiju (trametinibom kada se koristi kao monoterapija te trametinibom i dabrafenibom kada se primjenjuju u kombinaciji) je potrebno privremeno prekinuti u slučaju porasta tjelesne temperature bolesnika na $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (vidjeti dio 5.1). U slučaju recidiva, terapija se također može prekinuti kod prvog simptoma pireksije. Potrebno je započeti terapiju antipireticima kao što je ibuprofen ili paracetamol. Potrebno je razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida u slučajevima u kojima su antipiretici nedovoljni. Bolesnike je potrebno procijeniti radi znakova i simptoma infekcije. Nakon što se vrućica povuče, terapija se može ponovno uvesti. Ako je vrućica povezana s drugim teškim znacima ili simptomima, nakon njenog povlačenja i prema kliničkoj indikaciji, terapija se treba ponovno početi davati u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija

Tijekom liječenja trametinibom kao monoterapijom i u kombinaciji s dabrafenibom prijavljena su povišenja krvnog tlaka i u bolesnika koji su otprije bolovali od hipertenzije i u onih koji nisu (vidjeti dio 4.8). Krvni tlak se mora izmjeriti na početku i nadzirati tijekom liječenja trametinibom, a hipertenziju po potrebi kontrolirati standardnom terapijom.

Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

U ispitivanju faze III se u 2,4% (5/211) bolesnika liječenih monoterapijom trametinibom razvio IBP ili pneumonitis; svih pet bolesnika moralo je biti hospitalizirano. Medijan vremena do prvog nastupa IBP-a ili pneumonitisa iznosio je 160 dana (raspon: od 60 do 172 dana). U ispitivanjima MEK115306 i MEK116513 u < 1% (2/209) odnosno 1% (4/350) bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom razvio se pneumonitis ili IBP (vidjeti dio 4.8).

Primjenu trametiniba treba odgoditi u bolesnika u kojih se sumnja na IBP ili pneumonitis, uključujući bolesnike u kojih se pojave novi ili progrediraju postojeći plućni simptomi i nalazi, uključujući kašalj, dispneju, hipoksiju, pleuralni izljev ili infiltrate, sve dok se ne provedu kliničke pretrage. Primjenu trametiniba se mora trajno obustaviti u bolesnika kojima se dijagnosticiraju IBP ili pneumonitis povezani s liječenjem (vidjeti dio 4.2). Ako se trametinib koristi u kombinaciji s dabrafenibom, terapija dabrafenibom može se nastaviti u istoj dozi.

Oštećenje vida

Kod liječenja trametinibom kao monoterapijom i u kombinaciji s dabrafenibom mogu se pojaviti poremećaji povezani sa smetnjama vida, uključujući RPED i RVO. U kliničkim ispitivanjima trametiniba prijavljeni su simptomi poput zamagljena vida, smanjene oštine vida i drugih vidnih fenomena (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su i uveitis i iridociklitis u bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom.

Trametinib se ne preporučuje u bolesnika s okluzijom mrežničnih vena u anamnezi. Nije ustanovljena sigurnost trametiniba u ispitanika s predisponirajućim faktorima za RVO, uključujući nekontrolirani glaukom ili očnu hipertenziju, nekontroliranu hipertenziju, nekontroliranu šećernu bolest ili sindrom hiperviskoznosti ili hiperkoagulabilnosti u anamnezi.

Ako bolesnici u bilo kojem trenutku tijekom liječenja trametinibom prijave novonastale smetnje vida poput slabljenja centralnoga vida, zamagljena vida ili gubitka vida, preporučuje se odmah napraviti oftalmološki pregled. Ako se dijagnosticira RPED, potrebno je slijediti korake za prilagodbu doze navedene u tablici 3 (vidjeti dio 4.2); ako se dijagnosticira uveitis, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib, dio 4.4. U bolesnika kojima se dijagnosticira okluzija mrežnične vene, liječenje trametinibom se mora trajno obustaviti. Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom nakon dijagnosticiranja RVO-a ili RPED-a. Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom nakon dijagnosticiranja uveitisa.

Osip

Osip je primijećen u približno 60% bolesnika u ispitivanjima monoterapije trametinibom te u oko 24% bolesnika kada se trametinib primjenjivao u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). Većina tih slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja i nije zahtijevala privremeni prekid primjene niti smanjenje doze.

Rabdomioliza

Rabdomioliza je prijavljena u bolesnika koji su uzimali trametinib kao monoterapiju ili u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima bolesnici su mogli nastaviti liječenje trametinibom. U težim slučajevima hospitalizacije bio je potreban privremeni ili trajni prekid terapije trametinibom ili kombinacijom trametiniba i dabrafeniba. Znakovi ili simptomi rabdomiolize moraju se odgovarajuće klinički procijeniti i liječiti kako je indicirano.

Zatajenje bubrega

Zatajenje bubrega uočeno je u bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom u kliničkim ispitivanjima. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib (dio 4.4).

Pankreatitis

Pankreatitis je zabilježen u bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom u kliničkim ispitivanjima. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib (dio 4.4).

Jetreni događaji

U kliničkim ispitivanjima trametiniba kao monoterapije i u kombinaciji s dabrafenibom prijavljene su nuspojave povezane s jetrom (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji se liječe trametinibom kao monoterapijom ili u kombinaciji s dabrafenibom preporučuje se nadzirati jetrenu funkciju svaka četiri tjedna tijekom 6 mjeseci nakon početka liječenja trametinibom. Nakon toga se nadziranje jetrene funkcije može nastaviti sukladno kliničkoj indikaciji.

Oštećenje jetrene funkcije

Budući da su metabolizam i izlučivanje putem žuči primarni putovi eliminacije trametiniba, lijek se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Duboka venska tromboza (DVT)/plućna embolija (PE)

Plućna embolija ili duboka venska tromboza mogu se javiti kada se trametinib koristi kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom. Ako se u bolesnika razviju simptomi plućne embolije ili duboke venske tromboze kao što su nedostatak zraka, bol u prsima ili oticanje ruke ili noge, moraju odmah zatražiti liječničku pomoć. Potrebno je trajno obustaviti liječenje trametinibom i dabrafenibom kod plućne embolije opasne po život.

Teške kožne nuspojave

Slučajevi teških kožnih nuspojava (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljeni su tijekom liječenja kombiniranom terapijom dabrafenibom/trametinibom. Prije započinjanja liječenja, bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome ovih reakcija te ih pažljivo pratiti na pojavu kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na SCAR, potrebno je prekinuti liječenje dabrafenibom i trametinibom.

Poremećaji probavnog sustava

Kolitis i gastrointestinalna perforacija, uključujući smrtonosni ishod, prijavljeni su u bolesnika koji su uzimali trametinib kao monoterapiju ili u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). Liječenje trametinibom kao monoterapijom ili u kombinaciji s dabrafenibom treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s rizičnim faktorima za gastrointestinalnu perforaciju, uključujući divertikulitis u anamnezi, metastaze u gastrointestinalnom sustavu i istodobnu primjenu lijekova s prepoznatim rizikom od gastrointestinalne perforacije.

Sarkoidoza

U bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom prijavljeni su slučajevi sarkoidoze, koja uglavnom zahvaća kožu, pluća, oči i limfne čvorove. U većini se slučajeva liječenje trametinibom i dabrafenibom nastavilo. Ako je dijagnosticirana sarkoidoza, potrebno je razmotriti odgovarajuće liječenje. Važno je da se sarkoidozu ne protumači pogrešno kao napredovanje bolesti.

Hemofagocitna limfohistiocitoza

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) u bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom. Potreban je oprez kod primjene trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom. Ako se potvrdi HLH, potrebno je prekinuti terapiju trametinibom i dabrafenibom te započeti liječenje HLH-a.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na trametinib

Budući da se trametinib metabolizira prvenstveno deacetilacijom u kojoj posreduju hidrolitički enzimi (npr. karboksilesteraze), nije vjerojatno da bi drugi lijekovi mogli utjecati na njegovu farmakokinetiku putem metaboličkih interakcija (vidjeti dio 5.2). Interakcije između lijekova posredovane spomenutim hidrolitičkim enzimima ne mogu se isključiti te mogu utjecati na izloženost trametinibu.

Trametininib je *in vitro* supstrat efluksnog prijenosnika P-gp-a. Kako se ne može isključiti da jaka inhibicija jetrenog P-gp-a može rezultirati povećanim razinama trametiniba, preporučuje se oprez kad se trametinib primjenjuje istodobno s lijekovima koji su jaki inhibitori P-gp-a (npr. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itrakonazol).

Učinak trametiniba na druge lijekove

In vitro i *in vivo* podaci pokazuju da nije vjerojatno da bi trametinib mogao značajno utjecati na farmakokinetiku drugih lijekova putem interakcija s CYP enzimima ili prijenosnicima (vidjeti dio 5.2). Trametinib može uzrokovati prolaznu inhibiciju supstrata za protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) (npr. pitavastatina) u crijevima, što se može minimizirati odvojenom primjenom tih lijekova i trametiniba (s razmakom od 2 sata).

Na temelju kliničkih podataka, ne očekuje se gubitak djelotvornosti hormonskih kontraceptiva kad se primjenjuju istodobno s trametinibom kao monoterapijom (vidjeti dio 5.2).

Kombinacija s dabrafenibom

Kada se trametinib koristi u kombinaciji s dabrafenibom, vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka za dabrafenib za interakcije.

Učinak hrane na trametinib

Budući da hrana utječe na apsorpciju trametiniba, bolesnici moraju uzimati trametinib kao monoterapiju ili u kombinaciji s dabrafenibom najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon obroka (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u žena

Ženama reproduktivne dobi se mora savjetovati da koriste učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja trametinibom i još 16 tjedana po njegovu završetku.

Primjena uz dabrafenib može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva pa je stoga potrebno koristiti zamjensku metodu kontracepcije, poput metode barijere, kada se trametinib primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib za dodatne informacije.

Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja trametiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Trametinib se ne smije primjenjivati u trudnica. Ako se trametinib primjenjuje u trudnoći ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja trametiniba, bolesnicu se mora upozoriti na moguću opasnost za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se trametinib u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko, ne može se isključiti rizik za dojenče. Trametinib se ne smije primjenjivati kod majki koje doje. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za majku, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje trametinibom.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju trametiniba kao monoterapije ili u kombinaciji s dabrafenibom na ljude. Nisu provedena ispitivanja plodnosti na životinjama, no primijećeni su štetni učinci na reproduktivne organe ženki (vidjeti dio 5.3). Trametinib može utjecati na plodnost u ljudi.

Muškarci koji uzimaju trametinib u kombinaciji s dabrafenibom

Učinci na spermatogenezu uočeni su u životinja koje su dobivale dabrafenib. Muški bolesnici koji uzimaju trametinib u kombinaciji s dabrafenibom trebaju biti informirani o potencijalnom riziku od narušene spermatogeneze, koja bi mogla biti nepovratna. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib za više informacija.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Trametinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pri razmatranju bolesnikove sposobnosti izvođenja zadataka koji zahtijevaju rasuđivanje te motoričke ili kognitivne vještine, treba imati na umu klinički status bolesnika i profil nuspojava. Bolesnike treba upozoriti na mogući umor, omaglicu ili očne tegobe, koji bi mogli utjecati na izvođenje spomenutih aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost monoterapije trametinibom procijenjena je u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost, a koju je činilo 329 bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom liječenih trametinibom u dozi od 2 mg jedanput na dan u ispitivanjima MEK114267, MEK113583, i MEK111054. Od tih je bolesnika njih 211 primalo trametinib za liječenje melanoma s BRAF V600 mutacijom u randomiziranom otvorenom ispitivanju faze III, MEK114267 (METRIC) (vidjeti dio 5.1). Najčešće nuspojave kod primjene trametiniba (incidencija $\geq 20\%$) bile su osip, proljev, umor, periferni edem, mučnina i akneiformni dermatitis.

Sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom procijenjena je u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost, a koju je činilo 1076 bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom, melanomom stadija III s BRAF V600 mutacijom nakon potpune resekcije (adjuvantno liječenje) i uznapredovalim NSCLC-om s BRAF V600 mutacijom liječenih trametinibom u dozi od 2 mg jedanput na dan i dabrafenibom u dozi od 150 mg dvaput na dan. Od tih je bolesnika njih 559 primalo kombiniranu terapiju za liječenje melanoma s BRAF V600 mutacijom u dva randomizirana ispitivanja faze III, MEK115306 (COMBI-d) i MEK116513 (COMBI-v), 435 je primalo kombiniranu terapiju u adjuvantnom liječenju melanoma stadija III s BRAF V600 mutacijom nakon potpune resekcije u randomiziranom ispitivanju faze III BR115532 (COMBI-AD) i 82 je primalo kombiniranu terapiju za NSCLC s BRAF V600 mutacijom u nerandomiziranom ispitivanju faze II BR113928 s više kohorti (vidjeti dio 5.1).

Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 20\%$) za trametinib u kombinaciji s dabrafenibom bile su: pireksija, umor, mučnina, zimica, glavobolja, proljev, povraćanje, artralgija i osip.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s trametinibom zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablici u nastavku za monoterapiju trametinibom (tablica 4) i za trametinib u kombinaciji s dabrafenibom (tablica 5).

Nuspojave u nastavku navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

Učestalost je klasificirana na sljedeći način:

vrlo često	$\geq 1/10$
često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
manje često	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
rijetko	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
nepoznato	(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Nuspojave su svrstane u pojedinu kategoriju na temelju apsolutnih učestalosti prema podacima iz kliničkih ispitivanja. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4 Nuspojave kod monoterapije trametinibom

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost (svi stupnjevi)	Nuspojave
Infekcije i infestacije	često	folikulitis
		paronihija
		celulitis
		pustularni osip
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	anemija
Poremećaji imunološkog sustava	često	preosjetljivost ^a
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	dehidracija
Poremećaji oka	često	zamagljen vid
		periorbitalni edem
		oštećenje vida
	manje često	korioretinopatija
		papiloedem
		odvajanje mrežnice
Srčani poremećaji	često	okluzija mrežnične vene
		disfunkcija lijeve klijetke
	manje često	smanjena ejakcijska frakcija
bradikardija		
Krvožilni poremećaji	vrlo često	zatajenje srca
	često	hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	krvarenje ^b
		limfedem
	često	kašalj
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	dispneja
		pneumonitis
		intersticijska bolest pluća
		proljevo
		mučnina
	često	povraćanje
stomatitis		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	konstipacija
		bol u abdomenu
		suha usta
		akneiformni dermatitis
		suha koža
	često	pruritus
alopecija		
eritem		
sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske		
kožne fisure		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	isušena koža
		rabdomioliza

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor
		periferni edem
		pireksija
	često	edem lica
		upala sluznice
		astenija
Pretrage	vrlo često	povišene razine aspartat aminotransferaze
		povišene razine alanin aminotransferaze
	često	povišene razine alkalne fosfataze u krvi
		povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi
	^a Simptomi mogu biti vrućica, osip, povišene vrijednosti jetrenih transaminaza i smetnje vida ^b Događaji uključuju, između ostalih: epistaksu, hematoheziju, krvarenje iz zubnog mesa, hematuriju te rektalno, hemoroidalno, želučano, vaginalno, konjunktivalno, intrakranijalno i post-proceduralno krvarenje.	

Tablica 5 Nuspojave za trametinib u kombinaciji s dabrafenibom

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost (svi stupnjevi)	Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo često	nazofaringitis
	često	infekcija mokraćnog sustava
		celulitis
		folikulitis
		paronihija
Dobročudne, zloćudne i nespacificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	često	pustularni osip
		planocelularni karcinom kože ^a
		papilom ^b
	manje često	seborejična keratoza
		novi primarni melanom ^c
akrokordon (kožni privjesci)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	neutropenija
		anemija
		trombocitopenija
		leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost ^d
	rijetko	sarkoidoza
		hemofagocitna limfohistiocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjeni apetit
	često	dehidracija
		hiponatrijemija
		hipofosfatemija
		hiperglikemija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
		omaglica
Poremećaji oka	često	zamagljeni vid
		oštećenje vida
		uveitis
	manje često	korioretinopatija
		odvajanje mrežnice
		periorbitalni edem

Srčani poremećaji	često	smanjena ejakcijska frakcija
	manje često	bradikardija
	nepoznato	miokarditis
Krvnožilni poremećaji	vrlo često	hipertenzija
		krvarenje ^e
	često	hipotenzija limfedem
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	kašalj
	često	dispneja
	manje često	pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu ^f
		konstipacija
		proljev
		mučnina
		povraćanje
	često	suha usta stomatitis
manje često	pankreatitis kolitis	
rijetko	gastrointestinalna perforacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	suha koža
		pruritus
		osip
		eritem ^g
	često	akneiformni dermatitis
		aktinska keratoza
		noćno znojenje
		hiperkeratoza
		alopecija
		sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske
		kožna lezija
		hiperhidroza
		panikulitis
brazde na koži		
fotosenzibilnost		
nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom	
	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima	
	generalizirani ekfolijativni dermatitis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija
		mijalgija
		bol u ekstremitetu
		spazam mišića ^h
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	zatajenje bubrega
		nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor
		zimica
		astenija
		periferni edem
		pireksija
		bolest nalik gripu
	često	upala sluznice
		edem lica

Pretrage	vrlo često	povišena alanin aminotransferaza
		povišena aspartat aminotransferaza
	često	povišena alkalna fosfataza u krvi
		povišena gama-glutamilttransferaza
		povišena kreatin fosfokinaza u krvi
^a Planocelularni karcinom kože (cuSCC): SCC, SCC kože, SCC <i>in situ</i> (Bowenova bolest) i keratoakantom ^b Papilom, kožni papilom ^c Maligni melanom, metastatski maligni melanom, i površinsko šireći melanom stadija III ^d Uključuje preosjetljivost na lijek ^e Krvarenje iz raznih mjesta, uključujući intrakranijalno krvarenje i smrtonosno krvarenje ^f Bol u gornjem dijelu abdomena i bol u donjem dijelu abdomena ^g Eritem, generalizirani eritem ^h Spazam mišića, ukočenost mišićno-koštanog sustava		

Opis odabranih nuspojava

Nove zloćudne bolesti

Nove zloćudne bolesti, kožne i one koje ne zahvaćaju kožu, mogu se pojaviti kada se trametinib primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib.

Krvarenje

U bolesnika koji su uzimali trametinib kao monoterapiju i u kombinaciji s dabrafenibom zabilježena su krvarenja, uključujući značajna i smrtonosna krvarenja. Većina krvarenja bila je blaga. Smrtonosna intrakranijalna krvarenja u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom javila su se u <1% (8/1076) bolesnika. Medijan vremena do prve pojave krvarenja bio je 94 dana za kombinaciju trametiniba i dabrafeniba u ispitivanjima faze III za melanom i 75 dana u ispitivanju za NSCLC u bolesnika koji su primili prethodnu antitumorsku terapiju.

Rizik od krvarenja može biti povećan uz istodobnu primjenu antitrombocitne ili antikoagulacijske terapije. Nastupi li krvarenje, bolesnike se mora liječiti sukladno kliničkoj slici (vidjeti dio 4.4).

Smanjenje LVEF/disfunkcija lijeve klijetke

Prijavljeno je da trametinib smanjuje LVEF kada se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom. U kliničkim je ispitivanjima medijan vremena do prve pojave disfunkcije lijeve klijetke, zatajenja srca i smanjenja LVEF iznosio 2 do 5 mjeseci. U objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom, smanjeni LVEF zabilježen je u 6% (65/1076) bolesnika pri čemu je većina slučajeva bila asimptomatska i reverzibilna. Bolesnici kojima je LVEF niži od institucionalne donje granice normale nisu bili uključeni u klinička ispitivanja s trametinibom. Trametinib se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika sa stanjima koja mogu narušiti funkciju lijeve klijetke (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pireksija

Pireksija je zabilježena u kliničkim ispitivanjima s trametinibom kao monoterapijom i u kombinaciji s dabrafenibom; međutim, incidencija i težina pireksije povećavaju se s kombiniranom terapijom. Pogledajte dijelove 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za dabrafenib.

Jetreni događaji

U kliničkim ispitivanjima trametiniba kao monoterapije i u kombinaciji s dabrafenibom prijavljene su nuspojave povezane s jetrom. Najčešće nuspojave povezane s jetrom bile su povišene razine ALT-a i AST-a, koje su većinom bile 1. ili 2. stupnja. Kod monoterapije trametinibom više od 90% tih jetrenih događaja javilo se unutar prvih 6 mjeseci liječenja. Jetreni događaji bili su uočeni u kliničkim ispitivanjima u kojima se kontrola provodila svaka četiri tjedna. U bolesnika koji se liječe trametinibom kao monoterapijom ili u kombinaciji s dabrafenibom preporučuje se nadzirati jetrenu funkciju svaka četiri tjedna tijekom 6 mjeseci. Nakon toga se nadziranje jetrene funkcije može nastaviti sukladno kliničkoj indikaciji (vidjeti dio 4.4).

Hipertenzija

Prijavljena su povišenja krvnog tlaka povezana s trametinibom kao monoterapijom i u kombinaciji s dabrafenibom u bolesnika koji su otprije bolovali od hipertenzije i u onih koji nisu. Krvni tlak treba izmjeriti na početku i nadzirati tijekom liječenja, a hipertenziju po potrebi kontrolirati standardnom terapijom (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

U bolesnika liječenih trametinibom ili kombinacijom s dabrafenibom mogu se razviti IBP ili pneumonitis. Primjenu trametiniba treba odgoditi u bolesnika u kojih se sumnja na IBP ili pneumonitis, uključujući bolesnike u kojih se pojave novi ili progrediraju postojeći plućni simptomi i nalazi, uključujući kašalj, dispneju, hipoksiju, pleuralni izljev ili infiltrate, sve dok se ne provedu kliničke pretrage. Primjenu trametiniba je potrebno trajno obustaviti u bolesnika kojima se dijagnosticiraju IBP ili pneumonitis povezani s liječenjem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Poremećaj vida

Kod liječenja trametinibom primijećeni su poremećaji povezani sa smetnjama vida, uključujući RPED i okluziju mrežničnih vena. U kliničkim ispitivanjima trametiniba prijavljeni su simptomi poput zamagljena vida, smanjene oštine vida i drugih smetnji vida (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Osip

Osip je primijećen u približno 60% bolesnika kada se daje kao monoterapija te u oko 24% bolesnika u ispitivanjima kombinacije trametiniba i dabrafeniba u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost. Većina tih slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja i nije zahtijevala privremeni prekid primjene niti smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Rabdomioliza

U bolesnika koji su uzimali trametinib sam ili u kombinaciji s dabrafenibom prijavljena je rabdomioliza. Znakovi ili simptomi rabdomiolize zahtijevaju odgovarajuću kliničku procjenu i liječenje kako je indicirano (vidjeti dio 4.4).

Pankreatitis

Pankreatitis je zabilježen uz dabrafenib u kombinaciji s trametinibom. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib.

Zatajenje bubrega

Zatajenje bubrega zabilježeno je uz dabrafenib u kombinaciji s trametinibom. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za dabrafenib.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanju faze III u kojem je trametinib primjenjivan u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom (n=211), 49 bolesnika (23%) bilo je u dobi ≥ 65 godina, a 9 bolesnika (4%) u dobi ≥ 75 godina. Udio ispitanika u kojih su se pojavile nuspojave i ozbiljne nuspojave bio je sličan i među ispitanicima mlađima od 65 godina i među onima u dobi ≥ 65 godina. Bolesnici u dobi ≥ 65 godina imali su veću vjerojatnost za nastup nuspojava koje su zahtijevale trajnu obustavu lijeka, smanjenje doze ili privremeni prekid liječenja nego oni mlađi od 65 godina.

U objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom (n=1076) 265 bolesnika (25%) bilo je u dobi ≥ 65 godina; 62 bolesnika (6%) bila su u dobi ≥ 75 godina. Udio bolesnika koji su doživjeli nuspojave bio je sličan u onih u dobi < 65 godina i onih u dobi ≥ 65 godina u svim ispitivanjima. U bolesnika u dobi ≥ 65 godina veća je bila vjerojatnost da će doživjeti ozbiljne nuspojave i nuspojave koje će dovesti do trajne obustave uzimanja lijeka, smanjenja doze i prekida doziranja nego u onih u dobi < 65 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Trametinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Trametinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Trametinib u kombinaciji s dabrafenibom u bolesnika s metastazama u mozgu

Sigurnost i djelotvornost kombinacije trametiniba i dabrafeniba bile su ocjenjivane u otvorenom ispitivanju faze II s više kohorti u bolesnika s melanomom pozitivnim na BRAF V600 mutaciju koji je metastazirao u mozak. Sigurnosni profil uočen u tih bolesnika bio je u skladu s objedinjenim sigurnosnim profilom kombinacije.

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima monoterapije trametinibom prijavljen je jedan slučaj slučajnog predoziranja, jednom dozom od 4 mg. Nakon tog događaja predoziranja trametinibom nije prijavljen nijedan štetni događaj. U kliničkim ispitivanjima s kombinacijom trametiniba i dabrafeniba 11 bolesnika prijavilo je predoziranje trametinibom (4 mg); nije bio prijavljen nijedan ozbiljan štetni događaj. Nema specifičnog liječenja za predoziranje. Dođe li do predoziranja, bolesnika treba liječiti suportivno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, inhibitori mitogenom aktivirane protein-kinaze (MEK), ATK oznaka: L01EE01

Mehanizam djelovanja

Trametinib je reverzibilan, visoko selektivan, alosterički inhibitor aktivacije mitogenom aktivirane kinaze 1 regulirane izvanstaničnim signalima (engl. *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1*, MEK1) i MEK2 te inhibitor aktivnosti MEK kinaze. MEK proteini su sastavni dijelovi signalnog puta kinaze regulirane izvanstaničnim signalima (engl. *extracellular signal-regulated kinase*, ERK). Kod melanoma i drugih vrsta raka, spomenuti signalni put često aktiviraju mutirani oblici BRAF gena, koji aktivira MEK. Trametinib inhibira aktivaciju MEK proteina koju uzrokuje BRAF gen te inhibira aktivnost MEK kinaze. Trametinib inhibira rast staničnih linija melanoma s mutacijom BRAF V600 te pokazuje antitumorski učinak na melanom s mutacijom BRAF V600 u životinjskim modelima.

Kombinacija s dabrafenibom

Dabrafenib je inhibitor RAF kinaza. Onkogene mutacije u BRAF-u dovode do konstitutivne aktivacije puta RAS/RAF/MEK/ERK. Tako trametinib i dabrafenib inhibiraju dvije kinaze u ovom putu, MEK i RAF, te stoga kombinacija omogućuje istodobnu inhibiciju puta. Kombinacija trametiniba s dabrafenibom je pokazala antitumorsku aktivnost u staničnoj liniji melanoma s pozitivnom BRAF V600 mutacijom *in vitro* i odgađa pojavu rezistencije *in vivo* u ksenograftima melanoma s pozitivnom BRAF V600 mutacijom.

Određivanje statusa BRAF mutacije

Prije primjene trametiniba ili kombinacije s dabrafenibom u bolesnika se validiranim testom mora potvrditi da je tumor pozitivan na mutaciju BRAF V600.

U kliničkim se ispitivanjima provodilo centralno testiranje na mutaciju BRAF V600 uz pomoć testa za detekciju BRAF mutacije na najnovijim dostupnim tumorskim uzorcima. Primarni tumor ili tumor s mjesta metastaze testiran je uz pomoć validiranog testa lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) koji je razvila tvrtka Response Genetics Inc. Taj je test posebno osmišljen da razlikuje mutacije V600E i V600K. U ispitivanju su mogli sudjelovati samo bolesnici s tumorima pozitivnima na BRAF mutaciju V600E ili V600K.

Nakon toga su svi uzorci prikupljeni u bolesnika ponovno testirani primjenom validiranog testa tvrtke bioMerieux (bMx) THxID BRAF, koji nosi oznaku CE. Taj bioMerieuxov THxID BRAF test je alel-specifični PCR test koji se provodi na DNK izoliranoj iz tumorskog tkiva fiksiranog formalinom i uklopljenog u parafin (engl. *formalin-fixed, paraffin-embedded*, FFPE). Test je osmišljen tako da s visokom osjetljivošću otkrije BRAF mutacije V600E i V600K (do 5% sekvence V600E i V600K na pozadini sekvence divljeg tipa s DNK dobivene iz FFPE tkiva). Neklinička i klinička ispitivanja s retrospektivnim dvosmjernim Sangerovim sekvencijskim analizama pokazala su da ovaj test s manjom osjetljivošću otkriva i manje čestu BRAF mutaciju V600D te mutaciju V600E/K601E. Iz uzoraka iz nekliničkih i kliničkih ispitivanja (N=876) koji su bili pozitivni na mutaciju prema THxID BRAF testu i kasnije su sekvencionirani primjenom referentne metode, specifičnost testa iznosila je 94%.

Farmakodinamički učinci

Trametinib je suprimirao razine fosforiliziranog ERK u staničnim linijama melanoma s BRAF mutacijom i modelima s ksenotransplantatom melanoma.

U bolesnika s melanomom pozitivnim na BRAF i NSAR mutacije, primjena trametiniba izazvala je o dozi ovisne promjene tumorskih biokemijskih biljega, uključujući inhibiciju fosforiliziranog ERK, inhibiciju Ki67 (biljega stanične proliferacije) i povećanje razine p27 (biljega apoptoze). Srednja vrijednost koncentracija trametiniba primijećena nakon ponovljene primjene doze od 2 mg jedanput na dan premašuje ciljnu koncentraciju tijekom 24-satnog intervala doziranja u pretkliničkim ispitivanjima, čime omogućuju održanu inhibiciju MEK signalnog puta.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Neoperabilni ili metastatski melanom

U kliničkim su ispitivanjima ispitivani samo bolesnici s kožnim melanomom. Nije ocijenjena djelotvornost u bolesnika s melanomom oka ili sluznice.

- Trametinib u kombinaciji s dabrafenibom

Bolesnici koji se prethodno nisu liječili

Djelotvornost i sigurnost preporučene doze trametiniba (2 mg jedanput na dan) u kombinaciji s dabrafenibom (150 mg dvaput na dan) za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom proučavale su se u dva ispitivanja faze III i jednom potpornom ispitivanju faze I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem se uspoređivala kombinacija dabrafeniba i trametiniba s dabrafenibom i placebom u prvoj liniji liječenja za ispitanike s neoperabilnim (stadij IIIC) ili metastatskim (stadij IV) melanomom kože pozitivnim na BRAF V600E/K mutaciju. Mjera primarnog ishoda u ispitivanju bila je preživljenje bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS), a ključna mjera sekundarnog ishoda ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Ispitanici su bili stratificirani prema razini laktat dehidrogenaze (LDH) (> gornje granice normale (GGN) naspram ≤ GGN) i BRAF mutaciji (V600E naspram V600K).

Randomizirano je ukupno 423 ispitanika u omjeru 1:1 na kombinaciju (N=211) ili na dabrafenib (N=212). Ispitanici su većinom bili bijele rase (> 99%) i muškarci (53%), medijana starosti od 56 godina (28% je imalo ≥ 65 godina). Većina ispitanika imala je bolest stadija IVM1c (67%). Većina je ispitanika imala LDH ≤ GGN (65%), funkcionalni status 0 (72%) prema Istočnoj suradnoj grupi za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) i visceralnu bolest (73%) na početku. Većina ispitanika imala je BRAF V600E mutaciju (85%). Ispitanici s metastazama na mozgu nisu bili uključeni u ispitivanje.

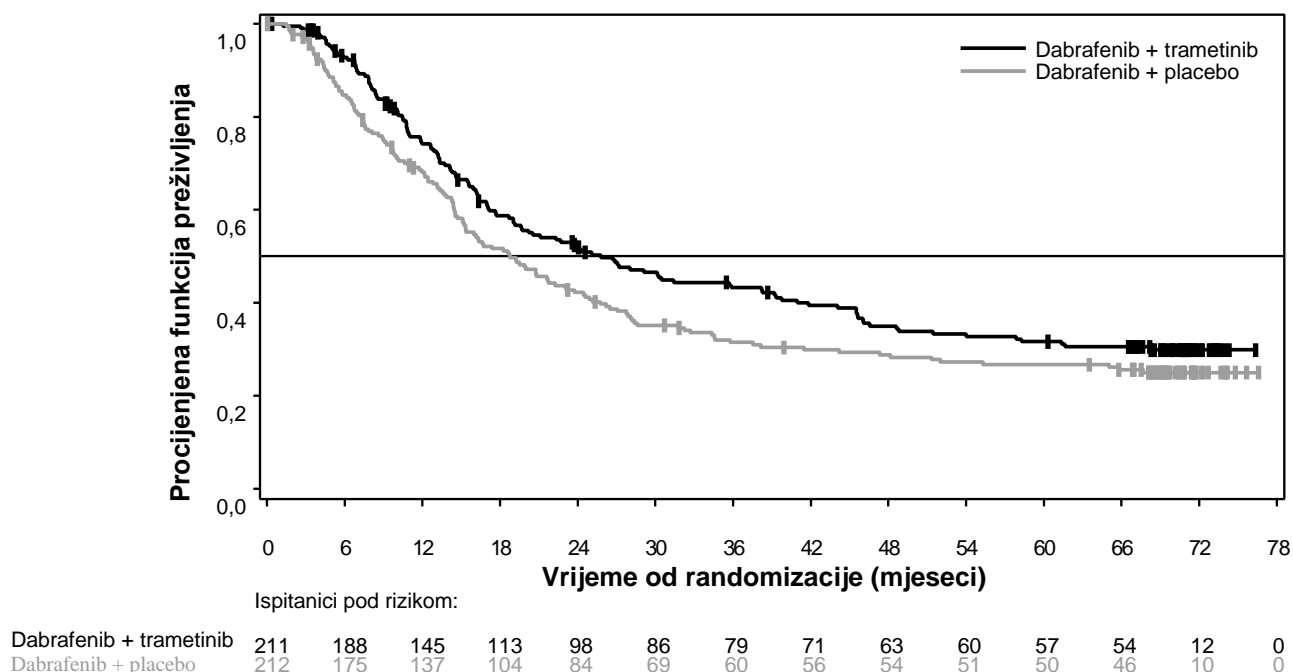
Medijan OS-a i procijenjene 1-godišnje, 2-godišnje, 3-godišnje, 4-godišnje i 5-godišnje stope preživljenja prikazane su u tablici 6. Iz analize OS-a na 5 godina, medijan OS-a za skupinu koja je primala kombinaciju bio je približno 7 mjeseci duži od onog za monoterapiju dabrafenibom (25,8 mjeseci naspram 18,7 mjeseci) s 5-godišnjim stopama preživljenja od 32% za skupinu koja je primala kombinaciju naspram 27% za monoterapiju dabrafenibom (tablica 6, slika 1). Čini se da se Kaplan-Meierova krivulja OS-a stabilizira od 3. do 5. godine (vidjeti sliku 1). Za bolesnike koji su imali normalnu razinu laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 40% (95% CI: 31,2; 48,4) u skupini koja je primala kombinaciju naspram 33% (95% CI: 25,0; 41,0) u skupini koja je primala monoterapiju dabrafenibom, a za bolesnike koji su imali povišenu razinu laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 16% (95% CI: 8,4; 26,0) u skupini koja je primala kombinaciju naspram 14% (95% CI: 6,8; 23,1) u skupini koja je primala monoterapiju dabrafenibom.

Tablica 6 Rezultati ukupnog preživljenja za ispitivanje MEK115306 (COMBI-d)

	Analiza OS-a (završni datum za podatke: 12. siječnja 2015.)		Analiza 5-godišnjeg OS-a (završni datum za podatke: 10. prosinca 2018.)	
	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)
Broj bolesnika				
Umrli (događaj), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Procjene OS-a (mjeseci)				
Medijan (95% CI)	25,1 (19,2; ND)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Omjer hazarda (95% CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-vrijednost	0,011		NP	
Procjena ukupnog preživljenja, % (95% CI)	Dabrafenib + trametinib (n=211)		Dabrafenib + placebo (n=212)	
Na 1 godinu	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Na 2 godine	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Na 3 godine	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Na 4 godine	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Na 5 godina	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	

ND = Nije dostignuto, NP = Nije primjenjivo

Slika 1 Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja za ispitivanje MEK115306 (ITT populacija)



Poboljšanja za mjeru primarnog ishoda PFS bila su održana tijekom 5-godišnjeg vremenskog okvira u skupini koja je primala kombinaciju u usporedbi s monoterapijom dabrafenibom. Poboljšanja su također uočena za stopu ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i dulje trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR) bilo je uočeno u skupini koja je primala kombinaciju u usporedbi s monoterapijom dabrafenibom (tablica 7).

Tablica 7 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje MEK115306 (COMBI-d)

	Primarna analiza (završni datum za podatke: 26. kolovoza 2013.)		Ažurirana analiza (završni datum za podatke: 12. siječnja 2015.)		5-godišnja analiza (završni datum za podatke: 10. prosinca 2018.)	
Mjera ishoda	Dabrafenib + trametinib (N=211)	Dabrafenib + placebo (N=212)	Dabrafenib + trametinib (N=211)	Dabrafenib + placebo (N=212)	Dabrafenib + trametinib (N=211)	Dabrafenib + placebo (N=212)
PFS^a						
Progresivna bolest ili smrt, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Medijan PFS-a (mjeseci) (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)
Omjer hazarda (95% CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P vrijednost	0,035		< 0,001 ^f		NP	
ORR^b % (95% CI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Razlika u ORR-u (95% CI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NP	
P vrijednost	0,0015		0,0014 ^f		NP	
Medijan trajanja odgovora ^c (mjeseci) (95% CI)	9,2 ^d (7,4; ND)	10,2 ^d (7,5; ND)	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 – Preživljenje bez progresije (procjena ispitivača) b – Ukupna stopa odgovora = kompletan odgovor + djelomični odgovor c – Trajanje odgovora d – U vrijeme izvješćivanja većina (≥ 59%) odgovora koje je procijenio ispitivač bila je još u tijeku e – Razlika u ORR-u izračunata na temelju rezultata za ORR koji nije bio zaokružen f – Ažurirana analiza nije unaprijed planirana i p-vrijednost nije bila prilagođena za višestruko ispitivanje ND = Nije dostignuto NP = Nije primjenjivo						

MEK116513 (COMBI-v):

Ispitivanje MEK116513 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III s 2 skupine u kojem se uspoređivala kombinirana terapija dabrafenibom i trametinibom s monoterapijom vemurafenibom kod neoperabilnog ili metastatskog melanoma s pozitivnom BRAF V600 mutacijom. Mjera primarnog ishoda u ispitivanju bio je OS uz ključnu mjeru sekundarnog ishoda PFS. Ispitanici su bili stratificirani prema razini laktat dehidrogenaze (LDH) (> gornje granice normale (GGN) naspram \leq GGN) i BRAF mutaciji (V600E naspram V600K).

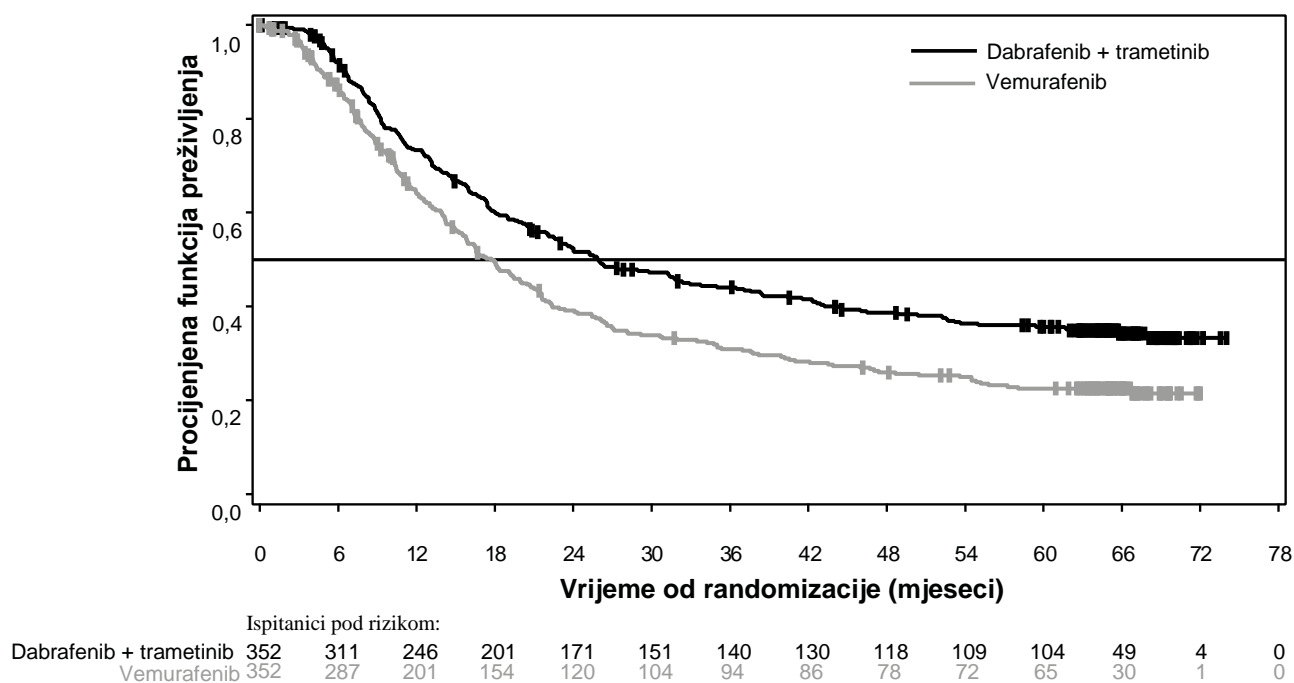
Randomizirano je ukupno 704 ispitanika u omjeru 1:1 ili na kombinaciju ili na vemurafenib. Ispitanici su većinom bili bijele rase (> 96%) i muškarci (55%), uz medijan starosti od 55 godina (24% imalo je \geq 65 godina). Većina ispitanika imala je bolest stadija IV M1c (61% ukupno). Većina ispitanika imala je LDH \leq GGN (67%), funkcionalni status ECOG 0 (70%) i visceralnu bolest (78%) na početku. Ukupno je 54% ispitanika imalo < 3 mjesta bolesti na početku. Većina je ispitanika imala melanom s pozitivnom BRAF V600E mutacijom (89%). Ispitanici s metastazama na mozgu nisu bili uključeni u ispitivanje.

Medijan OS-a i procijenjene 1-godišnje, 2-godišnje, 3-godišnje, 4-godišnje i 5-godišnje stope preživljenja prikazane su u tablici 8. Iz analize OS-a na 5 godina, medijan OS-a za skupinu koja je primala kombinaciju bio je približno 8 mjeseci duži od onog za monoterapiju vemurafenibom (26,0 mjeseci naspram 17,8 mjeseci) s 5-godišnjim stopama preživljenja od 36% za skupinu koja je primala kombinaciju naspram 23% za monoterapiju vemurafenibom (tablica 8, slika 2). Čini se da se Kaplan-Meierova krivulja OS-a stabilizira od 3. do 5. godine (vidjeti sliku 2). Za bolesnike koji su imali normalnu razinu laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 46% (95% CI: 38,8; 52,0) u skupini koja je primala kombinaciju naspram 28% (95% CI: 22,5; 34,6) u skupini koja je primala monoterapiju vemurafenibom, a za bolesnike koji su imali povišenu razinu laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 16% (95% CI: 9,3; 23,3) u skupini koja je primala kombinaciju naspram 10% (95% CI: 5,1; 17,4) u skupini koja je primala monoterapiju vemurafenibom.

Tablica 8 Rezultati ukupnog preživljenja za ispitivanje MEK116513 (COMBI-v)

	Analiza OS-a (završni datum za podatke: 13. ožujka 2015.)		Analiza 5-godišnjeg OS-a (završni datum za podatke: 08. listopada 2018.)	
	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Broj bolesnika				
Umrli (događaj), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Procjene OS-a (mjeseci)				
Medijan (95% CI)	25,6 (22,6; ND)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Prilagođen omjer hazarda (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-vrijednost	< 0,001		NP	
Procjena ukupnog preživljenja, % (95% CI)				
	Dabrafenib + trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
Na 1 godinu	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
Na 2 godine	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Na 3 godine	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Na 4 godine	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Na 5 godina	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	
ND = Nije dostignuto, NP = Nije primjenjivo				

Slika 2 Kaplan-Meierove krivulje ažurirane analize OS-a za ispitivanje MEK116513



Poboljšanja za mjeru sekundarnog ishoda PFS bila su održana tijekom 5-godišnjeg vremenskog okvira u skupini koja je primala kombinaciju u usporedbi s monoterapijom vemurafenibom. Poboljšanja su također uočena za ORR i dulji DoR bio je uočen u skupini koja je primala kombinaciju u usporedbi s monoterapijom vemurafenibom (tablica 9).

Tablica 9 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje MEK116513 (COMBI-v)

	Primarna analiza (završni datum za podatke: 17. travnja 2014.)		5-godišnja analiza (završni datum za podatke: 08. listopada 2018.)	
Mjera ishoda	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
PFS^a				
Progresivna bolest ili smrt, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Medijan PFS-a (mjeseci) (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)
Omjer hazarda (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P vrijednost	<0,001		NP	
ORR^b % (95% CI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Razlika u ORR-u (95% CI)	13 (5,7; 20,2)		NP	
P vrijednost	0,0005		NP	
Trajanje odgovora (mjeseci)^c Medijan (95% CI)	13,8 ^d (11,0; ND)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
a – Preživljenje bez progresije (procjena ispitivača) b – Ukupna stopa odgovora = kompletan odgovor + djelomični odgovor c – Trajanje odgovora d – U vrijeme izvješćivanja većina (59% za dabrafenib+trametinib i 42% za vemurafenib) odgovora koje je procijenio ispitivač bila je još u tijeku ND = Nije dostignuto NP = Nije primjenjivo				

Prethodna terapija BRAF inhibitorom

Postoje ograničeni podaci u bolesnika koji su uzimali kombinaciju trametiniba s dabrafenibom u kojih je došlo do progresije tijekom prethodne terapije BRAF inhibitorom.

Dio B ispitivanja BR113220 uključivao je kohortu od 26 bolesnika u kojih je došlo do progresije tijekom terapije BRAF inhibitorom. Kombinacija trametiniba 2 mg jedanput na dan i dabrafeniba 150 mg dvaput na dan pokazala je ograničenu kliničku aktivnost u bolesnika u kojih je došlo do progresije tijekom terapije BRAF inhibitorom (vidjeti dio 4.4). Potvrđena stopa odgovora prema procjeni ispitivača bila je 15% (95% CI: 4,4, 34,9), a medijan PFS-a bio je 3,6 mjeseci (95% CI: 1,9, 5,2). Slični su rezultati bili uočeni u 45 bolesnika koji su prešli s monoterapije dabrafenibom na kombinaciju trametinib 2 mg jedanput na dan i dabrafenib 150 mg dvaput na dan u Dijelu C ovog ispitivanja. U tih bolesnika uočena je potvrđena stopa odgovora od 13% (95% CI: 5,0, 27,0) uz medijan PFS-a od 3,6 mjeseci (95% CI: 2, 4).

Bolesnici s metastazama u mozgu

Djelotvornost i sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom bile su proučavane u nerandomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II s više centara (ispitivanje COMBI-MB) u bolesnika s melanomom pozitivnim na BRAF mutaciju koji je metastazirao u mozak. Ukupno 125 bolesnika bilo je uključeno u četiri kohorte:

- Kohorta A: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600E mutacijom s asimptomatskim metastazama u mozgu bez prethodne lokalne terapije usmjerene na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1.
- Kohorta B: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600E mutacijom s asimptomatskim metastazama u mozgu s prethodnom lokalnom terapijom usmjerenom na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1.
- Kohorta C: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600D/K/R mutacijom s asimptomatskim metastazama u mozgu, s ili bez prethodne lokalne terapije usmjerene na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1.
- Kohorta D: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600D/E/K/R mutacijom sa simptomatskim metastazama u mozgu, s ili bez prethodne lokalne terapije usmjerene na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1 ili 2.

Mjera primarnog ishoda ispitivanja bio je intrakranijalni odgovor u Kohorti A, definiran kao postotak bolesnika s potvrđenim intrakranijalnim odgovorom, određen pomoću modificiranog „Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora“, verzija 1.1 (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*), a prema procjeni ispitivača. Intrakranijalni odgovori u Kohortama B, C i D prema procjeni ispitivača bili su mjere sekundarnog ishoda ispitivanja. Zbog male veličine uzoraka koja se vidi po širokom 95% CI, rezultate Kohorti B, C i D treba oprezno interpretirati. Rezultati djelotvornosti sažeti su u tablici 10.

Tablica 10 Podaci o djelotvornosti prema procjeni ispitivača u ispitivanju COMBI-MB

Mjere ishoda/ procjena	Populacija svih liječenih bolesnika			
	Kohorta A N=76	Kohorta B N=16	Kohorta C N=16	Kohorta D N=17
Stopa intrakranijalnog odgovora, % (95 % CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Trajanje intrakranijalnog odgovora, medijan, mjeseci (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)
Stopa ukupnog odgovora, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Preživljenje bez progresije bolesti, medijan, mjeseci (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)
Ukupno preživljenje, medijan, mjeseci (95% CI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; ND)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
CI = interval pouzdanosti ND = nije dostignuto				

- Monoterapija trametinibom

Bolesnici koji prethodno nisu liječeni

Djelotvornost i sigurnost trametiniba u bolesnika oboljelih od neoperabilnog ili metastatskog melanoma s BRAF mutacijom (V600E i V600K) ocijenjene su u randomiziranom otvorenom ispitivanju faze III (MEK114267 [METRIC]). U bolesnika je bilo potrebno odrediti status mutacije BRAF V600.

Bolesnici (N=322) koji prethodno nisu bili liječeni ili su možda primili jedno prethodno kemoterapijsko liječenje za metastatsku bolest [populacija koju se namjeravalo liječiti (engl. *Intent to Treat*, ITT)] randomizirani su u omjeru 2:1 da primaju trametinib u dozi od 2 mg jedanput na dan ili kemoterapiju (dakarbazin u dozi od 1000 mg/m² svaka 3 tjedna ili paklitaksel u dozi od 175 mg/m² svaka 3 tjedna). Svi bolesnici su liječeni do progresije bolesti, smrti ili povlačenja iz ispitivanja.

Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je ocijeniti djelotvornost trametiniba u usporedbi s kemoterapijom s obzirom na PFS u bolesnika s uznapredovalim/metastatskim melanomom pozitivnim na BRAF mutaciju V600E/K i bez moždanih metastaza u anamnezi (N=273), koji su se smatrali primarnom populacijom za ispitivanje djelotvornosti. Mjere sekundarnog ishoda bile su PFS u ITT populaciji te OS, ORR i DoR a u primarnoj populaciji za ispitivanje djelotvornosti i ITT populaciji. Bolesnici u skupini koja je primala kemoterapiju mogli su prijeći u skupinu liječenu trametinibom nakon neovisne potvrde progresije bolesti. Među bolesnicima s potvrđenom progresijom bolesti u skupini liječenoj kemoterapijom, ukupno je 51 (47%) bolesnik prešao u skupinu koja je primala trametinib.

Početne značajke bile su ravnomjerno raspoređene među liječenim skupinama u primarnoj populaciji za ispitivanje djelotvornosti i ITT populaciji. U ITT populaciji je 54% bolesnika bilo muškoga spola i svi su bili bijelci. Medijan dobi iznosio je 54 godine (22% bolesnika bilo je u dobi ≥ 65 godina); svi su bolesnici imali ECOG status 0 ili 1; a 3% bolesnika imalo je moždane metastaze u anamnezi. Većina bolesnika (87%) u ITT populaciji imala je BRAF mutaciju V600E i 12% bolesnika imalo je BRAF mutaciju V600K. Većina bolesnika (66%) prethodno nije primala kemoterapiju za uznapredovalu ili metastatsku bolest.

Rezultati za djelotvornost u primarnoj populaciji za ispitivanje djelotvornosti bili su u skladu s onima u ITT populaciji; stoga su u tablici 11 prikazani samo rezultati za djelotvornost u ITT populaciji. Kaplan-Meierove krivulje OS-a prema ocjeni ispitivača (*post-hoc* analiza, 20. svibnja 2013.) prikazane su na slici 3.

Tablica 11 Rezultati za djelotvornost prema ocjeni ispitivača (ITT populacija)

Mjera ishoda	Trametinib (N=214)	Kemoterapija ^a (N=108)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Omjer rizika (95% CI) P- vrijednost	0,45 (0,33; 0,63) < 0,0001	
Stopa ukupnog odgovora (%)	22	8
ITT (engl. <i>Intent to Treat</i>) = populacija koju se namjeravalo liječiti; PFS (engl. <i>Progression-free survival</i>) = preživljenje bez progresije bolesti; CI (engl. <i>confidence interval</i>) = interval pouzdanosti.		
^a Kemoterapija je uključivala bolesnike koji su primali dakarbazin (DTIC) u dozi od 1000 mg/m ² svaka 3 tjedna ili paklitaksel u dozi od 175 mg/m ² svaka 3 tjedna.		

Rezultat preživljenja bez progresije bolesti bio je konzistentan u podskupini bolesnika s melanomom pozitivnim na mutaciju V600K (HR=0,50 [95% CI: 0,18; 1,35], p=0,0788).

Provedena je dodatna analiza OS-a na temelju podataka prikupljenih zaključno s 20. svibnja 2013., vidjeti tablicu 12.

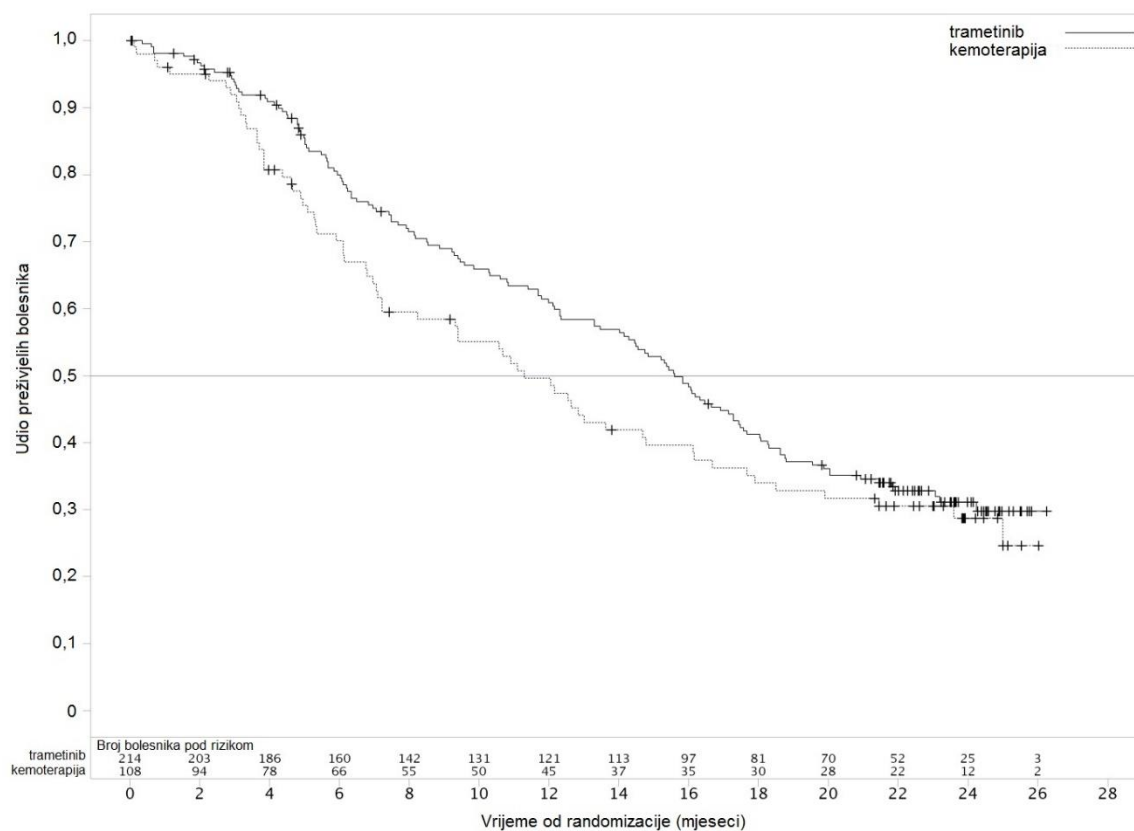
Do listopada 2011. u drugu je skupinu prešlo 47% ispitanika, a do svibnja 2013. to je učinilo njih 65%.

Tablica 12 Podaci o preživljenju iz primarne i post-hoc analize

Završni datumi prikupljanja podataka	Liječenje	Broj umrlih (%)	Medijan OS-a u mjesecima (95% CI)	Omjer rizika (95% CI)	Postotak preživljenja nakon 12 mjeseci (95% CI)
26. listopada 2011.	Kemoterapija (n=108)	29 (27)	ND	0,54 (0,32; 0,92)	ND
	Trametinib (n=214)	35 (16)	ND		ND
20. svibnja 2013.	Kemoterapija (n=108)	67 (62)	11,3 (7,2; 14,8)	0,78 (0,57; 1,06)	50 (39; 59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15,6 (14,0; 17,4)		61 (54; 67)

ND=nije dostignuto

Slika 3 Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja (ad hoc analiza, 20. svibnja 2013.)



Prethodna terapija BRAF inhibitorom

U ispitivanju faze II s jednom skupinom, koje je osmišljeno je kako bi se procijenile stopa objektivnog odgovora, sigurnost i farmakokinetika nakon primjene trametiniba u dozi od 2 mg jedanput na dan u bolesnika s metastatskim melanomom pozitivnim na BRAF mutaciju V600E, V600K ili V600D (MEK113583), uključene su dvije odvojene kohorte: Kohorta A: bolesnici koji su prethodno liječeni BRAF inhibitorom, samim ili u kombinaciji s drugim ranijim terapijama; Kohorta B: bolesnici koji su prethodno primili najmanje jednu kemoterapiju ili imunoterapiju, ali nisu liječeni BRAF inhibitorom.

U kohorti A ovoga ispitivanja, trametinib nije pokazao kliničku aktivnost u bolesnika u kojih je nastupila progresija tijekom prethodne terapije BRAF inhibitorom.

Adjuvantno liječenje melanoma stadija III

BRF115531 (COMBI-AD)

Djelotvornost i sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III u bolesnika s melanomom stadija III (stadij IIIA [metastaze u limfnim čvorovima >1 mm], IIIB, ili IIIC) s mutacijom BRAF V600 E/K, nakon potpune resekcije.

Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali ili kombiniranu terapiju (dabrafenib 150 mg dvaput na dan i trametinib 2 mg jedanput na dan) ili dva placeba u periodu od 12 mjeseci. Uključenje je zahtijevalo potpunu resekciju melanoma s potpunom limfadenektomijom unutar 12 tjedana prije randomizacije. Bilo koje prethodno sistemsko antitumorsko liječenje, uključujući radioterapiju, nije bilo dopušteno. Bolesnici s prethodnim zloćudnim bolestima u anamnezi, ako su bili bez bolesti najmanje 5 godina, mogli su sudjelovati u ispitivanju. Bolesnici sa zloćudnim bolestima s potvrđenim aktivirajućim RAS mutacijama nisu mogli sudjelovati u ispitivanju. Bolesnici su stratificirani prema BRAF mutacijskom statusu (V600E naspram V600K) i stadiju bolesti prije operacije koristeći 7. izdanje AJCC (engl. *American Joint Committee on Cancer*) sustava za stupnjevanje melanoma (engl. *Melanoma Staging System*) (prema podstadiju stadija III, ukazujući na različite razine uključenosti limfnih čvorova i veličine primarnog tumora i ulceracije). Mjera primarnog ishoda bilo je preživljenje bez relapsa prema procjeni ispitivača (engl. *relapse-free survival*, RFS), definirano kao vrijeme od randomizacije do ponovne pojave bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. Radiološka procjena tumora je rađena svaka 3 mjeseca tijekom prve dvije godine i nakon toga svakih 6 mjeseci, dok nije uočen prvi relaps. Mjere sekundarnog ishoda uključuju ukupno preživljenje (OS; ključna mjera sekundarnog ishoda), slobodu od relapsa (engl. *freedom from relapse*, FFR) i preživljenje bez udaljenih metastaza (engl. *distant metastasis-free survival*, DMFS).

Ukupno 870 bolesnika bilo je randomizirano u skupine koje su primale kombiniranu terapiju (n=438) i placebo (n=432). Većina bolesnika bili su bijelci (99%) i muškarci (55%), s medijanom dobi od 51 godine (18% je bilo ≥ 65 godina). Ispitivanje je uključivalo bolesnike sa svim podstadijima bolesti stadija III prije resekcije; 18% od tih bolesnika imalo je uključenje limfnih čvorova koje je bilo moguće identificirati samo pomoću mikroskopa i nije imalo primarnih tumorskih ulceracija. Većina bolesnika imala je BRAF V600E mutaciju (91%). U vrijeme primarne analize, medijan trajanja praćenja (vrijeme od randomizacije do posljednjeg kontakta ili smrti) bio je 2,83 godine u skupini koja je primala kombinaciju dabrafeniba i trametiniba i 2,75 godina u skupini koja je primala placebo.

Rezultati za primarnu analizu RFS-a prikazani su u tablici 13. Ispitivanje je pokazalo statistički značajnu razliku RFS-a kao primarnog ishoda između liječenih skupina, s medijanom RFS-a od 16,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo, i nije bio dostignut za skupinu koja je primala kombinaciju (HR: 0,47; 95% interval pouzdanosti: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Uočena korist u RFS-u je bila konzistentno pokazana među podskupinama bolesnika uključujući dob, spol i rasu. Rezultati su također bili konzistentni među stratifikacijskim faktorima za stadij bolesti i tip BRAF V600 mutacije.

Tablica 13 Rezultati RFS-a prema procjeni ispitivača za ispitivanje BRF115532 (COMBI-AD primarna analiza)

RFS parametar	Dabrafenib + trametinib N=438	Placebo N=432
Broj događaja, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Povrat bolesti	163 (37%)	247 (57%)
Relaps s udaljenim metastazama	103 (24%)	133 (31%)
Smrt	3 (<1%)	1 (<1%)
Medijan (mjeseci)	NP	16,6
(95% CI)	(44,5; NP)	(12,7; 22,1)
Omjer hazarda ^[1]		0,47
(95% CI)		(0,39; 0,58)
p-vrijednost ^[2]		$1,53 \times 10^{-14}$
1-godišnja stopa (95% CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-godišnja stopa (95% CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-godišnja stopa (95% CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

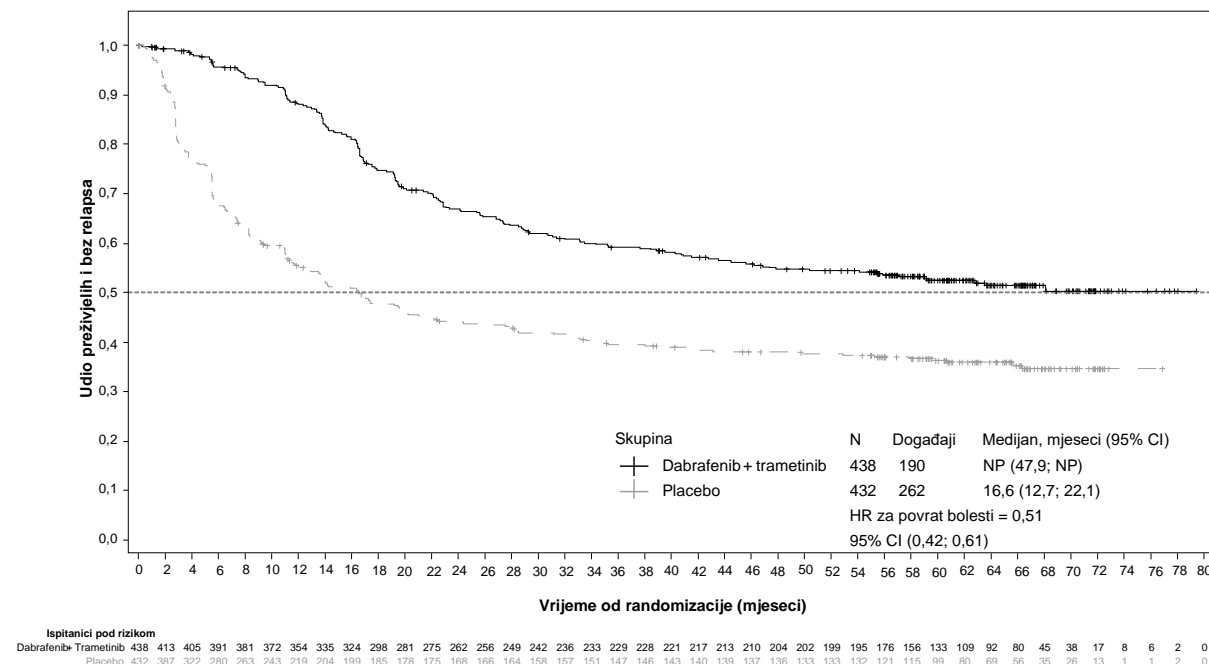
^[1] Omjer hazarda je dobiven iz stratificiranog Pike modela.

^[2] P-vrijednost je dobivena iz dvostranog stratificiranog logrank testa (faktori stratifikacije bili su stadij bolesti – IIIA naspram IIIB naspram IIIC – i tip BRAF V600 mutacije – V600E naspram V600K)

NP=nije procjenjivo

Temeljem ažuriranih podataka s dodatnih 29 mjeseci praćenja u usporedbi s primarnom analizom (minimalni period praćenja od 59 mjeseci), održana je korist u RFS-u s utvrđenim HR od 0,51 (95% CI: 0,42; 0,61) (slika 4). 5-godišnja stopa RFS-a bila je 52% (95% CI: 48, 58) u skupini koja je primala kombinaciju u usporedbi s 36% (95% CI: 32, 41) u skupini koja je primala placebo.

Slika 4 Kaplan-Meierove krivulje RFS-a za ispitivanje BRF115532 (ITT populacija, ažurirani rezultati)



Temeljem 153 događaja (60 [14%] u skupini koja je primala kombinaciju i 93 [22%] u skupini koja je primala placebo) koji odgovaraju 26%-tnom dijelu informacija od ukupno 597 događaja OS-a, procijenjeni omjer hazarda za OS bio je 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79; p=0,0006). Ti rezultati nisu dostigli unaprijed određenu granicu koja potvrđuje statističku značajnost pri toj prvoj interim analizi OS-a (HR=0,50; p=0,000019). Procjene preživljavanja u 1. i 2. godini od randomizacije bile su 97% i 91% u skupini koja je primala kombinaciju, odnosno 94% i 83% u skupini koja je primala placebo.

Rak pluća nemalih stanica

Ispitivanje BRF113928

Djelotvornost i sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom ispitivane su u multicentričnom, nerandomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II s tri kohorte, u koje su bili uključeni bolesnici s NSCLC-om stadija IV s BRAF V600E mutacijom. Primarna mjera ishoda bio je ORR određen pomoću RECIST 1.1 prema procjeni ispitivača. Sekundarne mjere ishoda uključivale su DoR, PFS, OS, sigurnost i populacijsku farmakokinetiku. ORR, DoR i PFS procijenio je i neovisni odbor za procjenu u sklopu analize osjetljivosti.

Kohorte su bile uključene sekvencijski:

- Kohorta A: monoterapija (dabrafenib 150 mg dvaput na dan), uključeno 84 bolesnika. 78 bolesnika prethodno je primalo sistemske terapije za svoju metastatsku bolest.
- Kohorta B: kombinirana terapija (dabrafenib 150 mg dvaput na dan i trametinib 2 mg jedanput na dan), uključeno 59 bolesnika. 57 bolesnika imalo je 1-3 linije prethodne sistemske terapije za svoju metastatsku bolest. 2 bolesnika nije prethodno primalo sistemske terapije i bilo je uključeno u analizu za bolesnike uključene u Kohortu C.
- Kohorta C: kombinirana terapija (dabrafenib 150 mg dvaput na dan i trametinib 2 mg jedanput na dan), 34 bolesnika. Svi su bolesnici primali ispitivani lijek kao prvu liniju terapije za metastatsku bolest.

Od ukupno 93 bolesnika koliko ih je bilo uključeno u kohorte B i C koje su primale kombiniranu terapiju, većina su bili bijelci (>90%), sa sličnim omjerom žena u odnosu na muškarce (54% naspram 46%), uz medijan dobi od 64 godine u bolesnika na drugoj ili višoj liniji terapije te 68 godina u bolesnika na prvoj liniji. Većina bolesnika (94%) uključenih u kohorte liječene kombiniranom terapijom imala je ECOG funkcionalni status od 0 ili 1. 26 (28%) nikada nije pušilo. Većina bolesnika imala je neskvamoznu histologiju. U prethodno liječenoj populaciji, 38 bolesnika (67%) imalo je jednu liniju antitumorske sistemske terapije za metastatsku bolest.

U vrijeme primarne analize, ORR kao primarna mjera ishoda prema procjeni ispitivača u populaciji na prvoj liniji terapije bio je 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%), a u prethodno liječenoj populaciji bio je 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%). Tim je postotcima postignuta statistička značajnost za odbacivanje nulte hipoteze da je ORR za dabrafenib u kombinaciji s trametinibom za ovu populaciju s NSCLC-om iznosio manje od 30% ili 30%. Rezultati za ORR koje je procijenio neovisni odbor za procjenu bili su u skladu s procjenom ispitivača. Završna analiza djelotvornosti provedena 5 godina nakon prve doze posljednjeg ispitanika prikazana je u tablici 14.

Tablica 14 Sažetak djelotvornosti u kohortama na kombiniranom načinu liječenja na temelju ispitivačeve i neovisne radiološke procjene

Mjera ishoda	Analiza	Kombinacija u 1. liniji N=36 ¹	Kombinacija u 2. i višim linijama N=57 ¹
Ukupni potvrđeni odgovor n (%) (95% CI)	Ispitivačeva	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1)
	Neovisnog odbora za procjenu	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Medijan DoR-a Mjeseci (95% CI)	Ispitivačeva	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	Neovisnog odbora za procjenu	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
Medijan PFS-a Mjeseci (95% CI)	Ispitivačeva	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	Neovisnog odbora za procjenu	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Medijan OS-a Mjeseci (95% CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ završni datum za podatke: 7. siječnja 2021.

Ostala ispitivanja – analiza zbrinjavanja pireksije

Ispitivanje CPDR001F2301 (COMBI-i) i ispitivanje CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pireksija je uočena u bolesnika liječenih kombiniranom terapijom dabrafenibom i trametinibom. U početnim registracijskim ispitivanjima za kombiniranu terapiju kod neresektabilnog ili metastatskog melanoma (COMBI-d i COMBI-v; ukupni N=559) i kod adjuvantnog liječenja melanoma (COMBI-AD, N=435) bilo je preporučeno privremeno prekinuti samo dabrafenib u slučaju pireksije (vrućica $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). U sljedeća dva ispitivanja neresektabilnog ili metastatskog melanoma (COMBI-i kontrolna skupina, N=264) i adjuvantnog liječenja melanoma (COMBI-Aplus, N=552), savjetovan je privremeni prekid oba lijeka kada je bolesnikova tjelesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus), ili kod prvog simptoma pireksije (COMBI-i; COMBI-Aplus za recidivirajuću pireksiju). U COMBI-i i COMBI-Aplus bila je manja incidencija pireksije 3./4. stupnja, komplicirane pireksije, hospitalizacije zbog ozbiljne pireksije kao štetnog događaja od posebnog interesa (engl. *adverse events of special interest*, AESI), vremena provedenog u AESI-jima uslijed pireksije, te trajnog prekida primjene oba lijeka zbog AESI-ja uslijed pireksije (posljednje navedeno samo kod adjuvantnog liječenja) u usporedbi s COMBI-d, COMBI-v i COMBI-AD. Ispitivanje COMBI-Aplus postiglo je svoju primarnu mjeru ishoda s objedinjenom stopom od 8,0% (95% CI : 5,9 ; 10,6) za pireksiju 3./4. stupnja, hospitalizaciju zbog pireksije ili trajni prekid primjene lijeka zbog pireksije u usporedbi s 20,0% (95% CI: 16,3; 24,1) za kontrolu iz prethodnog ispitivanja (COMBI-AD).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja trametiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za melanom i zloćudne novotvorine (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Trametinib se nakon peroralne primjene apsorbira s medijanom vremena do postizanja vršnih koncentracija od 1,5 sata nakon doziranja. Srednja vrijednost apsolutne bioraspodivnosti jedne doze od 2 mg u obliku tablete iznosi 72% u odnosu na intravensku (i.v.) mikrodozu. Povećanje izloženosti (C_{max} i AUC) nakon ponovljenog doziranja bilo je proporcionalno dozi. Nakon primjene doze od 2 mg jedanput na dan, u stanju dinamičke ravnoteže geometrijske srednje vrijednosti C_{max} , $AUC_{(0-\tau)}$ i koncentracije prije primjene doze iznosile su 22,2 ng/ml, 370 ng*hr/ml odnosno 12,1 ng/ml, uz nizak omjer vršne i najniže vrijednosti (1,8). Varijabilnost među ispitanicima u stanju dinamičke ravnoteže bila je mala (< 28%).

Trametinib se kumulira s ponovljenim dnevnim dozama sa srednjom vrijednošću omjera kumulacije od 6,0 pri dozi od 2 mg jedanput na dan. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je do 15. dana.

Primjena jedne doze trametiniba uz visokokaloričan obrok, s visokim udjelom masti smanjila je C_{max} za 70%, a AUC za 10%, u odnosu na primjenu natašte (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Distribucija

Vežanje trametiniba za ljudske proteine plazme iznosi 97,4%. Volumen distribucije trametiniba iznosi približno 1200 l, što je izmjereno nakon primjene intravenske mikrodoze od 5 µg.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da se trametinib prvenstveno metabolizira deacetilacijom, samom ili u kombinaciji uz monoooksigenaciju. Deacetilirani metabolit je dalje metaboliziran glukuronidacijom. Oksidacija putem CYP3A4 smatra se sporednim metaboličkim putem. Deacetilacija je posredovana karboksilesterazama 1b, 1c i 2, s mogućim doprinosima drugih hidrolitičkih enzima.

Nakon jednokratnog i ponovljenog doziranja trametiniba, glavni cirkulirajući spoj u plazmi je trametinib u obliku ishodišne tvari.

Eliminacija

Srednja vrijednost terminalnog poluvijeka nakon primjene jedne doze iznosi 127 sati (5,3 dana). Klirens trametiniba iz plazme nakon intravenske primjene iznosi 3,21 l/h.

Nakon primjene jedne radioaktivno označene doze trametiniba u obliku otopine, pronađena je mala količina ukupne doze nakon 10-dnevnog razdoblja prikupljanja (< 50%), što je posljedica dugog poluvijeka eliminacije. Spojevi koji potječu od lijeka su pretežno izlučeni u stolicu (> 80% pronađene radioaktivnosti) i manjim dijelom u mokraću (< 19%). Manje od 0,1% izlučene doze pronađeno je u obliku ishodišne tvari u mokraći.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje jetrene funkcije

Populacijska farmakokinetička analiza te podaci iz ispitivanja kliničke farmakologije u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom ili s blagim, umjerenim ili velikim povišenjem bilirubina i/ili AST-a (prema klasifikaciji Nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute*, NCI]) pokazuju da jetrena funkcija nema značajan utjecaj na klirens trametiniba nakon peroralne primjene.

Oštećenje bubrežne funkcije

S obzirom na nisku razinu izlučivanja trametiniba putem bubrega, nije vjerojatno da bi oštećenje bubrega moglo imati klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku trametiniba. Farmakokinetika trametiniba okarakterizirana je temeljem populacijske farmakokinetičke analize u 223 bolesnika s blagim i 35 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije uključenih u klinička ispitivanja trametiniba. Blago i umjereni oštećenje bubrežne funkcije nije utjecalo na izloženost trametinibu (< 6% u svakoj skupini). Nema dostupnih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize (u rasponu od 19 do 92 godine), dob nije imala klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku trametiniba. Podaci o sigurnosti primjene u bolesnika u dobi ≥ 75 godina su ograničeni (vidjeti dio 4.8).

Rasa

Nema dovoljno podataka da bi se procijenio mogući učinak rase na farmakokinetiku trametiniba jer je kliničko iskustvo ograničeno na bijelu rasu.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se procijenila farmakokinetika trametiniba u pedijatrijskih bolesnika.

Tjelesna težina i spol

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da spol i tjelesna težina utječu na klirens trametiniba nakon peroralne primjene. Iako se predviđa da će izloženost biti veća u ispitanica ženskog spola i manje tjelesne težine nego u težih ispitanika muškog spola, nije vjerojatno da bi te razlike mogle biti klinički značajne i stoga nije potrebno prilagođavati dozu.

Interakcije s drugim lijekovima

Učinci trametiniba na enzime i prijenosnike koji metaboliziraju lijekove: *In vitro* i *in vivo* podaci pokazuju da nije vjerojatno da bi trametinib mogao utjecati na farmakokinetiku drugih lijekova. *In vitro* ispitivanja pokazala su da trametinib nije inhibitor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ni CYP3A4. Pokazalo se da trametinib *in vitro* djeluje kao inhibitor CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, induktor CYP3A4 te inhibitor prijenosnika OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp-a i BCRP-a. Međutim, s obzirom na nisku dozu i nisku kliničku sistemsku izloženost u odnosu na potentnost inhibicijske ili induksijske vrijednosti *in vitro*, smatra se da trametinib nije inhibitor niti induktor spomenutih enzima ili prijenosnika *in vivo*, iako je moguća prolazna inhibicija supstrata za BCRP u crijevu (vidjeti dio 4.5).

Učinci drugih lijekova na trametinib: *In vitro* i *in vivo* podaci pokazuju da nije vjerojatno da bi drugi lijekovi mogli utjecati na farmakokinetiku trametiniba. Trametinib nije supstrat za CYP enzime niti za prijenosnike BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, i MATE1. Trametinib je *in vitro* supstrat BSEP-a i efluksnog prijenosnika P-gp-a. Iako inhibicija BSEP-a vjerojatno ne utječe na izloženost trametinibu, povišene razine trametiniba kod jake inhibicije jetrenog P-gp-a ne mogu se isključiti (vidjeti dio 4.5).

Učinci trametiniba na druge lijekove: učinak ponovljene doze trametiniba na farmakokinetiku kombiniranih oralnih kontraceptiva, noretindrona i etinilestradiola u stanju dinamičke ravnoteže, ocijenjen je u kliničkom ispitivanju koje se sastojalo od 19 bolesnica sa solidnim tumorima. Izloženost noretindronu povećala se za 20%, a izloženost etinilestradiolu bila je slična prilikom istodobne primjene s trametinibom. Na temelju tih rezultata, ne očekuje se gubitak djelotvornosti hormonskih kontraceptiva kad se primjenjuju istodobno s trametinibom u monoterapiji.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti trametiniba. Trametinib nije bio genotoksičan u ispitivanjima u kojima su se procjenjivale reverzne mutacije bakterija, kromosomske aberacije u stanicama sisavaca i mikronukleusi u koštanoj srži štakora.

Budući da je u ispitivanjima s primjenom ponovljenih doza primijećeno povećanje broja cističnih folikula i smanjenje broja žutih tijela u ženki štakora pri izloženostima manjima od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a, trametinib bi mogao štetno utjecati na plodnost žena.

Dodatno, u mladih štakora kojima je davan trametinib opaženo je smanjenje mase jajnika, neznatna kašnjenja u pojavi obilježja ženskog spolnog sazrijevanja (vaginalni otvor i povećana incidencija istaknutih terminalnih završetaka pupoljaka unutar mliječne žlijezde) i neznatna hipertrofija površine epitela maternice. Svi ovi učinci su bili reverzibilni nakon razdoblja bez liječenja i mogli su se pripisati farmakološkom učinku lijeka. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti na štakorima i psima u trajanju do 13 tjedana nisu primijećeni učinci liječenja na reproduktivna tkiva mužjaka.

U ispitivanjima embriofetalne razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima trametinib je izazvao toksičnost za majku i razvojnu toksičnost. U štakora su primijećeni smanjena težina ploda i veći broj gubitaka nakon implantacije pri izloženostima koje su bile manje ili neznatno veće od kliničke izloženosti na temelju AUC-a. U ispitivanju embriofetalne razvojne toksičnosti u ženki kunića primijećeni su smanjena tjelesna težina ploda, povećan broj pobačaja, povećana incidencija nepotpunog okoštavanja i koštanih malformacija pri izloženostima koje su bile manje od kliničke izloženosti na temelju AUC-a.

U ispitivanjima s primjenom ponovljenih doza, učinci koji nastaju kao posljedica izloženosti trametinibu primijećeni su uglavnom na koži, u probavnom sustavu, hematološkom sustavu, na kostima i u jetri. Većina ovih nalaza bila je reverzibilna nakon oporavka bez primjene lijeka. U štakora su primijećene hepatocelularna nekroza i povišene vrijednosti transaminaza nakon 8 tjedana primjene doze $\geq 0,062$ mg/kg/dan (približno 0,8 puta kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a).

U miševa su nakon 3 tjedna primjene trametiniba u dozi $\geq 0,25$ mg/kg/dan (izloženost približno 3 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC-a) primijećeni usporeni srčani otkucaji, smanjena težina srca i smanjena funkcija lijeve klijetke bez histopatoloških promjena na srcu, koji su potrajali do 3 tjedna. U odraslih štakora se mineralizacija većeg broja organa povezivala s povišenom razinom fosfora u serumu te je bila usko povezana s nekrozom srca, jetre i bubrega te plućnim krvarenjem pri izloženostima koje su bile usporedive s kliničkom izloženosti u ljudi. U štakora su primijećene hipertrofija epifizne ploče i povećanje koštane pregradnje, ali se ne očekuje da bi hipertrofija epifizne ploče mogla biti klinički značajna u odraslih ljudi. U štakora i pasa koji su primali trametinib u dozi jednakoj ili manjoj od kliničke izloženosti primijećena je nekroza koštane srži, atrofija limfnog tkiva u timusu i limfnog tkiva pridruženog sluznici probavnog sustava te nekroza limfnog tkiva u limfnim čvorovima, slezeni i timusu, sve navedene pojave mogu oštetiti imunostnu funkciju. U mladih štakora opažena je povećana težina srca bez histopatoloških nalaza pri dozi od 0,35 mg/kg/dan (izloženost približno dvostruko veća od kliničke izloženosti u odraslih ljudi na temelju AUC-a).

Trametinib je bio fototoksičan u *in vitro* 3T3 NRU (engl. *Neutral Red Uptake*) testu fototoksičnosti na fibroblastima miševa, pri koncentracijama značajno višim od kliničkih izloženosti (IC_{50} pri 2.92 $\mu\text{g/ml}$, ≥ 130 puta kliničke izloženosti na temelju C_{max}), što upućuje na nizak rizik za fototoksičnost u bolesnika koji uzimaju trametinib.

Kombinacija s dabrafenibom

U ispitivanju na psima u kojem su se trametinib i dabrafenib davali u kombinaciji tijekom 4 tjedna, bili su uočeni znakovi gastrointestinalne toksičnosti i smanjena celularnost limfnog tkiva timusa pri nižim izloženostima nego u pasa kojima se davao samo trametinib. Inače su bile uočene slične toksičnosti kao u usporedivim ispitivanjima monoterapije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Mekinist 0,5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična (E460)
hipromeloza (E464)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev laurilsulfat
silicijev dioksid, koloidni (E551)

Film ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
polietilenglikol
željezov oksid, žuti (E172)

Mekinist 2 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična (E460)
hipromeloza (E464)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev laurilsulfat
silicijev dioksid, koloidni (E551)

Film ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
polietilenglikol
polisorbat 80 (E433)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Otvorena bočica

30 dana na temperaturi ne višoj od 30°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Bočicu držati čvrsto zatvorenom.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica načinjena od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Bočica sadrži sredstvo za sušenje.

Veličine pakiranja: Jedna bočica sadrži 7 ili 30 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mekinist 0,5 mg filmom obložene tablete

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

Mekinist 2 mg filmom obložene tablete

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. lipnja 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. veljače 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Mekinist 0,5 mg filmom obložene tablete
trametinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg trametiniba u obliku trametinib dimetilsulfoksida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

7 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sadrži sredstvo za sušenje, koje se ne smije ukloniti niti pojesti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Bočicu držati čvrsto zatvorenom.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/931/001 7 filmom obloženih tableta
EU/1/14/931/002 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

mekinist 0,5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Mekinist 0,5 mg tablete
trametinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg trametiniba u obliku trametinib dimetilsulfoksida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

7 tableta
30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici. Bočicu držati čvrsto zatvorenom.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/931/001	7 filmom obloženih tableta
EU/1/14/931/002	30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Mekinist 2 mg filmom obložene tablete
trametinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg trametiniba u obliku trametinib dimetilsulfoksida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

7 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sadrži sredstvo za sušenje, koje se ne smije ukloniti niti pojesti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Bočicu držati čvrsto zatvorenom.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/931/005 7 filmom obloženih tableta
EU/1/14/931/006 30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

mekinist 2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Mekinist 2 mg tablete
trametinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg trametiniba u obliku trametinib dimetilsulfoksida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

7 tableta
30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici. Bočicu držati čvrsto zatvorenom.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/931/005	7 filmom obloženih tableta
EU/1/14/931/006	30 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Mekinist 0,5 mg filmom obložene tablete

Mekinist 2 mg filmom obložene tablete

trametinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Mekinist i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Mekinist
3. Kako uzimati Mekinist
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Mekinist
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Mekinist i za što se koristi

Mekinist je lijek koji sadrži djelatnu tvar trametinib. Koristi se sam ili u kombinaciji s drugim lijekom koji sadrži dabrafenib, za liječenje vrste raka kože koji se zove melanom, a koji se proširio u druge dijelove tijela ili ne može biti odstranjen operacijom.

Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom koristi se i za sprječavanje povratka melanoma nakon što je odstranjen operacijom.

Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom koristi se i za liječenje vrste raka pluća koji se zove rak pluća nemalih stanica (NSCLC).

Kod oba raka je prisutna određena promjena (mutacija) gena koji se zove BRAF na mjestu V600. Moguće je da je ta mutacija gena izazvala razvoj raka. Vaš lijek ciljano djeluje na proteine koje stvara taj mutirani gen te usporava ili zaustavlja daljnji razvoj raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Mekinist

Mekinist se smije koristiti samo za liječenje melanoma i raka pluća nemalih stanica s mutacijom BRAF. Stoga će Vaš liječnik prije početka liječenja napraviti test na tu mutaciju.

Ako Vaš liječnik odluči da ćete primati terapiju s kombinacijom Mekinista i dabrafeniba, **pažljivo pročitajte uputu o dabrafenibu kao i ovu uputu.**

Ako imate dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Nemojte uzimati Mekinist

- ako ste alergični na trametinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Provjerite se svojim liječnikom ako mislite da bi se to moglo odnositi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete ovaj lijek. Vaš liječnik mora znati ako:

- imate bilo kakvih **tegoba s jetrom**. Liječnik će možda uzimati uzorke krvi kako bi nadzirao funkciju jetre dok uzimate ovaj lijek.
- imate ili ste ranije imali **tegoba s bubrežima**.
- imate ili ste ikad imali **tegobe s plućima ili disanjem**.
- imate tegobe sa srcem kao što su zatajenje srca (koji mogu uzrokovati nedostatak zraka, otežano disanje dok ležite, oticanje stopala ili nogu) ili problemi s otkucajima srca. Vaš liječnik bi trebao provjeriti Vašu funkciju srca prije i tijekom liječenja.
- imate tegobe s očima uključujući blokadu vene koja istječe iz oka (okluzija mrežnične vene) ili oticanje u oku koje može biti uzrokovano blokadom tekućine (korioretinopatija).

Prije nego što uzmete Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom Vaš liječnik mora znati ako:

- **ste imali neku drugu vrstu raka osim melanoma ili raka pluća nemalih stanica**, budući da biste mogli biti izloženi većem riziku od razvoja raka koji ne zahvaća kožu dok uzimate Mekinist.

Provjerite sa svojim liječnikom ako mislite da bi se bilo što od toga moglo odnositi na Vas.

Bolesti na koje morate pripaziti

U nekih osoba koje uzimaju Mekinist mogu se razviti i druge bolesti, koje mogu biti ozbiljne. Morate biti upoznati s važnim simptomima na koje treba pripaziti.

Krvarenje

Uzimanje Mekinista ili kombinacije Mekinista i dabrafeniba može uzrokovati ozbiljno krvarenje uključujući i u Vašem mozgu, probavnom sustavu (kao što je želudac, rektum ili crijeva), plućima i drugim organima te može dovesti do smrti. Simptomi mogu uključivati:

- glavobolje, omaglicu ili osjećaj slabosti
- krv u stolici ili crnu stolicu
- krv u mokraći
- bolove u trbuhu
- kašljanje / povraćanje krvi

Obavijestite svog liječnika čim prije ako dobijete bilo koji od navedenih simptoma.

Vrućica

Uzimanje Mekinista ili kombinacije Mekinista i dabrafeniba može uzrokovati vrućicu, iako je ona vjerojatnija ako uzimate kombiniranu terapiju (također pogledajte dio 4). U nekim slučajevima u osoba s vrućicom mogu se razviti niski krvni tlak, omaglica ili drugi simptomi.

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete temperaturu iznad 38°C ili osjećate nadolazeću vrućicu dok uzimate ovaj lijek.

Srčani poremećaj

Mekinist može uzrokovati srčane tegobe ili pogoršati postojeće srčane tegobe (pogledajte i odlomak „Srčane bolesti“ u dijelu 4) u osoba koje uzimaju Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom.

Obavijestite svog liječnika ako imate neki srčani poremećaj. Liječnik će prije i tijekom liječenja ovim lijekom obavljati pretrage kako bi provjerio radi li Vam srce pravilno. Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite lupanje srca te ubrzane ili nepravilne otkucaje srca ili ako se pojave omaglica, umor, ošamućenost, nedostatak zraka ili oticanje nogu. Ako bude potrebno, Vaš liječnik može odlučiti privremeno prekinuti primjenu lijeka ili trajno obustaviti liječenje.

Promjene na koži koje mogu ukazivati na novi rak kože

Prije početka liječenja ovim lijekom i redovito tijekom njegovog uzimanja Vaš će liječnik provjeravati Vašu kožu. **Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite bilo kakve promjene na svojoj koži dok uzimate ovaj lijek ili nakon liječenja (pogledajte i dio 4).

Problemi s očima

Tijekom uzimanja ovog lijeka trebali biste otići liječniku na pregled očiju.

Odmah obavijestite svog liječnika ako za vrijeme uzimanja ovog lijeka imate crvenilo očiju i iritaciju, zamagljen vid, bol u oku ili druge promjene vida (također pogledajte dio 4).

Mekinist može izazvati očne tegobe, uključujući sljepoću. Mekinist se ne preporučuje ako ste u prošlosti imali začepljenje vene koja odvodi krv iz oka (okluziju mrežnične vene). Odmah obavijestite svog liječnika ako se tijekom liječenja pojavi neki od sljedećih simptoma očnih tegoba: zamagljen vid, gubitak vida ili druge promjene vida, pojava mrljica u boji u vidnom polju i pojava svjetlosnih krugova (mutni rubovi oko predmeta). Ako bude potrebno, liječnik može odlučiti privremeno prekinuti primjenu lijeka ili trajno obustaviti liječenje.

Tegobe s jetrom

Mekinist, ili kombinacija s dabrafenibom, može uzrokovati tegobe s jetrom koji se mogu razviti u ozbiljne bolesti kao što su hepatitis i zatajenje jetre, koje mogu biti smrtonosne. Liječnik će Vas periodički nadzirati. Znakovi da Vaša jetra možda ne radi kako treba mogu uključivati:

- gubitak apetita
- mučninu
- povraćanje
- bol u trbuhu (abdomenu)
- žutilo kože ili bjeloočnica (žutica)
- mokraću tamne boje
- svrbež na koži

Obavijestite svog liječnika čim prije ako dobijete bilo koji od ovih simptoma.

Plućne ili dišne tegobe

Obavijestite svog liječnika ako imate ikakve tegobe s plućima ili disanjem, uključujući poteškoće s disanjem koje su često popraćene suhim kašljem, nedostatkom zraka i umorom. Liječnik će možda dati provjeriti Vašu plućnu funkciju prije nego što počnete uzimati lijek.

Bol u mišićima

Mekinist može imati za posljedicu razgradnju mišića (rabdomioliza). **Obavijestite svog liječnika** čim prije ako dobijete bilo koji od ovih simptoma:

- bol u mišićima
- mokraću tamne boje zbog oštećenja bubrega

Ako bude potrebno, Vaš liječnik može odlučiti privremeno ili trajno prekinuti Vaše liječenje.

→ **Pročitajte informacije u odlomku „Moguće ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4 ove upute.**

Proboj želuca ili crijeva (perforacija)

Uzimanje Mekinista ili kombinacije Mekinista i dabrafeniba može povećati rizik od nastanka proboja u stijenci crijeva. Obratite se svom liječniku čim prije ako imate jaku bol u trbuhu.

Ozbiljne kožne reakcije

U ljudi koji su uzimali Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom prijavljene su ozbiljne kožne reakcije. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo kakve promjene na koži (pogledajte dio 4 za simptome na koje treba obratiti pažnju).

Upalna bolest koja uglavnom zahvaća kožu, pluća, oči i limfne čvorove

Upalna bolest koja uglavnom zahvaća kožu, pluća, oči i limfne čvorove (sarkoidoza). Česti simptomi sarkoidoze mogu uključivati kašalj, nedostatak zraka, otečene limfne čvorove, smetnje vida, vrućicu, umor, bolove i oticanje zglobova te osjetljive kvržice na koži. Obratite se liječniku ako Vam se pojavi neki od tih simptoma.

Poremećaji imunosnog sustava

Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom u rijetkim slučajevima može uzrokovati stanje (hemofagocitnu limfocitocitozu ili HLH) u kojem imunosni sustav proizvodi previše histiocita i limfocita (stanica koje sudjeluju u borbi protiv infekcija). Simptomi mogu uključivati povećanu jetru i/ili slezenu, kožni osip, povećanje limfnih čvorova, probleme s disanjem, lako stvaranje modrica, poremećaj rada bubrega i probleme sa srcem. Odmah obavijestite svojeg liječnika ako Vam se istodobno pojavi više simptoma kao što su vrućica, otečene limfne žlijezde, modrice ili kožni osip.

Djeca i adolescenti

Mekinist se ne preporučuje za djecu i adolescente jer nisu poznati učinci lijeka Mekinist u osoba mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Mekinist

Prije početka liječenja obavijestite svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta. Vodite popis svih lijekova koje uzimate kako biste ga mogli pokazati svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku kad dobijete novi lijek.

Mekinist s hranom i pićem

Važno je uzimati Mekinist na prazan želudac jer hrana utječe na način na koji se lijek apsorbira u tijelu (pogledajte dio 3).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ne preporučuje se primjena lijeka Mekinist u trudnoći.

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Mekinist može naškoditi nerođenu djetetu.
- Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Mekinist i još najmanje 16 tjedana po njegovu završetku.
- Hormonska kontracepcijska sredstva (poput pilula, injekcija ili flastera) možda neće biti jednako djelotvorna dok uzimate Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom. Morate koristiti dodatnu učinkovitu kontracepcijsku metodu kako ne biste zatrudnili dok uzimate ovu kombinaciju lijekova. Obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za savjet.
- Ako zatrudnite dok uzimate Mekinist, odmah o tome obavijestite svog liječnika.

Ne preporučuje se primjena lijeka Mekinist tijekom dojenja

Nije poznato mogu li se sastojci lijeka Mekinist izlučiti u majčino mlijeko.

Ako dojite ili planirate dojiti, o tome morate obavijestiti svog liječnika. Tijekom liječenja lijekom Mekinist ne preporučuje se dojiti. Vi i Vaš liječnik morate donijeti odluku o tome hoćete li uzimati Mekinist ili dojiti.

Plodnost muškaraca i žena

Mekinist može štetno utjecati na plodnost muškaraca i žena.

Uzimanje Mekinista s dabrafenibom: Dabrafenib može trajno smanjiti plodnost muškaraca. Dodatno, muškarci koji uzimaju dabrafenib mogu imati manji broj spermija i njihov spermogram se možda ne vrati na normalne vrijednosti nakon što prestanu s uzimanjem ovog lijeka.

Prije nego što započnete liječenje dabrafenibom, razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kako možete povećati svoje mogućnosti da imate djecu u budućnosti.

Ako imate dodatnih pitanja o učinku ovog lijeka na plodnost, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Mekinist može izazvati nuspojave koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima. Izbjegavajte upravljanje vozilima ili rad sa strojevima ako se osjećate umorno ili slabo, ako imate tegoba s vidom ili ako osjećate da nemate energije.

Opise tih nuspojava možete pronaći u drugim dijelovima (pogledajte dijelove 2 i 4). Pročitajte sve informacije u ovoj uputi kako biste dobili potrebne smjernice.

Razgovarajte sa svojim liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako Vam nešto nije jasno. Simptomi Vaše bolesti, kao i njezino liječenje, također mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Mekinist sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Mekinist

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Uobičajena doza lijeka Mekinist bilo kad se uzima sam ili u kombinaciji s dabrafenibom je jedna tableta od 2 mg jedanput na dan. Preporučena doza dabrafeniba, kada se uzima u kombinaciji s Mekinistom, iznosi 150 mg dvaput na dan.

Vaš liječnik može odlučiti smanjiti dozu ako dobijete nuspojave.

Nemojte uzeti više lijeka Mekinist nego što Vam je preporučio liječnik, jer može doći do povećanog rizika od nuspojava.

Kako uzimati lijek

Tabletu progutajte cijelu, s punom čašom vode.

Mekinist uzmite jedanput na dan, na prazan želudac (najmanje 1 sat prije obroka ili 2 sata nakon obroka). To znači da:

- nakon uzimanja lijeka Mekinist morate pričekati najmanje 1 sat prije jela, ili
- nakon jela morate pričekati najmanje 2 sata prije uzimanja lijeka Mekinist.

Mekinist uzmite svakoga dana u približno isto vrijeme.

Ako uzmete više lijeka Mekinist nego što ste trebali

Ako uzmete previše Mekinist tableta, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za savjet. Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka Mekinist i ovu uputu.

Ako ste zaboravili uzeti Mekinist

Ako je od propuštene doze prošlo manje od 12 sati, uzmite je čim se sjetite.

Ako je od propuštene doze prošlo više od 12 sati, preskočite tu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite uzimati tablete prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Mekinist

Uzimajte Mekinist onoliko dugo koliko Vam liječnik preporuči. Nemojte prestati uzimati lijek, osim ako Vam to ne savjetuje Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Kako uzimati Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom

- Uzimajte Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom točno onako kako Vam Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik kažu. Ne mijenjajte dozu i ne prekidajte uzimanje Mekinista ili dabrafeniba ako Vam to ne kažu Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
- Uzimajte **Mekinist jedanput na dan** i uzimajte **dabrafenib dvaput na dan**. Bilo bi dobro da se naviknete uzimati oba lijeka u isto vrijeme svakoga dana. Mekinist treba uzimati **ili** s jutarnjom dozom dabrafeniba **ili** s večernjom dozom dabrafeniba. Između doza dabrafeniba mora biti 12 sati razmaka.
- Uzimajte Mekinist i dabrafeniba na prazan želudac, najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon obroka. Uzimajte ih cijele uz punu čašu vode.
- Ako propustite dozu Mekinista ili dabrafeniba, uzmite je čim se sjetite. Nemojte nadoknađivati propuštenu dozu i jednostavno uzmite svoju sljedeću dozu u redovito vrijeme:
 - Ako ima manje od 12 sati do Vaše sljedeće planirane doze Mekinista, koji se uzima jedanput na dan.
 - Ako ima manje od 6 sati do Vaše sljedeće planirane doze dabrafeniba, koji se uzima dvaput na dan.
- Ako uzmete previše Mekinista ili dabrafeniba, odmah se obratite svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku. Ponesite sa sobom tablete Mekinista i kapsule dabrafeniba kad možete. Ako je moguće, pokažite im pakiranja Mekinista i dabrafeniba s uputama o lijeku.
- Ako dođe do nuspojava liječnik će možda odlučiti da trebate uzimati niže doze Mekinista i dabrafeniba. Uzimajte doze Mekinista i dabrafeniba točno onako kako Vam kažu Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave

Srčane bolesti

Mekinist može utjecati na to koliko će dobro srce izbacivati krv. Veća je vjerojatnost da će se to dogoditi u osoba s već postojećim srčanim tegobama. Liječnik će Vas nadzirati tijekom liječenja lijekom Mekinist, kako bi uočio moguće srčane tegobe. Znakovi i simptomi srčanih tegoba uključuju:

- osjećaj lupanja srca te ubrzane ili nepravilne otkucaje
- omaglicu
- umor
- ošamućenost
- nedostatak zraka
- oticanje nogu

Obavijestite svog liječnika što je prije moguće ako se bilo koji od navedenih simptoma pojavi po prvi puta ili pogorša.

Povišen krvni tlak

Mekinist može uzrokovati povišenje krvnog tlaka ili pogoršati postojeći visok krvni tlak (hipertenziju). Vaš liječnik ili medicinska sestra moraju Vam kontrolirati krvni tlak tijekom liječenja lijekom Mekinist. Odmah se javite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako dođe do povišenja krvnog tlaka, ako se postojeći visok krvni tlak pogorša ili ako imate tešku glavobolju, ošamućenost ili omaglicu.

Tegobe s krvarenjem

Mekinist može uzrokovati ozbiljne probleme s krvarenjem, osobito u mozgu ili želucu. Nazovite svog liječnika ili medicinsku sestru i odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji neuobičajen znak krvarenja, uključujući:

- glavobolju, omaglicu ili slabost
- iskašljavanje krvi ili krvnih ugrušaka
- povraćanje sadržaja koji sadrži krv ili nalikuje “talogu kave”
- crvenu ili crnu stolicu nalik katranu

Tegobe s očima (vidom)

Mekinist može uzrokovati očne tegobe. Mekinist se ne preporučuje ako ste ikada imali začepljenje vene koja odvodi krv iz oka (okluziju mrežnične vene). Vaš liječnik će Vam možda savjetovati da napravite pregled očiju prije početka liječenja lijekom Mekinist i za vrijeme njegove primjene. Liječnik će možda zatražiti da prestanete uzimati Mekinist ili će Vas uputiti specijalistu ako se pojave znakovi i simptomi tegoba s vidom, koji uključuju:

- gubitak vida
- crvenilo i nadraženost oka
- obojene mrljice u vidnom polju
- svjetlosne krugove (mutni rubovi oko predmeta)
- zamagljen vid

Kožne promjene

U ljudi koji su uzimali Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom prijavljene su ozbiljne kožne reakcije (čija je učestalost nepoznata). Ako primijetite bilo što od navedenog:

- crvenkaste mrlje na trupu koje su kružnog oblika ili u obliku mete, s mjehurićima u sredini. Ljuštenje kože. Čirevi u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i na očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom).
 - široko rasprostranjen osip, vrućica i povećani limfni čvorovi (DRESS sindrom ili sindrom preosjetljivosti na lijek).
- ➔ **odmah prestanite uzimati lijek i potražite medicinsku pomoć.**

U do 3 na 100 osoba koje uzimaju Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom može se razviti drugačija vrsta raka kože koji se naziva *planocelularni karcinom kože* (engl. *cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC). U drugih se može razviti vrsta raka kože koji se zove karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC). Obično te kožne promjene ostaju lokalne i mogu se ukloniti kirurškim zahvatom, a liječenje Mekinistom i dabrafenibom može se nastaviti bez prekida.

Neke osobe koje uzimaju Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom mogu primijetiti i pojavu novih melanoma. Ti se melanomi obično uklanjaju kirurškim zahvatom, a liječenje Mekinistom i dabrafenibom može se nastaviti bez prekida.

Liječnik će Vam provjeriti kožu prije nego počnete uzimati dabrafenib i zatim je provjeravati ponovo svaki mjesec dok uzimate dabrafenib te 6 mjeseci nakon što ga prestanete uzimati. Razlog tome je da se vidi imate li bilo koje nove rakove kože.

Liječnik će Vam također provjeriti glavu, vrat, usta i limfne žlijezde, a redovito će Vam se raditi i snimke grudnog koša i područja trbuha (takozvane CT snimke). Možda ćete obaviti i krvne pretrage. Svrha tih provjera je da se uoči je li se neki drugi rak, uključujući karcinom pločastih stanica, razvio u Vašem tijelu. Pregled zdjelice (za žene) i analni pregled također se preporučuju prije i na kraju Vašeg liječenja.

Mekinist kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom može izazvati osip ili osip nalik aknama. Slijedite liječničke upute o tome kako spriječiti pojavu osipa. Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako se bilo koji od navedenih simptoma pojavi po prvi puta ili pogorša.

Odmah se javite svom liječniku ako dobijete težak kožni osip praćen bilo kojim od sljedećih simptoma: mjehurićima na koži, mjehurićima ili ranicama u ustima, ljuštenjem kože, vrućicom, crvenilom ili oticanjem lica ili tabana.

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru što je prije moguće ako se pojavi kožni osip ili pogorša već postojeći osip.

Bol u mišićima

Mekinist može uzrokovati razgradnju mišića (rabdomiolizu). Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako dobijete bilo koji novi simptom ili Vam se postojeći pogorša, uključujući:

- bol u mišićima
- mokraću tamne boje zbog oštećenja bubrega

Plućne ili dišne tegobe

Mekinist može izazvati upalu pluća (pneumonitis ili intersticijsku bolest pluća). Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi plućnih ili dišnih tegoba, uključujući:

- nedostatak zraka
- kašalj
- umor

Poremećaji imunskog sustava

Ako Vam se istodobno pojavi više simptoma kao što su vrućica, otečene limfne žlijezde, modrice ili kožni osip, o tome odmah obavijestite svojeg liječnika. To može biti znak stanja u kojem imunski sustav proizvodi previše histiocita i limfocita (stanice koje sudjeluju u borbi protiv infekcija), koje može uzrokovati različite simptome (tzv. hemofagocitna limfohistiocitoza), pogledajte dio 2. (rijetka učestalost).

Moguće nuspojave u bolesnika koji uzimaju samo Mekinist

Sljedeće nuspojave mogli biste primijetiti kada uzimate samo Mekinist:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- visok krvni tlak (hipertenzija)
- krvarenje u različitim dijelovima tijela, koje može biti blago ili ozbiljno
- kašalj
- nedostatak zraka
- proljev
- mučnina, povraćanje
- zatvor
- bol u trbuhu
- suha usta
- kožni osip, osip nalik aknama, crvenilo lica, suhoća ili svrbež kože (pogledajte i odlomak „Kožne promjene“ ranije u dijelu 4)
- neuobičajeno opadanje ili stanjivanje kose
- nedostatak energije, slabost ili umor
- oticanje šaka ili stopala (periferni edem)
- vrućica

Vrlo česte nuspojave koje se mogu vidjeti na krvnim pretragama

- poremećeni rezultati krvnih pretraga povezanih s jetrom

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- upala folikula dlaka u koži
- poremećaji noktiju, poput promjena na ležištu nokta, boli nokta, infekcije i oticanja zanoktica
- infekcija kože (celulitis)
- kožni osip s gnojnim mjehurićima (pogledajte i odlomak “Kožne promjene“ ranije u dijelu 4)
- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- dehidracija (niske razine vode ili tekućine)
- zamagljen vid
- oticanje oko očiju
- tegobe s vidom (pogledajte i odlomak „Tegobe s očima (vidom)“ ranije u dijelu 4)
- promjene u načinu na koji srce izbacuje krv (disfunkcija lijeve klijetke) (pogledajte i odlomak „Srčane bolesti“ ranije u dijelu 4)
- brzina otkucaja srca koja je manja od normalnog raspona i/ili smanjenje brzine otkucaja srca
- lokalizirano oticanje tkiva
- upala pluća (pneumonitis ili intersticijska bolest pluća)
- bol ili ranice u ustima, upala sluznica
- crvena, isušena ili ispucala koža
- crvenilo i bol šaka i stopala
- oticanje lica
- upala sluznice
- slabost

Česte nuspojave koje se mogu vidjeti na krvnim pretragama

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), odstupanja u nalazima vrijednosti kreatin fosfokinaze, enzima koji se uglavnom nalazi u srcu, mozgu i mišićima kostura

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- oticanje oka uzrokovano istjecanjem tekućine (korioretinopatija) (pogledajte i odlomak „Tegobe s očima (vidom)“ ranije u dijelu 4)
- oticanje živaca u stražnjem dijelu oka (papiloedem) (pogledajte i odlomak „Tegobe s očima (vidom)“ ranije u dijelu 4)
- odvajanje membrane osjetljive na svjetlost u stražnjem dijelu oka (mrežnica) od slojeva koji je podupiru (odvajanje mrežnice) (pogledajte i odlomak „Tegobe s očima (vidom)“ ranije u dijelu 4)
- začepljenje vene koja odvodi krv iz oka (okluzija mrežnične vene) (pogledajte i odlomak “Tegobe s očima (vidom)“ ranije u dijelu 4)
- nedovoljno učinkovito pumpanje krvi iz srca, što uzrokuje nedostatak zraka, izrazit umor te oticanje gležnjeva i nogu (zatajenje srca)
- proboj (perforacija) želuca ili crijeva
- upala crijeva (kolitis)
- razgradnja mišića koja može izazvati bol u mišićima i oštećenje bubrega (rabdomioliza)

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave kada se Mekinist i dabrafenib uzimaju zajedno

Kada uzimate zajedno Mekinist i dabrafenib mogli biste dobiti bilo koju od nuspojava navedenih na prethodnim popisima, iako bi njihova učestalost mogla biti drugačija (veća ili manja).

Mogli biste dobiti i **dodatne nuspojave zbog uzimanja dabrafeniba** istodobno s Mekinistom, a navedene su na popisu u nastavku.

Potrebno je obavijestiti liječnika čim prije ako dobijete bilo koji od tih simptoma, bilo po prvi put ili ako se pogoršaju.

Pročitajte uputu o lijeku za dabrafenib za pojedinih o nuspojavama koje biste mogli dobiti kada uzimate ovaj lijek.

Sljedeće nuspojave mogli biste primijetiti kada uzimate Mekinist u kombinaciji s dabrafenibom:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- upala nosa i grla
- smanjeni apetit
- glavobolja
- omaglica
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- krvarenje, na raznim mjestima u tijelu, koje može biti blago ili ozbiljno (hemoragija)
- kašalj
- bol u trbuhu
- zatvor
- proljev
- mučnina, povraćanje
- osip, suha koža, svrbež, crvenilo kože
- bolovi u zglobovima, bolovi u mišićima ili bolovi u šakama i stopalima
- grčevi u mišićima
- nedostatak energije, osjećaj slabosti
- zimica
- oticanje šaka ili stopala (periferni edem)
- vrućica
- bolest nalik gripi

Vrlo česte nuspojave koje se mogu vidjeti na krvnim pretragama

- poremećeni rezultati krvnih pretraga povezanih s jetrom

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- infekcija mokraćnog sustava
- kožne nuspojave uključujući infekciju kože (celulitis), upalu folikula dlaka u koži, poremećaji noktiju kao što su promjene na ležištu nokta, bolovi u noktima, infekcija i oticanje kožice oko noktiju, kožni osip s gnojnim mjehurićima, planocelularni karcinom kože (vrsta raka), papilom (vrsta tumora kože koji obično nije štetan), bradavičaste izrasline, povećana osjetljivost kože na sunce (pogledajte i odlomak „Kožne promjene“ ranije u dijelu 4)
- dehidracija (niske razine vode ili tekućine)
- zamagljeni vid, problemi s vidom, upala oka (uveitis)
- manje učinkovito pumpanje srca
- niski krvni tlak (hipotenzija)
- lokalizirano oticanje tkiva
- nedostatak zraka
- suha usta
- bol u ustima ili ranice u ustima, upala sluznica
- tegobe nalik aknama
- zadebljanje vanjskog sloja kože (hiperkeratoza), debeli ljuskasti ili korasti dijelovi kože (aktinička keratoza), isušena ili ispucala koža
- pojačano znojenje, noćno znojenje
- neuobičajeni gubitak ili prorjeđivanje kose
- crvenilo i bol šaka i stopala
- upala masnog sloja ispod kože (panikulitis)
- upala sluznice
- oticanje lica

Česte nuspojave koje se mogu vidjeti na krvnim pretragama

- niske razine bijelih krvnih stanica
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), trombocita u krvi (stanice koje pomažu u zgrušavanju krvi),
- i vrste bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- niske razine natrija (hiponatrijemija) ili fosfata (hipofosfatemija) u krvi
- povišenje razine šećera u krvi
- povišenje kreatin fosfokinaze, enzima koji se uglavnom nalazi u srcu, mozgu i skeletnim mišićima
- povišenje nekih tvari (enzima) koje proizvodi jetra

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- pojava novog raka kože (melanom)
- kožni privjesci
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- promjene na očima uključujući oticanje u oku uzrokovano curenjem tekućine (korioretinopatija), odvajanje membrane osjetljive na svjetlost u pozadini oka (mrežnice) od potpornih slojeva (odignuće mrežnice) i oticanje oko očiju
- brzina otkucaja srca koja je manja od normalnog raspona i/ili smanjenje brzine otkucaja srca
- upala pluća (pneumonitis)
- upala gušterače
- upala crijeva (kolitis)
- zatajenje bubrega
- upala bubrega
- upalna bolest koja uglavnom zahvaća kožu, pluća, oči i limfne čvorove (sarkoidoza)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- proboj (perforacija) želuca ili crijeva

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- upala srčanog mišića (miokarditis) koja može uzrokovati nedostatak zraka, vrućicu, osjećaj lupanja srca i bol u prsnom košu.
- upaljena koža koja se ljušti (eksfolijativni dermatitis)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Mekinist

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Bočicu držati čvrsto zatvorenom sa sredstvom za sušenje unutar bočice (maleni cilindrični spremnik).

Nakon otvaranja bočica se može čuvati 30 dana na temperaturi od najviše 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Mekinist sadrži

- Djelatna tvar je trametinib. Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg ili 2 mg trametiniba u obliku trametinib dimetilsulfoksida.
- Drugi sastojci su
 - Tableta: manitol (E421), mikrokristalična celuloza (E460), hipromeloza (E464), umrežena karmelozanatrij (E468), magnezijev stearat (E470b), natrijev laurilsulfat i koloidni silicijev dioksid (E551).
 - Film ovojnica: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), polietilenglikol, žuti željezov oksid (E172) (za tablete od 0,5 mg), polisorbat 80 (E433) i crveni željezov oksid (E172) (za tablete od 2 mg).

Kako Mekinist izgleda i sadržaj pakiranja

Mekinist 0,5 mg filmom obložene tablete su žute, modificirano ovalne, bikonveksne tablete s utisnutim logotipom tvrtke na jednoj i oznakom „TT“ na suprotnoj strani.

Mekinist 2 mg filmom obložene tablete su ružičaste, okrugle, bikonveksne tablete s utisnutim logotipom tvrtke na jednoj i oznakom „LL“ na suprotnoj strani.

Filmom obložene tablete dolaze u bijelim neprozirnim plastičnim bočicama s plastičnim zatvaračima s navojem. Jedna bočica sadrži 7 ili 30 tableta.

Bočice sadrže i mali cilindrični spremnik sa silikonskim gelom kao sredstvom za sušenje. Sredstvo za sušenje mora ostati u bočici i ne smije se pojesti.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.