

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mekinist 0,5 mg apvalkotās tabletes

Mekinist 2 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Mekinist 0,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur trametiniba dimetilsulfoksīdu, kura daudzums atbilst 0,5 mg trametiniba (*trametinibum*).

Mekinist 2 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur trametiniba dimetilsulfoksīdu, kura daudzums atbilst 2 mg trametiniba (*trametinibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Mekinist 0,5 mg apvalkotās tabletes

Dzeltenas, modificēti ovālas formas, abpusēji izliktas apvalkotās tabletes, kuru izmērs ir aptuveni 5,0 x 9,0 mm, ar uzņēmuma logotipa iespaidumu vienā pusē un “TT” otrā pusē.

Mekinist 2 mg apvalkotās tabletes

Sārtas, apaļas, abpusēji izliktas apvalkotās tabletes, kuru izmērs ir aptuveni 7,6 mm, ar uzņēmuma logotipa iespaidumu vienā pusē un “LL” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Melanoma

Trametinibs, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenibu, indicēts pieaugušu pacientu, kuriem ir nerezecējama vai metastātiska melanoma ar BRAF V600 mutāciju, ārstēšanai (skatīt 4.4 un 5.1. apakšpunktu).

Trametinibam, lietojot monoterapijā, nav konstatēta klīniska aktivitāte, ārstējot pacientus, kuriem slimība progresējusi iepriekšējas BRAF inhibitoru terapijas laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Melanomas adjuvanta terapija

Trametinibs, lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, indicēts adjuvantai ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar BRAF mutācijas pozitīvu III pakāpes melanomu, pēc pilnīgas tās rezekcijas.

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSCLC – non-small cell lung cancer)

Trametinibs, lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, indicēts pieaugušu pacientu, kuriem ir progresējošs nesīkšūnu plaušu vēzis ar BRAF V600 mutāciju, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar trametinibu jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Pirms trametiniba lietošanas ar apstiprinātas testa metodes palīdzību jāpārlicinās, vai pacientiem ir audzējs ar BRAF V600 mutāciju.

Devas

Ieteicamā trametiniba deva, lietojot vai nu monoterapijā, vai kombinācijā ar dabrafenibu, ir 2 mg vienu reizi dienā. Ieteicamā dabrafeniba deva, lietojot kombinācijā ar trametinibu, ir 150 mg divas reizes dienā.

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšanu ar trametinibu ieteicams turpināt, līdz pacients vairs negūst labumu vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte (skatīt 2. tabulu). Adjuvantas melanomas gadījumā pacienti jāārstē 12 mēnešus, ja vien nerodas slimības recidīvs vai nepieņemama toksicitāte.

Izlaistas devas

Ja trametiniba deva ir izlaista, to drīkst lietot tikai tad, ja līdz nākamās plānotās devas lietošanas laikam ir vairāk nekā 12 stundas.

Ja dabrafeniba deva ir izlaista, trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, dabrafeniba devu drīkst lietot tikai tad, ja līdz nākamās plānotās devas lietošanas laikam ir vairāk nekā 6 stundas.

Devas pielāgošana

Saistībā ar nevēlamajām blakusparādībām var būt nepieciešama devas samazināšana, ārstēšanas pārtraukšana vai ārstēšanas izbeigšana (skatīt 1. un 2. tabulu).

Devas izmaiņas nav ieteicamas saistībā ar nevēlamo blakusparādību rašanos ādas plakanšūnu karcinomas (cuSCC - *Cutaneous squamous cell carcinoma*) vai jaunas primārās melanomas gadījumā (sīkāku informāciju skatīt dabrafeniba zāļu aprakstā).

1. tabula Ieteicamā devas līmeņa pazemināšana

Devas līmenis	Trametiniba deva, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenibu	Dabrafeniba deva,* tikai lietojot kombinācijā ar trametinibu
Sākmdeva	2 mg vienu reizi dienā	150 mg divas reizes dienā
Pirmā devas samazināšana	1,5 mg vienu reizi dienā	100 mg divas reizes dienā
Otrā devas samazināšana	1 mg vienu reizi dienā	75 mg divas reizes dienā
Trešā devas samazināšana (tikai kombinācijā)	1 mg vienu reizi dienā	50 mg divas reizes dienā
Trametiniba devas pielāgošana zem 1 mg vienu reizi dienā nav ieteicama, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenibu. Dabrafeniba devas pielāgošana zem 50 mg divas reizes dienā nav ieteicama, lietojot kombinācijā ar trametinibu.		
* Devu lietošanas norādījumus, ārstējot ar dabrafenibu monoterapijā, lūdzam skatīt dabrafeniba zāļu aprakstā - devas un lietošanas veids.		

2. tabula Devas pielāgošanas shēma, pamatojoties uz jebkādu nevēlamo blakusparādību pakāpi (izņemot drudzi)

Pakāpe (CTC-AE)*	Ieteicamās trametiniba devas izmaiņas Lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenibu.
1. pakāpe vai 2. pakāpe (panesama)	Turpināt ārstēšanu un novērot atbilstoši klīniskajām indikācijām.
2. pakāpe (nepanesama) vai 3. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu, līdz sasniegta 0.–1. toksicitātes pakāpe; atsākot terapiju, pazemināt devu par vienu līmeni.
4. pakāpe	Izbeigt ārstēšanu pavisam vai pārtraukt, līdz sasniegta 0.-1. toksicitātes pakāpe; atsākot terapiju, pazemināt devu par vienu līmeni.
*Klīnisko nevēlamo blakusparādību intensitāte, klasificējot pēc Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC-AE</i>), 4.0 red.	

Ja personas nevēlamās blakusparādības tiek efektīvi kontrolētas, var apsvērt atkārtotu devas kāpināšanu ar tādiem pašiem dozēšanas soļiem kā devas samazināšanas gadījumā. Trametiniba deva nedrīkst būt lielāka par 2 mg vienu reizi dienā.

Drudzis

Ja pacienta temperatūra ir $\geq 38^{\circ}\text{C}$, terapija jāpārtrauc (trametinibu lietojot monoterapijā, gan arī trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu). Atkārtotās gadījumā terapiju var pārtraukt arī pie pirmajiem drudža simptomiem. Jāuzsāk ārstēšana ar pret drudža līdzekļiem, piemēram, ibuprofēnu vai acetaminofēnu/paracetamolu. Perorālo kortikosteroīdu lietošana jāapsver gadījumos, kad pret drudža līdzekļu iedarbība ir nepietiekama. Pacienti jānovērtē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi un, ja nepieciešams, jāārstē saskaņā ar vietējo praksi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Trametiniba vai trametiniba kombinācijā ar dabrafenibu lietošana jāatsāk, ja pacientam vismaz 24 stundas nav simptomu, vai nu (1) ar tādu pašu devas līmeni, vai arī (2) par vienu devas līmeni jāsamazina, ja drudzis atkārtojas un/vai pievienojās citi smagi simptomi, tostarp dehidratācija, hipotensija vai nieru mazspēja.

Ja rodas ar ārstēšanu saistīta toksicitāte, trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, abos terapijas virzienos var būt nepieciešama devas samazināšana, ārstēšanas pārtraukšana vai ārstēšanas izbeigšana. Izņēmumi, kad ir nepieciešamas devu izmaiņas tikai vienā no šiem abiem terapijas virzieniem, ir sīkāk aprakstīti turpmāk saistībā ar uveītu, ar RAS mutāciju pozitīviem ne-ādas ļaundabīgiem audzējiem (galvenokārt saistītu ar dabrafeniba lietošanu), kreisā kambara izviedes frakcijas (LVEF) samazināšanos, tīklenes vēnu oklūziju (TVO), tīklenes pigmenta epitēlija atslāņošanos (TPEA) un intersticiālu plaušu slimību (IPS)/pneimonītu (galvenokārt saistītu ar trametiniba lietošanu).

Devas izmaiņu izņēmumi (ja tikai vienā no abiem terapijas virzieniem tiek samazināta deva) atsevišķu blakusparādību gadījumā

Uveīts

Devu izmaiņas uveīta gadījumā nav nepieciešamas tik ilgi, kamēr acu iekaisumu var kontrolēt ar efektīvu lokālu terapiju. Ja uveīta gadījumā nav atbildes reakcijas uz lokālu acu terapiju, jāpārtrauc dabrafeniba lietošana līdz acu iekaisuma simptomu izzušanai un pēc tam jāatsāk dabrafeniba lietošana, to samazinot par vienu devas līmeni. Trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, trametiniba devas izmaiņas nav nepieciešamas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

RAS mutāciju pozitīvi ne-ādas ļaundabīgi audzēji

Pirms turpināt ārstēšanu ar dabrafenibu pacientiem, kuriem ir ne-ādas ļaundabīgi audzēji ar RAS mutāciju, jāapsver priekšrocības un riski. Trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, trametiniba devas izmaiņas nav nepieciešamas.

Kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanās/kreisā kambara disfunkcija

Trametiniba lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem ir asimptomātiska absolūta KKIF samazināšanās par >10 % salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem un kuriem izsviedes frakcija ir mazāka par iestādē noteikto normas apakšējo robežu (NAR) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Trametinību lietojot kombinācijā ar dabrafenību, dabrafeniba devas izmaiņas nav nepieciešamas. Ja KKIF atjaunojas, ārstēšanu ar trametinību var atsākt, taču deva jāsamazina par vienu devu līmeni un jānodrošina rūpīga uzraudzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trametiniba lietošana jāizbeidz pavisam pacientiem ar 3. vai 4. pakāpes kreisā kambara disfunkciju vai klīniski nozīmīgu KKIF samazināšanos, kas 4. nedēļu laikā neatjaunojas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tīklenes vēnas oklūzija (TVO) un tīklenes pigmenta epitēlija atslāņošanās (TPEA)

Ja pacienti jebkurā brīdī trametiniba terapijas laikā ziņo par jauniem redzes traucējumiem, piemēram, samazinātu centrālo redzi, neskaidru redzi vai redzes zudumu, ieteicama steidzama oftalmoloģiska izmeklēšana. Pacientiem, kuriem diagnosticēta TVO, ārstēšana ar trametinību, lietojot vai nu monoterapijā, vai kombinācijā ar dabrafenību, jāizbeidz pavisam. Trametinību lietojot kombinācijā ar dabrafenību, dabrafeniba devas izmaiņas nav nepieciešamas. Ja tiek diagnosticēta TPEA, rīkojieties saskaņā ar trametiniba devas izmaiņu shēmu 3. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

3. tabula Ieteicamās trametiniba devas izmaiņas TPEA gadījumā

1. pakāpes TPEA	Turpiniet ārstēšanu, ik mēnesi novērtējot tīkleni, līdz traucējumi izzuduši. Ja TPEA pastiprinās, sekojiet tālāk sniegtajiem norādījumiem un līdz 3 nedēļām pārtrauciet trametiniba lietošanu
2.–3. pakāpes TPEA	Līdz 3 nedēļām pārtrauciet trametiniba lietošanu
2.–3. pakāpes TPEA, kas 3 nedēļu laikā uzlabojas līdz 0.–1. pakāpes TPEA	Atsāciet trametiniba lietošanu, lietojot mazāku devu (samazinātu par 0,5 mg) vai pārtrauciet trametiniba lietošanu, ja pacienti lietojuši 1 mg trametiniba dienā
2.–3. pakāpes TPEA, kas 3 nedēļu laikā neuzlabojas vismaz līdz 1. pakāpei	Izbeidziet trametiniba lietošanu pavisam

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Ja ir aizdomas, ka pacientam varētu būt IPS vai pneimonīts, tai skaitā pacientiem, kuriem ir jauni vai progresējoši pulmonāli simptomi un atrades, tai skaitā klepus, aizdusa, hipoksija, izsvīdums pleirā vai infiltrāti, līdz klīnisko izmeklējumu rezultātu noskaidrošanai ārstēšana ar trametinību jāpārtrauc. Ja pacientam konstatē ar ārstēšanu saistītu IPS vai pneimonītu, ārstēšana ar trametinību jāizbeidz pavisam. Trametinību lietojot kombinācijā ar dabrafenību, dabrafeniba devas izmaiņas IPS vai pneimonīta gadījumā nav nepieciešamas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Datu par trametiniba lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav, tāpēc iespējamā nepieciešamība pēc sākumdevas pielāgošanas nav nosakāma. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem trametinibs jālieto piesardzīgi, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenību.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pieejamie dati no klīniskās farmakoloģijas pētījuma liecina par ierobežotu vidēji smagu vai smagu aknu darbības traucējumu ietekmi uz trametiniba iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem trametinibs jālieto piesardzīgi, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenību.

Pacienti, kuri nepieder baltajai rasei

Trametiniba drošums un efektivitāte pacientiem, kuri nepieder baltajai rasei, nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Gados vecāki pacienti

Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, sākumdeva nav jāpielāgo.

Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, biežāk var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 1. un 2. tabulu iepriekš; skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Trametiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (vecumā līdz 18 gadiem), līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami. Pētījumi ar jauniem dzīvniekiem uzrādīja trametiniba blakusparādības, kādas nebija novērotas pieaugušiem dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Trametinibs jālieto perorāli, uzdzerot pilnu glāzi ūdens. Tabletes nedrīkst košļāt vai sasmalcināt, un tās jālieto bez ēdiena, vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēdienreizes.

Trametiniba devu ieteicams lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Trametinibu un dabrafenibu lietojot kombinācijā, trametiniba deva jālieto vienu reizi dienā vienā un tajā pašā laikā vienlaikus ar dabrafeniba rīta devu vai vakara devu.

Ja pacientam pēc trametiniba lietošanas ir vemšana, zāļu devu nedrīkst lietot atkārtoti, un jālieto nākamā plānotā deva.

Lūdzam skatīt dabrafeniba zāļu aprakstu par lietošanas veidu, parakstot to kombinācijā ar trametinibu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāizlasa informācija dabrafeniba zāļu aprakstā. Lai iegūtu papildu informāciju par brīdinājumiem un piesardzību lietošanā, kas saistīta ar dabrafeniba terapiju, lūdzam skatīt dabrafeniba zāļu aprakstu.

BRAF V600 noteikšana

Trametiniba efektivitāte un drošums pacientiem, kuriem ir melanoma bez BRAF V600 mutācijas, nav vērtēta.

Trametiniba monoterapija, salīdzinot ar BRAF inhibitoriem

Klīniskā pētījumā nav salīdzināta trametiniba monoterapija un BRAF inhibitoru lietošana pacientiem, kuriem ir nerezecējama vai metastātiska melanoma ar BRAF V600 mutāciju. Pamatojoties uz vairāku pētījumu salīdzinājumiem, šķiet, ka vispārējās dzīvildzes un dzīvildzes bez slimības progresēšanas dati liecina par līdzīgu trametiniba un BRAF inhibitoru efektivitāti, tomēr vispārējās atbildes reakcijas rādītāji ar trametinibu ārstētiem pacientiem bija mazāki nekā ar BRAF inhibitoriem ārstētiem pacientiem.

Trametiniba un dabrafeniba kombinācija pacientiem ar melanomu, kuriem slimība ir progresējusi BRAF inhibitoru terapijas laikā

Ir ierobežoti dati par pacientiem, kuri lietojuši trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu un kuriem slimība ir progresējusi iepriekšējās BRAF inhibitoru terapijas laikā. Šie dati uzrāda, ka šiem pacientiem kombinācijas efektivitāte būs zemāka (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādējādi pirms terapijas ar šo iepriekšējo BRAF inhibitoru kombināciju ārstētajā populācijā jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Ārstēšanas secība pēc slimības progresēšanas iepriekšējās BRAF inhibitoru terapijas nav noteikta.

Jauni ļaundabīgie audzēji

Trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, var rasties jauni ļaundabīgie audzēji - gan ādas, gan ne-ādas audzēji.

Ādas ļaundabīgie audzēji

Ādas plakanšūnu karcinoma (cuSCC)

Pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, ir ziņots par ādas plakanšūnu karcinomas gadījumu (ieskaitot keratoakantomu) rašanos. CuSCC gadījumos var veikt ekscīziju, un nav nepieciešama ārstēšanas pielāgošana. Lūdzam skatīt dabrafeniba zāļu aprakstu (4.4. apakšpunkts).

Jauna primārā melanoma

Pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, ir ziņots par jaunas primārās melanomas rašanos. Jaunas primārās melanomas gadījumos var veikt ekscīziju un nav nepieciešama ārstēšanas pielāgošana. Lūdzam skatīt dabrafeniba zāļu aprakstu (4.4. apakšpunkts).

Ļaundabīgie audzēji (ne ādas)

Pamatojoties uz dabrafeniba darbības mehānismu, tas var palielināt ne-ādas ļaundabīgo audzēju risku, ja konstatētas RAS mutācijas. Trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, lūdzam skatīt dabrafeniba zāļu aprakstu (4.4. apakšpunkts). Trametiniba devas izmaiņas nav nepieciešamas, to lietojot kopā ar dabrafenibu, RAS mutāciju pozitīvu ļaundabīgu audzēju gadījumā.

Asinošana

Asinošanas gadījumi, tai skaitā apjomīga asinošana un hemorāģijas ar letālu iznākumu, radās pacientiem, kuri lietojuši trametinibu monoterapijā, kā arī kombinācijā ar dabrafenibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādu notikumu iespējamība pacientiem ar mazu trombocītu skaitu (< 75 000) nav noteikta, jo šādi pacienti tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Vienlaicīgas antiagregantu vai antikoagulantu terapijas lietošanas laikā šis asinošanas risks var būt paaugstināts. Ja rodas asinošana, pacienti jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām.

KKIF samazināšanās/kreisā kambara disfunkcija

Ziņots, ka trametinibs, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenibu, samazina KKIF (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos laika mediāna līdz pirmajam kreisā kambara disfunkcijas sākuma gadījumam, sirds mazspējai un KKIF samazinājumam bija starp 2 un 5 mēnešiem.

Pacientiem ar kreisā kambara darbības traucējumiem trametinibs jālieto piesardzīgi. Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar kreisā kambara disfunkciju, II, III vai IV pakāpes sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds asociācijas klasifikācijas, akūtu koronāro sindromu iepriekšējo 6 mēnešu laikā, klīniski nozīmīgu nekontrolētu aritmiju vai nekontrolētu hipertensiju, un līdz ar to lietošanas drošums šajā populācijā nav zināms. KKIF jānosaka visiem pacientiem pirms trametiniba terapijas sākuma, vienu mēnesi pēc terapijas sākuma un aptuveni ar 3 mēnešu intervāliem turpmāk ārstēšanas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu par devas mainīšanu).

Pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, bijuši atsevišķi ziņojumi par akūtu, smagu kreisā kambara disfunkciju miokardīta dēļ. Novērota pilnīga atveseļošanās pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ārstiem jāapzinās miokardīta iespējamība pacientiem, kuriem rodas vai pasliktinās sirdsdarbības traucējumu pazīmes vai simptomi.

Drudzis

Par drudzi ziņots klīniskajos pētījumos, lietojot trametinibu monoterapijā un kombinācijā ar dabrafenibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Drudža biežums un smagums ir palielināts kombinētās terapijas gadījumā (skatīt dabrafeniba zāļu aprakstu, 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, drudzi var pavadīt smagi drebuļi, dehidratācija un hipotensija, kas dažos gadījumos var izraisīt akūtu nieru mazspēju.

Terapija (trametinibu lietojot monoterapijā, gan arī trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu) jāpārtrauc, ja pacienta temperatūra ir $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (skatīt 5.1. apakšpunktu). Atkārtotās gadījumā terapiju var pārtraukt arī pie pirmajiem drudža simptomiem. Jāuzsāk ārstēšana ar pretdrudža līdzekļiem, piemēram, ibuprofēnu vai acetaminofēnu/paracetamolu. Perorālo kortikosteroīdu lietošana jāapsver gadījumos, kad pretdrudža līdzekļu iedarbība ir nepietiekama. Pacientiem jānovērtē infekcijas pazīmes un simptomi. Terapiju var atsākt, kad drudzis izzūd. Ja drudzim pievienojas citas smagas pazīmes vai simptomi, terapija jāatsāk ar samazinātu devu, kad drudzis izzudis un kā klīniski paredzēts (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hipertensija

Saistībā ar trametinibu, to lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenibu, ir ziņots par asinsspiediena paaugstināšanos pacientiem ar iepriekš bijušu hipertensiju vai bez tās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Uzsākot ārstēšanu ar trametinibu, jāmēra asinsspiediens, un tas jāpārbauda arī ārstēšanas laikā; hipertensija vajadzības gadījumā jākontrolē, izmantojot standarta terapiju.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

III fāzes pētījumā IPS vai pneimonīts radās 2,4 % ar trametinibu, lietojot monoterapijā, ārstēto pacientu (5/211); visiem pieciem pacientiem bija nepieciešama hospitalizācija. Laika mediāna līdz pirmajām IPS vai pneimonīta izpausmēm bija 160 dienas (diapazons: no 60 līdz 172 dienām). Klīniskajos pētījumos MEK115306 un MEK116513 attiecīgi <1 % (2/209) un 1 % (4/350) pacientu, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, attīstījās pneimonīts vai IPS (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja ir aizdomas, ka pacientam varētu būt IPS vai pneimonīts, arī tad, ja ir jauni vai progresējoši pulmonāli simptomi un atrades, tai skaitā klepus, aizdusa, hipoksija, izsvīdums pleirā vai infiltrāti, līdz klīnisko izmeklējumu rezultātu noskaidrošanai no ārstēšanas ar trametinibu jāatturas. Pacientiem, kuriem diagnosticē ar ārstēšanu saistītu IPS vai pneimonītu, trametiniba lietošana jāizbeidz pavisam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja trametinibs tiek lietots kombinācijā ar dabrafenibu, tad dabrafeniba lietošanu var turpināt tādā pašā devā.

Redzes traucējumi

Saistībā ar trametiniba lietošanu monoterapijā un kombinācijā ar dabrafenibu var rasties sarežģījumi, kas saistīti ar redzes traucējumiem, tai skaitā TPEA un TVO. Trametiniba klīniskajos pētījumos ziņots par tādiem simptomiem kā neskaidra redze, samazināts redzes asums un citas ar redzi saistītas parādības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ir ziņots arī par uveītu un iridociklītu pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu.

Trametiniba lietošana nav ieteicama pacientiem ar TVO anamnēzē. Trametiniba drošums personām ar TVO riska faktoriem, tai skaitā ar nekontrolētu glaukomu vai okulāru hipertensiju, nekontrolētu hipertensiju, nekontrolētu cukura diabētu vai iepriekš bijušu hiperviskoziātes vai hiperkoagulācijas sindromu, nav pierādīts.

Ja pacienti jebkurā brīdī trametiniba terapijas laikā ziņo par jauniem redzes traucējumiem, piemēram, samazinātu centrālo redzi, neskaidru redzi vai redzes zudumu, ieteicama steidzama oftalmoloģiska izmeklēšana. Ja tiek diagnosticēta TPEA, jārikojas saskaņā ar devas izmaiņu shēmu 3. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu); ja tiek diagnosticēts uveīts, lūdzam skatīt dabrafeniba zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu. Pacientiem, kuriem diagnosticēta TVO, ārstēšana ar trametinību jāizbeidz pavisam. Dabrafeniba devas izmaiņas nav nepieciešamas, to lietojot kombinācijā ar trametinību, ja diagnosticētas TVO vai TPEA. Trametiniba devas izmaiņas nav nepieciešamas, to lietojot kombinācijā ar dabrafenību, ja diagnosticēts uveīts.

Izsitumi

Izsitumi novēroti aptuveni 60 % pacientu trametiniba monoterapijas klīniskajos pētījumos un aptuveni 24 % pacientu, lietojot trametinību kombinācijā ar dabrafenību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu tie bija 1. vai 2. pakāpes, un to dēļ nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana.

Rabdomiolīze

Ziņots, ka pacientiem, kuri lietojuši trametinību monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenību, ir radusies rabdomiolīze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Dažos gadījumos pacienti varēja turpināt lietot trametinību. Smagākos gadījumos bija nepieciešama hospitalizācija un trametiniba terapijas vai trametiniba un dabrafeniba kombinētās terapijas pārtraukšana vai pilnīga izbeigšana. Ja parādās rabdomiolīzes pazīmes vai simptomi, nepieciešama atbilstoša klīniska novērtēšana un ārstēšana.

Nieru mazspēja

Nieru mazspēja ir konstatēta pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos ārstēti ar trametinību kombinācijā ar dabrafenību. Lūdzam skatīt dabrafeniba zāļu aprakstu (4.4. apakšpunkts).

Pankreatīts

Ziņots, ka pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos ārstēti ar trametinību kombinācijā ar dabrafenību, ir radies pankreatīts. Lūdzam skatīt dabrafeniba zāļu aprakstu (4.4. apakšpunkts).

Ar aknām saistītas blakusparādības

Trametiniba klīniskajos pētījumos, lietojot to monoterapijā un kombinācijā ar dabrafenību (skatīt 4.8. apakšpunktu), ziņots par blakusparādībām, kas saistītas ar aknām. Pacientiem, kurus ārstē ar trametinību monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenību, pirmos 6 trametiniba terapijas mēnešus ieteicams ik pēc četrām nedēļām noteikt aknu darbības rādītājus. Atkarībā no klīniskajām indikācijām aknu rādītāju kontroli var turpināt arī vēlāk.

Aknu darbības traucējumi

Tā kā metabolisms un izvadīšana ar žulti ir galvenie trametiniba eliminācijas ceļi, trametinibs piesardzīgi jālieto pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Dziļo vēnu tromboze (DVT)/plaušu embolija (PE)

Plaušu embolija vai dziļo vēnu tromboze var rasties, ja trametinibs tiek lietots monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenību. Ja pacientiem attīstās plaušu embolijas vai dziļo vēnu trombozes simptomi, piemēram, elpas trūkums, sāpes krūškurvī, roku vai kāju tūska, viņiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Dzīvību apdraudošas plaušu embolijas gadījumā trametiniba lietošana jāizbeidz pavisam.

Smagas ādas blakusparādības

Ārstēšanās laikā ar dabrafeniba/trametiniba kombinēto terapiju, ziņots par smagām ādas blakusparādībām (SCARs – *severe cutaneous adverse reactions*), tajā skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), kas var būt dzīvībai bīstama vai letāla. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti jābrīdina par pazīmēm un simptomiem, un rūpīgi jākontrolē, vai nerodas ādas blakusparādības. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par SCAR, dabrafeniba un trametiniba lietošana jāpārtrauc.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pacientiem, kuri lieto trametinību monoterapijā un kombinācijā ar dabrafenību, ziņots par kolītu un kuņģa-zarnu trakta perforāciju, tajā skaitā letāliem iznākumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, lietojot trametinību monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenību, pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta perforācijas riska faktoriem, tajā skaitā divertikulītu anamnēzē, metastāzēm kuņģa-zarnu traktā un vienlaicīgu tādu zāļu lietošanu, par kurām zināms, ka tās izraisa kuņģa-zarnu trakta perforāciju.

Sarkoidoze

Ziņots par sarkoidozes gadījumiem pacientiem, kurus ārstēja ar trametinību kombinācijā ar dabrafenību, kas galvenokārt skāra ādu, plaušas, acis un limfmezglus. Vairumā gadījumu ārstēšana ar trametinību un dabrafenību tika turpināta. Ja diagnosticēta sarkoidoze, jāapsver atbilstoša ārstēšana. Ir svarīgi neinterpretēt sarkoidozi kā slimības progresēšanu.

Hemofagocītiska limfohistiocitoze

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar trametinību kombinācijā ar dabrafenību, tika novērota hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH). Lietojot trametinību kombinācijā ar dabrafenību, jāievēro piesardzība. Ja HLH tiek apstiprināta, trametiniba un dabrafeniba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk HLH ārstēšana.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz trametinību

Tā kā trametinibs tiek metabolizēts galvenokārt deacetilācijas ceļā, ko mediē hidrolītiskie enzīmi (piemēram, karboksilesterāzes), maz ticams, ka tā farmakokinētiku metabolās mijiedarbības ceļā varētu ietekmēt citi līdzekļi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Zāļu savstarpējo mijiedarbību ar šādu hidrolītisko enzīmu starpniecību nevar izslēgt, un tā varētu ietekmēt trametiniba iedarbību.

Trametinibs ir izplūdes transporta proteīna P-gp *in vitro* substrāts. Tā kā nevar izslēgt, ka spēcīga aknu P-gp inhibīcija var izraisīt paaugstinātu trametiniba līmeni, ir ieteicams ievērot piesardzību, vienlaicīgi lietojot trametinību ar zālēm, kas ir spēcīgi P-gp inhibitori (piemēram, verapamils, ciklosporīns, ritonavīrs, hinidīns, itrakonazols).

Trametiniba ietekme uz citām zālēm

Pamatojoties uz *in vitro* un *in vivo* datiem, maz ticams, ka trametinibs varētu būtiski ietekmēt citu zāļu farmakokinētiku, mijiedarbojoties ar CYP enzīmiem vai transporta proteīniem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Trametinibs var izraisīt pārejošu BCRP substrātu (piemēram, pitavastatīna) inhibīciju zarnu traktā, ko var samazināt, nodalot (ar 2 stundu starplaiku) šādu līdzekļu un trametiniba lietošanu.

Balstoties uz klīniskajiem datiem, hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitātes zudums nav paredzams, ja tos lieto vienlaikus ar trametinibu monoterapijā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Kombinācija ar dabrafenibu

Ja trametinibs tiek lietots kombinācijā ar dabrafenibu, par zāļu savstarpējo mijiedarbību skatīt dabrafeniba zāļu apraksta 4.4. un 4.5 apakšpunktu.

Uztura ietekme uz trametinibu

Pacientiem trametinibs, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenibu, jālieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas, jo uzturs ietekmē trametiniba uzsūkšanos (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija sievietēm

Pacientēm reproduktīvajā vecumā trametiniba terapijas laikā un vēl 16 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas jāiesaka izmantot efektīvas kontracepcijas metodes.

Dabrafeniba lietošana var padarīt hormonālās kontracepcijas līdzekļus mazāk efektīvus, un tādēļ, ja trametinibu lieto kombinācijā ar dabrafenibu, jāizmanto alternatīva kontracepcijas metode, piemēram, barjeras metode. Sīkāku informāciju skatīt dabrafeniba zāļu aprakstā.

Grūtniecība

Atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi par trametiniba lietošanu grūtniecēm nav veikti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Trametinibu nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja trametinibu lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība trametiniba lietošanas laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai trametinibs izdalās cilvēka pienā. Tā kā daudzas zāles izdalās cilvēka pienā, nevar izslēgt risku zīdainim, kuru baro ar krūti. Trametinibu nedrīkst lietot barošanas ar krūti periodā. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar trametinibu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav datu par trametiniba lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenibu cilvēkiem. Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti, taču novērota nevēlama ietekme uz mātišu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Trametinibs var negatīvi ietekmēt cilvēku fertilitāti.

Informācija vīriešiem, kuri lieto trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu

Ietekme uz spermatoģenēzi ir novērota dzīvniekiem, kuriem lietots dabrafenibs. Vīriešu dzimuma pacienti, kuri lieto trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, jāinformē par potenciālo risku attiecībā uz pavājinātu spermatoģenēzi, kas var būt neatgriezeniska. Sīkāku informāciju skatīt dabrafeniba zāļu aprakstā.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Trametinibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Izvērtējot pacienta spēju izpildīt darbības, kuras prasa spriestspēju, motorās vai kognitīvas iemaņas, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un trametiniba nevēlamo blakusparādību spektrs. Pacienti jāinformē par iespējamu nogurumu vai redzes traucējumiem, kas varētu ietekmēt šāda veida darbības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Trametiniba, lietojot monoterapijā, drošums vērtēts integrētā drošuma populācijā, ko veidoja 329 pacienti, kuriem ir nerezecējama vai metastātiska melanoma ar BRAF V600 mutāciju un kuri tika ārstēti ar trametinibu 2 mg vienu reizi dienā pētījumos MEK114267, MEK113583 un MEK111054. No tiem 211 pacientiem ar trametinibu tika ārstēta melanoma ar BRAF V600 mutāciju randomizētā, atklātā III fāzes pētījumā MEK114267 (METRIC) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Biežākās trametiniba nevēlamās blakusparādības (sastopamība $\geq 20\%$) bija izsitumi, caureja, nogurums, perifēra tūska, slikta dūša un aknes tipa dermatīts.

Trametiniba drošums, lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, tika izvērtēts integrētajā drošuma populācijā, ko veidoja 1076 pacienti, kuriem ir nerezecējama vai metastātiska melanoma ar BRAF V600 mutāciju, BRAF mutācijas pozitīva III pakāpes melanoma, pēc pilnīgas tās rezekcijas (adjuvanta ārstēšana) un progresējošs NSCLC un kuri tika ārstēti ar trametinibu 2 mg vienu reizi dienā un dabrafenibu 150 mg divas reizes dienā. 559 no šiem pacientiem lietoja kombināciju melanomai ar BRAF V600 mutāciju divos randomizētos III fāzes pētījumos - MEK115306 (COMBI-d) un MEK116513 (COMBI-v), 435 lietoja kombināciju BRAF mutācijas pozitīvas III pakāpes melanomas pēc pilnīgas tās rezekcijas adjuvantai ārstēšanai randomizētā III fāzes pētījumā BRF115532 (COMBI-AD) un 82 lietoja kombināciju NSCLC ar BRAF V600 mutāciju vairāku grupu nerandomizētā II fāzes pētījumā BRF113928 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības (sastopamība $\geq 20\%$), trametinibu kombinējot ar dabrafenibu, bija drudzis, nogurums, slikta dūša, drebuļi, galvassāpes, caureja, vemšana, artralģija un izsitumi.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Turpmāk tabulas veidā ir apkopotas ar trametinibu saistītās nevēlamās blakusparādības, kuras konstatētas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzības laikā, lietojot trametinibu monoterapijā (4. tabula) un trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu (5. tabula).

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas.

Nevēlamo blakusparādību biežuma klasifikācijai izmantoti šādi apzīmējumi:

ļoti bieži	$\geq 1/10$;
bieži	$\geq 1/100$ līdz $< 1/10$;
retāk	$\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$;
reti	$\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$;
nav zināmi	(nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Kategorijas piešķirtas, pamatojoties uz absolūto biežumu klīnisko pētījumu datos. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

4. tabula Nevēlamās blakusparādības, lietojot trametinību monoterapijā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Folikulīts
		Paronīhija
		Celulīts
		Pustulāri izsitumi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība ^a
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Dehidratācija
Acu bojājumi	Bieži	Neskaidra redze
		Periorbitāla tūska
		Redzes traucējumi
	Retāk	Horioretinopātija
		Papillas tūska
		Tīklenes atslāņošanās
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Kreisā kambara disfunkcija
		Samazināta izviedes frakcija
		Bradikardija
	Retāk	Sirds mazspēja
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija
	Bieži	Asiņošana ^b
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus
		Aizdusa
	Bieži	Pneimonīts
	Retāk	Intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja
		Slikta dūša
		Vemšana
		Aizcietējums
		Sāpes vēderā
		Sausa mute
	Bieži	Stomatīts
	Retāk	Kuņģa-zarnu trakta perforācija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi
		Aknes tipa dermatīts
		Sausa āda
		Nieze
		Alopēcija
	Bieži	Eritēma
		Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms
		Ādas plīsumi
		Sasprēgājusi āda
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Retāk	Rabdomiolīze

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums
		Perifēra tūska
		Drudzis
	Bieži	Sejas tūska
		Ģlotādas iekaisums
		Astēnija
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis
		Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis
	Bieži	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs
		Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs
	<p>^a Var izpausties ar tādiem simptomiem kā drudzis, izsitumi, paaugstinātas aknu transamināžu vērtības un redzes traucējumi.</p> <p>^b Var būt šādi notikumi, bet ne tikai: asiņošana no deguna, hematohezijs, smaganu asiņošana, asinis urīnā un rektāla, hemoroīdu, kuņģa, maksts, konjunktīvas asiņošana, intrakraniāla un pēcprocedūras asiņošana.</p>	

5. tabula Nevēlamās blakusparādības, lietojot trametinību kombinācijā ar dabrafenību

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Nazofaringīts
	Bieži	Urīnizvades sistēmas infekcijas
		Celulīts
		Folikulīts
		Paronīhija
		Pustulāri izsitumi
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži	Ādas plakanšūnu karcinoma ^a
		Papiloma ^b
		Seborejiska keratoze
	Retāk	Jauna primārā melanoma ^c
	Akrohordons (ādas izaugumi)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Neitropēnija
		Anēmija
		Trombocitopēnija
		Leikopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība ^d
		Sarkoidoze
	Reti	Hemofagocītiska limfohistiocitoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Pavājināta ēstgriba
	Bieži	Dehidratācija
		Hiponatriēmija
		Hipofosfatēmija
	Hiperglikēmija	
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
		Reibonis
Acu bojājumi	Bieži	Neskaidra redze
		Redzes traucējumi
		Uveīts
	Retāk	Horioretinopātija
		Tīklenes atslāņošanās
		Periorbitāla tūska

Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Samazināta izsviedes frakcija
	Retāk	Bradikardija
	Nav zināmi	Miokardīts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija
		Asiņošana ^e
	Bieži	Hipotensija Limfedēma
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus
	Bieži	Aizdusa
	Retāk	Pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā ^f
		Aizcietējums
		Caureja
		Slikta dūša
		Vemšana
	Bieži	Sausums mutē Stomatīts
	Retāk	Pankreatīts
	Reti	Kolīts Kuņģa-zarnu trakta perforācija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Sausa āda
		Nieze
		Izsitumi
		Eritēma ^g
	Bieži	Aknes tipa dermatīts
		Aktīniskā keratoze
		Svīšana naktī
		Hiperkeratoze
		Alopēcija
		Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms
		Ādas bojājumi
		Hiperhidroze
		Panikulīts
		Ādas plīsumi
	Fotosensitivitāte	
Nav zināmi	Stīvensa-Džonsona sindroms	
	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem	
	Eksfoliatīvs ģeneralizēts dermatīts	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artralģija
		Mialģija
		Sāpes ekstremitātēs
		Muskuļu spazmas ^h
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Nieru mazspēja
		Nefrīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums
		Drebuļi
		Astēnija
		Perifēra tūska
		Drudzis
		Gripai līdzīga slimība
	Bieži	Ģlotādas iekaisums
		Sejas tūska

Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis
		Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis
	Bieži	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs
		Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis
		Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs
<p>^a Ādas plakanšūnu karcinoma (cuSCC - <i>Cutaneous squamous cell carcinoma</i>): SCC, ādas SCC, SCC <i>in situ</i> (Bouena slimība) un keratoakantoma.</p> <p>^b Papiloma, ādas papiloma.</p> <p>^c Ļaundabīga melanoma, metastātiska ļaundabīga melanoma un virspusējas izplatības III pakāpes melanoma.</p> <p>^d Ietver paaugstinātu jutību pret zālēm.</p> <p>^e Asiņošana dažādās ķermeņa vietās, tai skaitā intrakraniāla asiņošana un asiņošana ar letālu iznākumu.</p> <p>^f Sāpes vēdera augšdaļā un sāpes vēdera lejas daļā.</p> <p>^g Eritēma, ģeneralizēta eritēma.</p> <p>^h Muskuļu spazmas, skeleta-muskuļu stīvums.</p>		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Jauni ļaundabīgie audzēji

Trametinību lietojot kombinācijā ar dabrafenību, var rasties jauni ļaundabīgie audzēji - gan ādas, gan ne-ādas audzēji. Lūdzam skatīt dabrafenība zāļu aprakstu.

Asiņošana

Asiņošanas gadījumi, tai skaitā apjomīga asiņošana un hemorāģijas ar letālu iznākumu, radās pacientiem, kuri lietojuši trametinību monoterapijā un kombinācijā ar dabrafenību. Vairums asiņošanas gadījumu bija viegli. Intrakraniālas asiņošanas ar letālu iznākumu radās integrētajā drošuma populācijā, lietojot trametinību kombinācijā ar dabrafenību, <1 % (8/1076) pacientu. Laika mediana līdz pirmā asiņošanas notikuma sākumam, lietojot trametinību kombinācijā ar dabrafenību, bija 94 dienas melanomas III fāzes pētījumos un 75 dienas NSCLC pētījumā pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši pretvēža terapiju.

Vienlaicīgas antiagregantu vai antikoagulantu terapijas lietošanas laikā šis asiņošanas risks var būt paaugstināts. Ja rodas asiņošana, pacienti jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

KKIF samazināšanās/kreisā kambara disfunkcija

Ziņots, ka trametinibs, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenību, samazina KKIF. Klīniskajos pētījumos vidējais laiks līdz kreisā kambara disfunkcijas pirmā notikuma sākumam, sirds mazspējai un KKIF samazinājumam bija no 2 līdz 5 mēnešiem. Integrētajā drošuma populācijā, lietojot trametinību kombinācijā ar dabrafenību, ir ziņots par samazinātu KKIF 6 % (65/1076) pacientu; vairums gadījumu ir bez simptomiem un ir atgriezeniski. Pacienti ar samazinātu KKIF rādītāju, kas zemāks par oficiāli noteikto normas apakšējo robežu, netika iekļauti trametinība klīniskajos pētījumos. Trametinibs piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir traucējumi, kas varētu negatīvi ietekmēt kreisā kambara darbību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Drudzis

Par drudzi ziņots klīniskajos pētījumos, lietojot trametinību monoterapijā un kombinācijā ar dabrafenību, tomēr drudža biežums un smagums ir palielināts kombinētās terapijas gadījumā. Lūdzam skatīt dabrafenība zāļu aprakstu, 4.4. un 4.8. apakšpunktu.

Ar aknām saistītas blakusparādības

Trametiniba klīniskajos pētījumos, lietojot trametinibu monoterapijā un kombinācijā ar dabrafenibu, ziņots par blakusparādībām, kas saistītas ar aknām. No blakusparādībām, kas saistītas ar aknām, biežākās bija paaugstināts AlAT un AsAT līmenis, un lielākā daļa šādu blakusparādību bija 1. vai 2. smaguma pakāpes. Trametiniba terapijas gadījumā vairāk nekā 90 % šādu ar aknām saistītu blakusparādību radās pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā. Ar aknām saistītas blakusparādības tika konstatētas klīniskajos pētījumos, veicot kontroli reizi četrās nedēļās. Pacientiem, kurus ārstē ar trametinibu monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenibu, ieteicams 6 mēnešus ik pēc četrām nedēļām noteikt aknu darbības rādītājus. Atkarībā no klīniskajām indikācijām aknu darbības rādītāju kontroli var turpināt arī vēlāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hipertensija

Saistībā ar trametiniba lietošanu monoterapijā un kombinācijā ar dabrafenibu ir ziņots par asinsspiediena paaugstināšanos pacientiem ar jau esošu hipertensiju vai bez tās. Uzsākot ārstēšanu, jāmēra asinsspiediens, un tas jāpārbauda arī ārstēšanas laikā; hipertensija vajadzības gadījumā jākontrolē, izmantojot standarta terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Ar trametinibu, lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, ārstētiem pacientiem var attīstīties IPS vai pneimonīts. Ja ir aizdomas, ka pacientam varētu būt IPS vai pneimonīts, arī tad, ja ir jauni vai progresējoši pulmonāli simptomi un atrades, tai skaitā klepus, aizdusa, hipoksija, izsvīdums pleirā vai infiltrāti, līdz klīnisko izmeklējumu rezultātu noskaidrošanai no ārstēšanas ar trametinibu jāatturas. Pacientiem, kuriem diagnosticē ar ārstēšanu saistītu IPS vai pneimonītu, trametiniba lietošana jāizbeidz pavisam (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Redzes traucējumi

Saistībā ar trametiniba lietošanu novēroti sarežģījumi, kas saistīti ar redzes traucējumiem, tai skaitā TPEA un TVO. Trametiniba klīniskajos pētījumos ziņots par tādiem simptomiem kā neskaidra redze, samazināts redzes asums un citi ar redzi saistīti traucējumi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Izsitumi

Izsitumi novēroti aptuveni 60 % pacientu trametiniba monoterapijas klīniskajos pētījumos un aptuveni 24 % pacientu trametiniba un dabrafeniba kombinētās terapijas klīniskajos pētījumos integrētajā drošuma populācijā. Vairumā gadījumu tie bija 1. vai 2. pakāpes, un to dēļ nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Rabdomiolīze

Ziņots, ka pacientiem, kuri lietoja trametinibu vienu pašu vai kombinācijā ar dabrafenibu, ir radusies rabdomiolīze. Ja parādās rabdomiolīzes pazīmes vai simptomi, nepieciešama atbilstoša klīniska novērtēšana un ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pankreatīts

Ziņots, ka pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, ir radies pankreatīts. Lūdzam skatīt dabrafeniba zāļu aprakstu.

Nieru mazspēja

Ziņots, ka pacientiem, kuri ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, ir radusies nieru mazspēja. Lūdzam skatīt dabrafeniba zāļu aprakstu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki

Trametiniba III fāzes pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu (n = 211), 49 pacientu (23 %) vecums bija ≥ 65 gadi, un 9 pacientu (4 %) vecums bija ≥ 75 gadi. Tādu pacientu proporcionālais daudzums, kuriem radās nevēlamās blakusparādības (NBP) un būtiskas nevēlamās blakusparādības (BNBP), starp pētāmajām personām, kuru vecums bija < 65 gadi, un starp pētāmajām personām, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, bija līdzīgs. Pacientiem, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, bija lielāka tādu NBP varbūtība, kuru rezultātā tika pilnībā izbeigta zāļu lietošana, samazināta deva un pārtraukta zāļu lietošana, salīdzinot ar pacientiem, kuru vecums bija < 65 gadi.

Trametiniba un dabrafeniba kombinācijas integrētajā drošuma populācijā (n = 1076) 265 pacientiem (25 %) vecums bija ≥ 65 gadi; 62 pacientiem (6 %) bija ≥ 75 gadi. Tādu pacientu proporcionālais daudzums, kuriem radās NBP, starp pētāmajām personām, kuru vecums bija < 65 gadi, un starp pētāmajām personām, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, bija līdzīgs visos pētījumos. Pacientiem, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, bija lielāka tādu NBP un BNBP varbūtība, kuru rezultātā tika pilnībā izbeigta zāļu lietošana, samazināta deva un pārtraukta zāļu lietošana, salīdzinot ar pacientiem, kuru vecums bija < 65 gadiem.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Trametinibs piesardzīgi jālieto pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Trametinibs piesardzīgi jālieto pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Trametiniba un dabrafeniba kombinācija pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs

Trametiniba un dabrafeniba kombinācijas drošums un efektivitāte ir izvērtēta vairāku grupu, atklātā II fāzes pētījumā pacientiem ar BRAF V600 mutācijas pozitīvu melanomu, kuriem ir metastāzes galvas smadzenēs. Drošuma profils, ko novēroja šiem pacientiem, atbilst kombinācijas integrētajam drošuma profilam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Trametiniba, lietojot monoterapijā, klīniskajos pētījumos ziņots par vienu nejaušas pārdozēšanas gadījumu; lietota vienreizēja 4 mg deva. NBP pēc šī trametiniba pārdozēšanas gadījuma nenovēroja. Pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas terapijas. Klīniskajos pētījumos, lietojot trametiniba un dabrafeniba kombināciju, 11 pacientiem ziņots par trametiniba pārdozēšanu (4 mg); par nevēlamām blakusparādībām nav saņemti ziņojumi. Ja notikusi pārdozēšana, pacientam jānodrošina atbalstoša ārstēšana ar atbilstošu kontroli pēc vajadzības.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, mitogēna aktivētās proteīnkināzes (MEK) inhibitori; ATĶ kods: L01EE01.

Darbības mehānisms

Trametinibs ir atgriezenisks, izteikti selektīvs, allostērisks mitogēnu aktivētās ekstracelulāro signālu regulētās kināzes 1 (MEK1) un MEK2 aktivācijas un kināžu aktivitātes inhibitors. MEK proteīni ir daļa no ekstracelulāro signālu regulētās kināzes (ERK) ceļa. Melnomas un citu vēža veidu gadījumā šo ceļu bieži aktivē mutējušās BRAF formas, kas aktivē MEK. Trametinibs inhibē MEK aktivāciju BRAF ietekmē un inhibē MEK kināzes aktivitāti. Trametinibs inhibē melanomas šūnu līniju, kurām ir BRAF V600 mutācijas, augšanu un uzrāda pretaudzēju iedarbību melanomas ar BRAF V600 mutāciju dzīvnieku modeļos.

Kombinācija ar dabrafenibu

Dabrafenibs ir RAF kināžu inhibitors. Onkogēnas BRAF mutācijas izraisa būtisku RAS/RAF/MEK/ERK pārvades ceļa aktivāciju. Tādējādi trametinibs un dabrafenibs šajā ceļā kavē divas kināzes - MEK un RAF, un tādēļ šī kombinācija nodrošina vienlaicīgu pārvades ceļa inhibīciju. Trametiniba un dabrafeniba kombinācija darbojas, ietekmējot BRAF V600 mutāciju pozitīvas melanomas šūnu līnijas *in vitro*, un kavē rezistences veidošanos *in vivo* pret BRAF V600 mutācijas pozitīviem melanomas ksenotransplantātiem.

BRAF mutācijas statusa noteikšana

Pirms trametiniba vai kombinācijā ar dabrafenibu lietošanas pacientiem jābūt noteiktam BRAF V600 mutācijas pozitīvam audzēja statusam, izmantojot validētu testu.

Klīniskajos pētījumos tika veikta centralizēta BRAF V600 mutācijas testēšana ar BRAF mutāciju testu, kurā izmantoja jaunāko pieejamo audzēja paraugu. Tika pārbaudīts primārais audzējs vai audzējs no metastāzes vietas, izmantojot validētu polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) testu, kas bija izstrādāts uzņēmumā *Response Genetics Inc.* Tests bija īpaši izstrādāts tā, lai atšķirtu V600E un V600K mutācijas. Par piemērotiem dalībai pētījumā atzina tikai tādus pacientus, kuriem bija audzējs ar pozitīvu BRAF V600E vai V600K mutāciju statusu.

Pēc tam visi pacientu paraugi tika pārbaudīti atkārtoti, izmantojot apstiprinātu testu *bioMerieux* (bMx) THxID BRAF, kuram ir piešķirts CE marķējums. Tests bMx THxID BRAF ir alēles specifisks PĶR tests, ko veic ar DNS, kura izdalīta no FFPE audzēja audu parauga. Šis tests ir izstrādāts tā, lai ar augstu jutīguma pakāpi noteiktu BRAF V600E un V600K mutācijas (līdz 5 % V600E un V600K sekvenču uz savvaļas sekvenču fona, izmantojot no FFPE audiem izdalītu DNS). Neklīniskajos un klīniskajos pētījumos, veicot retrospektīvas divvirzienu *Sanger* sekvencēšanas analīzes, ir pierādīts, ka ar šo testu var noteikt arī retāk sastopamās BRAF V600D un V600E/K601E mutācijas, taču ar zemāku jutīguma pakāpi. Testa specifiskums bija 94 %, ko noteica pēc preklīniskajos un klīniskajos pētījumos izmantotajiem paraugiem (n = 876), kuriem arī bija noteikts pozitīvs mutācijas statuss ar testu THxID BRAF un kuri vēlāk tika sekvencēti, izmantojot references metodi.

Farmakodinamiskā iedarbība

Trametinibs pazemināja fosforilētās ERK līmeni melanomas šūnu līnijā ar BRAF mutāciju un melanomas ksenotransplantātu modeļos.

Pacientiem, kuriem bija melanoma ar BRAF un NRAS mutāciju, trametiniba lietošanas rezultātā panāca no devas atkarīgas audzēju biomarķieru pārmaiņas, tai skaitā fosforilētās ERK inhibīciju, Ki67 (šūnu proliferācijas marķieris) inhibīciju un p27 (apoptozes marķieris) daudzuma pieaugumu. Trametiniba vidējās koncentrācijas pēc atkārtotas 2 mg vienu reizi dienā lietošanas pārsniedz preklīnisko mērķa koncentrāciju 24 h dozēšanas intervālā, tādējādi nodrošinot noturīgu MEK ceļa inhibīciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nerezecējama vai metastātiska melanoma

Klīniskajos pētījumos pētīti tikai pacienti ar ādas melanomu. Efektivitāte pacientiem ar acu vai gļotādas melanomu nav vērtēta.

- *Trametiniba kombinācija ar dabrafenibu*

Iepriekš neārstētu pacientu ārstēšana

Trametiniba ieteicamās devas (2 mg vienu reizi dienā) efektivitāte un drošums, lietojot kombinācijā ar dabrafenibu (150 mg divas reizes dienā) pieaugušiem pacientiem, kuriem ir nerezecējama vai metastātiska melanoma ar BRAF V600 mutāciju, tika pētītas divos III fāzes pētījumos un vienā I/II fāzes papildpētījumā.

Pētījums MEK115306 (COMBI-d)

Pētījums MEK115306 bija randomizēts, dubultmaskēts III fāzes pētījums, lai salīdzinātu dabrafeniba un trametiniba kombināciju ar dabrafenibu un *placebo* pirmās kārtas terapijā pacientiem ar nerezecējamu (IIIC stadijas) vai metastātisku (IV stadijas) BRAF V600E/K mutācijas pozitīvu ādas melanomu. Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS – *progression free survival*), ar galveno sekundāro mērķa kritēriju - kopējo dzīvildzi (OS – *overall survival*). Pacienti tika stratificēti atbilstoši laktāta dehidrogenāzes (LDH) līmenim (> normas augšējā robeža (ANR) *versus* ≤ ANR) un BRAF mutācijai (V600E *versus* V600K).

Kopumā 423 pacienti tika randomizēti iedalīti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu trametiniba kombināciju (n = 211) vai dabrafenibu (n = 212). Vairums pacientu piederēja baltajai rasei (> 99 %), un tie bija vīrieši (53 %), kuru vecuma mediāna bija 56 gadi (28 % vecums bija ≥ 65 gadiem). Lielākajai daļai pacientu (67 %) bija M1c slimības IV stadija. Lielākai daļai pacientu pētījuma sākumā LDH bija ≤ ANR (65 %), Austrumu Kooperatīvās Onkoloģijas Grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 (72 %) un iekšējo orgānu slimība (73 %). Vairākumam pacientu bija BRAF V600E mutācija (85 %). Pacienti ar metastāzēm galvas smadzenēs netika iekļauti pētījumā.

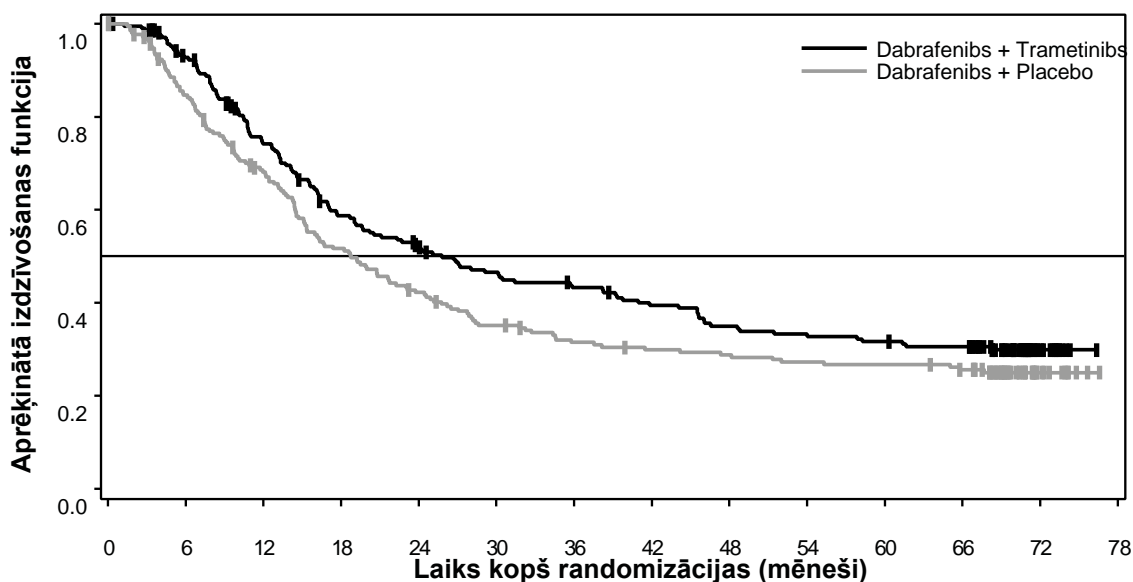
OS mediāna un aprēķinātais 1 gada, 2 gadu, 3 gadu, 4 gadu un 5 gadu dzīvildzes rādītājs attēlots 6. tabulā. Pēc OS 5 gadu analīzes OS mediāna grupā, kas lietoja kombinēto terapiju, bija aptuveni 7 mēnešus ilgāka kā grupā, kas lietoja dabrafenibu monoterapijā (25,8 mēneši salīdzinājumā ar 18,7 mēnešiem), ar 5 gadu dzīvildzes rādītāju 32%, lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar 27%, lietojot dabrafeniba monoterapiju (6. tabula, 1. attēls). Kaplana-Meijera OS līkne stabilizējas no 3 līdz 5 gadiem (skatīt 1. attēlu). 5 gadu kopējās dzīvildzes rādītājs bija 40% (95% TI: 31,2; 48,4), lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar 33% (95% TI: 25,0; 41,0), lietojot dabrafenibu monoterapijā pacientu grupā, kuriem bija normāls laktāta dehidrogenāzes līmenis sākuma stāvoklī, un 16% (95% TI: 8,4; 26,0), lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar 14% (95% TI: 6,8; 23,1), lietojot dabrafenibu monoterapijā pacientu grupā, kuriem bija paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis sākuma stāvoklī.

6. tabula Kopējās dzīvildzes rezultāti pētījumā MEK115306 (COMBI-d)

	OS analīze (datu apkopošanas datums: 12-Jan-2015)		5 gadu OS analīze (datu apkopošanas datums: 10-Dec-2018)	
	Dabrafenibs + Trametinibs (n=211)	Dabrafenibs + Placebo (n=212)	Dabrafenibs + Trametinibs (n=211)	Dabrafenibs + Placebo (n=212)
Pacientu skaits				
Miruši (notikums), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
OS novērtējuma rādītāji (mēneši)				
Mediāna (95% TI)	25,1 (19,2; NS)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Riska attiecība (95% TI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-vērtība	0,011		NP	
Aprēķinātā kopējā dzīvildze, % (95% TI)	Dabrafenibs + Trametinibs (n=211)		Dabrafenibs + Placebo (n=212)	
1 gadā	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
2 gados	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
3 gados	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
4 gados	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
5 gados	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	

NS = Nav sasniegts, NP = Nav piemērojams

1. attēls Pētījuma MEK115306 Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes likne (ITT populācija)



Riskam pakļauto pacientu skaits:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Dabrafenibs + Trametinibs	211	188	145	113	98	86	79	71	63	60	57	54	12	0
Dabrafenibs + Placebo	212	175	137	104	84	69	60	56	54	51	50	46	10	0

Primārā mērķa kritērija – PFS uzlabojumi saglabājās 5 gadus, lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar dabrafeniba monoterapiju. Uzlabojumus novēroja arī kopējam atbildes reakcijas rādītājam (*overall response rate* - ORR), un ilgāku atbildes reakciju (*duration of response* - DoR) (7. tabula) kombinētās terapijas grupā, salīdzinot ar dabrafeniba monoterapiju.

7. tabula Pētījuma MEK115306 (COMBI-d) efektivitāti raksturojošie rezultāti

Mērķa kritērijs	Primārā analīze (datu apkopošanas datums: 26-Aug-2013)		Atjauninātā analīze (datu apkopošanas datums: 12-Jan-2015)		5 gadu analīze (datu apkopošanas datums: 10-Dec-2018)	
	Dabrafenibs + trametinibs (n = 211)	Dabrafenibs + placebo (n = 212)	Dabrafenibs + trametinibs (n = 211)	Dabrafenibs + placebo (n = 212)	Dabrafenibs + trametinibs (n = 211)	Dabrafenibs + placebo (n = 212)
PFS^a						
Slimības progresēšana vai nāve, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	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)
Riska attiecība (95 % TI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
p vērtība	0,035		<0,001 ^f		NP	
ORR^b % (95 % TI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
ORR atšķirība (95 % TI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NP	
p vērtība	0,0015		0,0014		NP	
DoR^c (mēneši) mediāna (95 % TI)	9,2 ^d (7,4; NS)	10,2 ^d (7,5; NS)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
<p>a – Dzīvildze bez slimības progresēšanas (pētnieka vērtējumā).</p> <p>b – Vispārējais atbildes reakcijas rādītājs = pilnīga atbildes reakcija + daļēja atbildes reakcija.</p> <p>c – Atbildes reakcijas ilgums.</p> <p>d - Ziņošanas laikā, kad lielākā daļa (≥ 59 %) pētnieka vērtētu atbildes reakciju joprojām turpinājās.</p> <p>e – ORR atšķirība, kas aprēķināta, pamatojoties uz ORR rezultātu, un nav noapaļota.</p> <p>f – atjauninātā analīze nebija iepriekš plānota, un p-vērtība netika koriģēta vairākkārtējai pārbaudei.</p> <p>NS = nav sasniegts.</p> <p>NP = nav piemērojams.</p>						

Pētījums MEK116513 (COMBI-v)

MEK115306 pētījums bija randomizēts, atklāts, III fāzes 2 terapijas grupu pētījums, lai salīdzinātu dabrafeniba un trametiniba kombinēto terapiju ar vemurafenibu monoterapijā BRAF V600 mutācijas pozitīvas nerezecējamas vai metastātiskas melanomas gadījumā. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija OS ar galveno sekundāro mērķa kritēriju – PFS. Pacienti tika stratificēti atbilstoši laktāta dehidrogenāzes (LDH) līmenim ($>$ normas augšējā robeža (ANR) *versus* \leq ANR) un BRAF mutācijai (V600E *versus* V600K).

Kopumā 704 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu trametiniba kombināciju vai vemurafenibu. Vairums pacientu piederēja baltajai rasei ($>$ 96 %), un tie bija vīrieši (55 %), kuru vecuma mediāna bija 55 gadi (24 % vecums bija \geq 65 gadiem). Lielākajai daļai pacientu (67 %) bija M1c slimības IV stadija (kopumā 61 %). Lielākai daļai pacientu pētījuma sākumā LDH bija \leq ANR (67 %), ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 (70 %) un iekšējo orgānu slimība (78 %). Vairākumam pacientu bija BRAF V600E mutācija (89 %). Pacienti ar metastāzēm galvas smadzenēs netika iekļauti pētījumā.

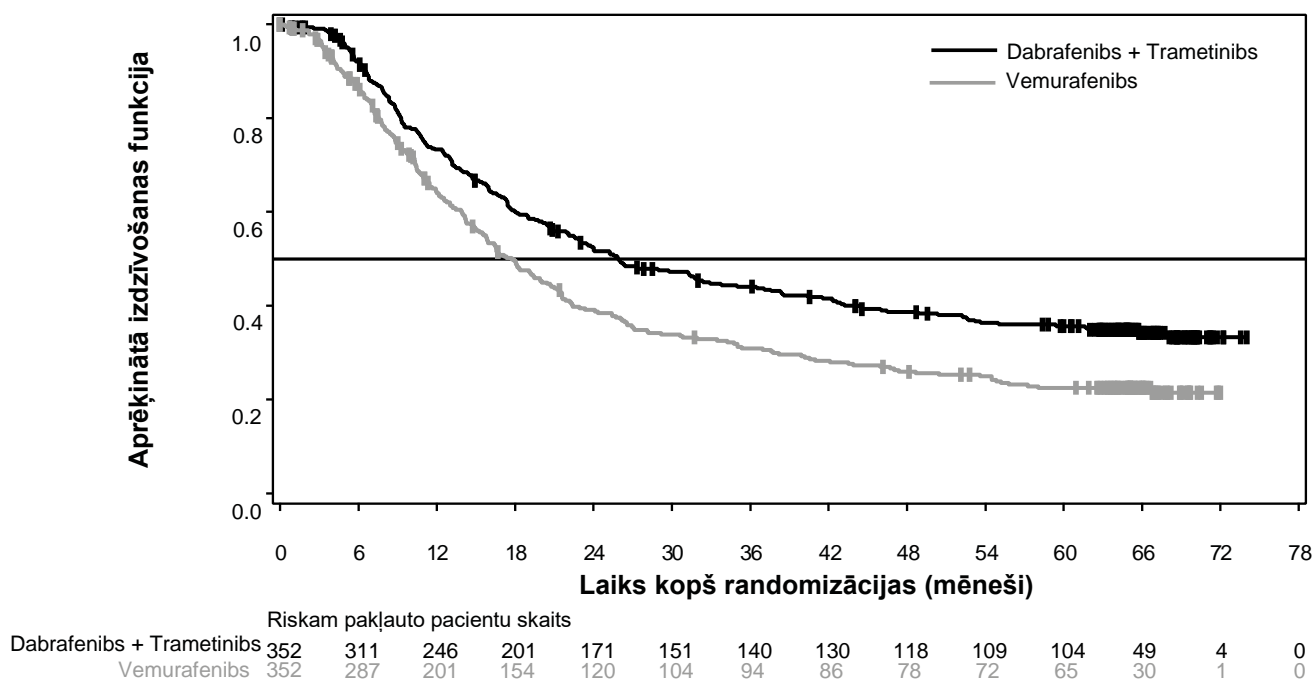
OS mediāna un aprēķinātais 1 gada, 2 gadu, 3 gadu, 4 gadu un 5 gadu dzīvildzes rādītājs attēlots 7. tabulā. Pēc OS 5 gadu analīzes OS mediāna grupā, kas lietoja kombinēto terapiju, bija aptuveni 8 mēnešus ilgāka kā grupā, kas lietoja vemurafenibu monoterapijā (26 mēneši salīdzinājumā ar 17,8 mēnešiem), ar 5 gadu dzīvildzes rādītāju 36%, lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar 23%, lietojot vemurafeniba monoterapiju (8. tabula, 2. attēls). Kaplana-Meijera OS līkne stabilizējas no 3 līdz 5 gadiem (skatīt 2. attēlu). 5 gadu kopējās dzīvildzes rādītājs bija 46% (95% TI: 38,8; 52,0), lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar 28% (95% TI: 22,5; 34,6), lietojot vemurafenibu monoterapijā pacientu grupā, kuriem bija normāls laktāta dehidrogenāzes līmenis sākuma stāvoklī, un 16% (95% TI: 9,3; 23,3), lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar 10% (95% TI: 5,1; 17,4), lietojot vemurafenibu monoterapijā pacientu grupā, kuriem bija paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis sākuma stāvoklī.

8. tabula Kopējās dzīvildzes rezultāti pētījumā MEK116513 (COMBI-v)

	OS analīze datu apkopošanas datums: 13-Mar-2015)		5 gadu OS analīze (datu apkopošanas datums: 08-Oct-2018)	
	Dabrafenibs + Trametinibs (n=352)	Vemurafenibs (n=352)	Dabrafenibs + Trametinibs (n=352)	Vemurafenibs (n=352)
Pacientu skaits				
Miruši (notikums), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
OS novērtējuma rādītāji (mēneši)				
Mediāna (95% TI)	25,6 (22,6; NS)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Pielāgotā riska attiecība (95% TI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-vērtība	<0,001		NP	
Aprēķinātā kopējā dzīvildze, % (95% TI)	Dabrafenibs + Trametinibs (n=352)		Vemurafenibs (n=352)	
1 gadā	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
2 gados	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
3 gados	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
4 gados	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
5 gados	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NS = Nav sasniegts, NP = Nav piemērojams

2. attēls Pētījuma MEK116513 aktualizētā Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes līkne



Sekundārā mērķa kritērija - PFS uzlabojumi saglabājās 5 gadus, lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar vemurafeniba monoterapiju. Uzlabojumus novēroja arī ORR, un ilgāku DoR novēroja kombinētās terapijas grupā, salīdzinot ar vemurafeniba monoterapiju (9. tabula).

9. tabula Pētījuma MEK115306 (COMBI-v) efektivitāti raksturojošie rezultāti

Mērķa kritērijs	Primārā analīze (datu apkopošanas datums: 17-Apr-2014)		5 gadu analīze (datu apkopošanas datums: 08-Oct-2018)	
	Dabrafenibs + trametinibs (n = 352)	Vemurafenibs (n = 352)	Dabrafenibs + trametinibs (n = 352)	Vemurafenibs (n = 352)
PFS^a				
Slimības progresēšana vai nāve, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Riska attiecība (95 % TI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
p vērtība	<0,001		NP	
ORR^b % (95 % TI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
ORR atšķirība (95 % TI)	13 (5,7; 20,2)		NP	
p vērtība	0,0005		NP	
DoR^c (mēneši) mediāna (95 % TI)	13,8 ^d (11,0; NR)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
a – Dzīvildze bez slimības progresēšanas (pētnieka vērtējumā). b – Vispārējais atbildes reakcijas rādītājs = pilnīga atbildes reakcija + daļēja atbildes reakcija. c – Atbildes reakcijas ilgums. d - Ziņošanas laikā, kad lielākā daļa (≥ 59 % dabrafenibs+trametinibs un 42% vemurafenibs) pētnieka vērtētu atbildes reakciju joprojām turpinājās. NS = nav sasniegts. NP = nav piemērojams.				

Iepriekšēja BRAF inhibitoru terapija

Ir ierobežoti dati par pacientiem, kuri lietojuši trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu un kuriem slimība ir progresējusi iepriekšējās BRAF inhibitoru terapijas laikā.

Pētījuma BRF113220 B daļa iekļauta tādu 26 pacientu kohorta, kuriem slimība bija progresējusi iepriekšējās BRAF inhibitora terapijas laikā. Lietojot trametinibu devā pa 2 mg vienu reizi dienā kombinācijā ar dabrafenibu pa 150 mg divas reizes dienā, pierādīta ierobežota klīniskā aktivitāte pacientiem, kuriem slimība bija progresējusi iepriekšējās BRAF inhibitora terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pētnieka novērtētais apstiprinātais atbildes reakcijas rādītājs bija 15 % (95 % TI: 4,4; 34,9) un PFS mediāna bija 3,6 mēneši (95 % TI: 1,9; 5,2). Līdzīgus rezultātus novēroja 45 pacientiem, kuriem dabrafeniba monoterapija nomainīta uz trametiniba pa 2 mg vienu reizi dienā un dabrafeniba pa 150 mg divas reizes dienā kombināciju šā pētījuma C daļā. Šiem pacientiem tika novērots apstiprināts atbildes reakcijas ātrums 13 % (95 % TI: 5,0; 27,0) ar PFS mediānu 3,6 mēneši (95 % TI: 2,4).

Pacienti ar metastāzēm galvas smadzenēs

Trametiniba drošums un efektivitāte, lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, pacientiem ar BRAF V600 mutācijas pozitīvu melanomu, kuriem ir metastāzes galvas smadzenēs, ir izvērtēta nerandomizētā, atklātā, daudzcentru II fāzes pētījumā (COMBI-MB pētījums). Kopumā bija iesaistīti 125 pacienti 4 kohortās:

- A kohorta: pacienti ar BRAF V600 mutācijas pozitīvu melanomu, kuriem ir metastāzes galvas smadzenēs bez simptomiem, bez iepriekš saņemtas lokālas terapijas galvas smadzenēs un ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu 0 vai 1.
- B kohorta: pacienti ar BRAF V600 mutācijas pozitīvu melanomu, kuriem ir metastāzes galvas smadzenēs bez simptomiem, ar iepriekš saņemtu lokālu terapiju galvas smadzenēs un ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu 0 vai 1.
- C kohorta: pacienti ar BRAFV600D/K/R mutācijas pozitīvu melanomu, kuriem ir metastāzes galvas smadzenēs bez simptomiem, ar vai bez iepriekš saņemtu lokālu terapiju galvas smadzenēs un ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu 0 vai 1.
- D kohorta: pacienti ar BRAFV600D/E/K/R mutācijas pozitīvu melanomu, kuriem ir metastāzes galvas smadzenēs bez simptomiem, ar vai bez iepriekš saņemtu lokālu terapiju galvas smadzenēs un ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu 0 vai 1, vai 2.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija intrakraniālā atbildes reakcija A kohortai, ko definēja kā pacientu proporciju ar apstiprinātu intrakraniālo atbildes reakciju saskaņā ar norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors - RECIST*) 1.1. versiju pēc pētnieka vērtējuma. Intrakraniālās atbildes reakcijas B, C un D kohortās pēc pētnieka vērtējuma bija pētījuma sekundārie mērķa kritēriji. B, C un D kohortu rezultāti jāvērtē piesardzīgi maza izlases lieluma dēļ, ko atspoguļo plašs 95% TI. Efektivitātes rezultāti attēloti 10 tabulā.

10. tabula Pētījuma COMBI-MB efektivitāti raksturojošie rezultāti, pamatojoties uz pētnieka vērtējumu

Mērķa kritērijs/ vērtējums	Visu ārstēto pacientu populācija			
	A kohorta N=76	B kohorta N=16	C kohorta N=16	D kohorta N=17
Intrakraniālās atbildes reakcijas rādītājs, % (95% TI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Intrakraniālās atbildes reakcijas ilgums, mediāna, mēneši (95% TI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs, % (95% TI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mediāna, mēneši (95% TI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Kopējā dzīvildze, mediāna, mēneši (95% TI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NS)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
TI = Ticamības intervāls. NS = nav sasniegts.				

- Trametiniba monoterapija

Iepriekš neārstēti pacienti

Trametiniba efektivitāte un drošums pacientiem, kuriem bija nerezecējama vai metastātiska melanoma ar BRAF mutācijām (V600E un V600K), vērtēti randomizētā, atklātā III fāzes pētījumā (MEK114267 [METRIC]). Bija nepieciešams noteikt pacientu BRAF V600 mutācijas statusu.

Pacienti (n = 322), kuri iepriekš nebija ārstēti vai bija saņēmuši vienu ķīmijterapijas kursu metastātiskas slimības ārstēšanai [ārstēt paredzēto pacientu (*Intent to Treat*, ITT) populācija], tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu trametinibu 2 mg vienu reizi dienā vai ķīmijterapiju (dakarbazīns 1 000 mg/m² ik pēc 3 nedēļām vai paklitaksels 175 mg/m² ik pēc 3 nedēļām). Visu pacientu ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai, nāvei vai dalības pārtraukšanai.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija novērtēt trametiniba efektivitāti salīdzinājumā ar ķīmijterapiju attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas PFS pacientiem ar progresējušu/metastātisku melanomu ar pozitīvu BRAF V600E/K mutācijas statusu, kuriem anamnēzē nebija metastāžu galvas smadzenēs (n = 273) un kurus uzskatīja par primārā mērķa kritērija vērtēšanas populāciju. Sekundārie mērķa kritēriji bija PFS ITT populācijā un OS, vispārējais atbildes reakcijas rādītājs ORR un DoR primārās efektivitātes vērtēšanas populācijā un ITT populācijā. Pēc tam, kad bija saņemts neatkarīgs apstiprinājums par slimības progresēšanu, pacientiem no ķīmijterapijas grupas bija atļauts pāriet uz trametiniba grupu. No ķīmijterapijas grupas pacientiem, kuriem bija apstiprināta slimības progresēšana, 51 pacients (47 %) pārgāja uz trametiniba grupu.

Sākotnējie rādītāji starp ārstēšanas grupām primārajā efektivitātes vērtēšanas populācijā un ITT populācijā bija līdzsvaroti. ITT populācijā 54 % pacientu bija vīrieši, un visi piederēja baltajai rasei. Vecuma mediāna bija 54 gadi (22 % bija ≥ 65 gadus veci); visiem pacientiem ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1; un 3 % anamnēzē bija metastāzes galvas smadzenēs. Lielākajai daļai pacientu (87 %) ITT populācijā bija BRAF V600E mutācija, un 12 % pacientu bija BRAF V600K. Lielākā daļa pacientu (66 %) iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju progresējušas vai metastātiskas slimības ārstēšanai.

Efektivitāti raksturojošie rezultāti primārās efektivitātes vērtēšanas populācijā atbilda ITT populācijā iegūtajiem rezultātiem, tāpēc 11. tabulā ir ietverti dati tikai par ITT populāciju. 3. attēlā ir parādītas *Kaplana-Meijera* līknes, kas raksturo OS pētnieku vērtējumā (*post-hoc* analīze, kas veikta 2013. gada 20. maijā).

11. tabula Efektivitāti raksturojošie rezultāti pētnieku vērtējumā (ITT populācija)

Mērķa kritērijs	Trametinibs	Ķīmijterapija^a
Dzīvildze bez slimības progresēšanas	(n = 214)	(n = 108)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Riska attiecība (95 % TI) p vērtība	0,45 (0,33; 0,63) <0,0001	
Vispārējais atbildes reakcijas rādītājs (%)	22	8
ITT = ārstēt paredzēto pacientu populācija, PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; TI = ticamības intervāls.		
^a Ķīmijterapijas grupā tika iekļauti pacienti, kuri lietoja dakarbazīnu (DTIC) 1000 mg/m ² ik pēc 3 nedēļām vai paklitakselu 175 mg/m ² ik pēc 3 nedēļām.		

Atbilstošs PFS rezultāts bija arī pacientu apakšgrupā, kuriem bija melanoma ar pozitīvu V600K mutācijas statusu (RA = 0,50; [95 % TI: 0,18; 1,35], p = 0,0788).

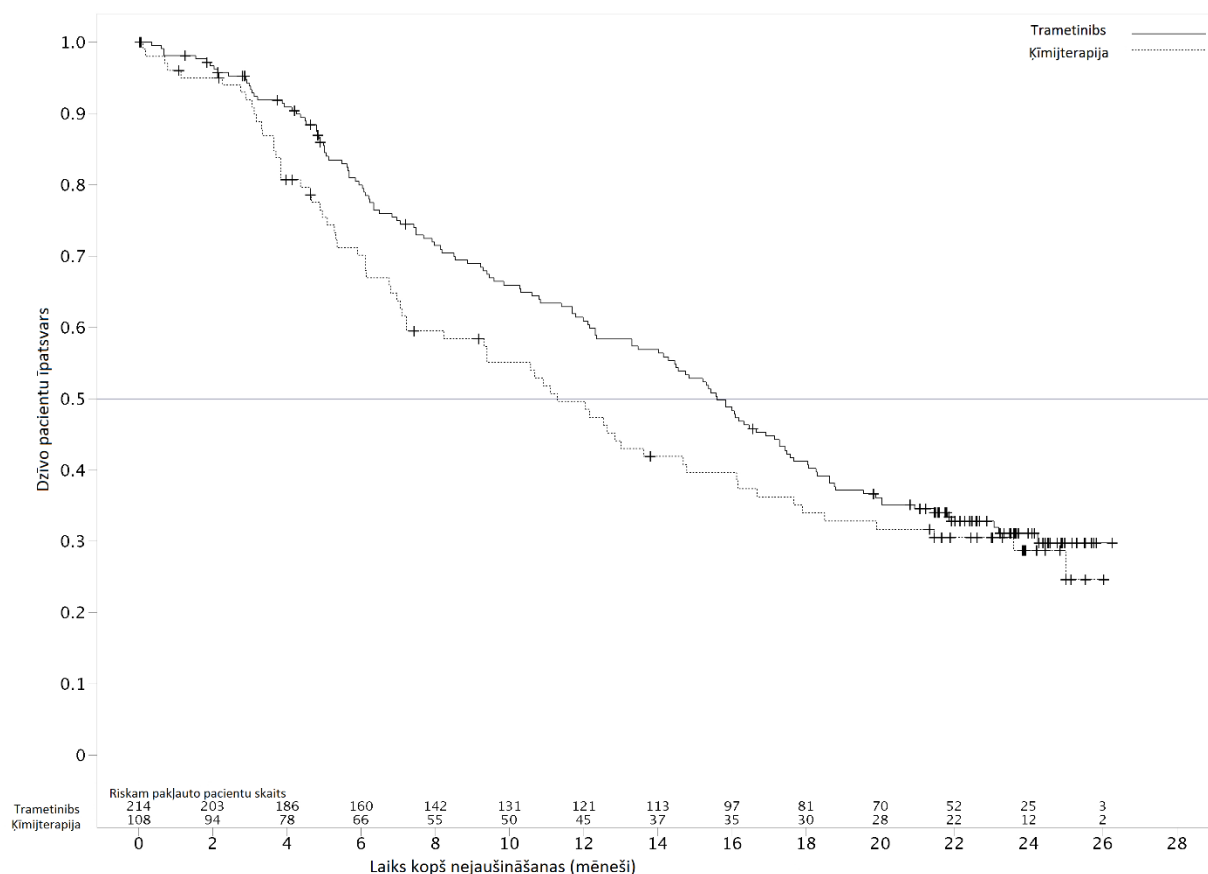
Pamatojoties uz datu apkopojumu 2013. gada 20. maijā, veica OS papildu analīzi; skatīt 12. tabulu. 2011. gada oktobrī uz otru grupu bija pārgājuši 47 % pētāmo personu, bet 2013. gada maijā — 65 % pētāmo personu.

12. tabula Dzīvildzes primārās un post-hoc analīzes dati

Datu apkopošanas datumi	Ārstēšana	Nāves gadījumu skaits (%)	OS mediāna, mēneši (95 % TI)	Riska attiecība (95 % TI)	Procentuālā 12 mēnešu dzīvildze (95 % TI)
2011. gada 26. oktobris	Ķīmijterapija (n = 108)	29 (27)	NS	0,54 (0,32; 0,92)	NS
	Trametinibs (n = 214)	35 (16)	NS		NS
2013. gada 20. maijs	Ķīmijterapija (n = 108)	67 (62)	11,3 (7,2; 14,8)	0,78 (0,57; 1,06)	50 (39;59)
	Trametinibs (n = 214)	137 (64)	15,6 (14,0; 17,4)		61(54; 67)

NS = nav sasniegts.

3. attēls Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes līknes (OS ad hoc analīze, 2013. gada 20. maijs)



Iepriekš saņemta BRAF inhibitoru terapija

Vienas grupas II fāzes pētījumā, kas plānots tā, lai vērtētu objektīvās atbildes reakcijas rādītāju, drošumu un farmakokinētiku pēc trametiniba lietošanas devā 2 mg vienu reizi dienā pacientiem, kuriem bija metastātiska melanoma ar BRAF V600E, V600K vai V600D mutāciju (MEK113583), tika iesaistītas divas atsevišķas kohortas: A kohorta: pacienti, kuri iepriekš ārstēti ar BRAF inhibitoru un iepriekš ir vai nav saņēmuši arī citu terapiju; B kohorta: pacienti ar vismaz 1 iepriekš saņemtu ķīmijterapiju vai imūnterapiju, bez iepriekš saņemtas ārstēšanas ar BRAF inhibitoru.

Šī pētījuma A kohortā trametinibs neuzrādīja klīnisku aktivitāti pacientiem, kuriem slimība bija progresējusi iepriekšējās BRAF inhibitora terapijas laikā.

III pakāpes melanomas adjuvanta ārstēšana

BRF115532 (COMBI-AD)

Efektivitāte un drošums, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, bija pētīts III fāzes daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā iekļāva pacientus ar BRAF V600 E/K mutācijas pozitīvu III pakāpes (IIIA [limfmezglu metastāze >1 mm], IIIB vai IIIC pakāpe) melanomu, pēc pilnīgas tās rezekcijas.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu kombinētu terapiju (dabrafenibs 150 mg divas reizes dienā un trametinibs 2 mg vienu reizi dienā), vai divus placebo 12 mēnešus. Iekļaušanai pētījumā bija nepieciešama pilnīga melanomas rezekcija ar pilnīgu limfadenektomiju 12 nedēļu laikā pirms randomizācijas. Nebija pieļaujama nekāda sistēmiska pretvēža ārstēšana, tajā skaitā arī staru terapija. Pacienti ar iepriekš esošu ļaundabīgu audzēju, ja slimības pazīmju nav 5 gadus, bija piemēroti pētījumam. Pacienti ar ļaundabīgu audzēju, kam apstiprināta RAS aktivizējoša mutācija, nebija piemēroti pētījumam. Pacientus stratificēja, ņemot vērā BRAF mutāciju (V600E salīdzinājumā ar V600K) un slimības pakāpi pirms operācijas, izmantojot Amerikas Apvienotās pretvēža komisijas (AJCC – *American Joint Committee on Cancer*) 7. izdevumu par melanomas klasifikācijas sistēmu (pēc III pakāpes apakšgrupas, norādot atšķirīgu skarto limfmezglu daudzumu, primārā audzēja lielumu un čūlošanos). Primārais mērķa kritērijs bija pētnieka vērtētā dzīvildze bez recidīva (RFS - *relapse-free survival*), kas definēta kā laiks no randomizācijas līdz slimības recidīvam vai nāvei jebkura iemesla dēļ. Radioloģiska audzēja novērtēšana tika veikta ik pēc 3 mēnešiem pirmajos divos gados un turpmāk ik pēc 6 mēnešiem līdz pirmajam slimības recidīvam. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra kopējo dzīvildzi (OS – *overall survival*; galvenais sekundārais mērķa kritērijs), recidīva neesamību (FFR – *freedom from relapse*) un dzīvildze bez distālām metastāzēm (DMFS - *distant metastasis-free survival*).

Kopumā 870 pacienti tika randomizēti kombinētas terapijas (n=438) un placebo (n=432) grupās. Vairums pacientu bija baltās rases (99%) un vīrieši (55%), ar vecuma mediānu 51 gads (18% bija ≥65 gadi). Pētījumā iekļāva pacientus ar visām III pakāpes slimības apakšgrupām pirms rezekcijas; 18% no šiem pacientiem bija skarti limfmezgli, ko identificēja tikai mikroskopiski, un nebija primārā audzēja čūlošanās. Vairumam pacientu bija BRAF V600E mutācija (91%). Primārajā analizē novērojuma laika mediāna (laiks no randomizācijas līdz pēdējai vizītei vai nāvei) bija 2,83 gadi dabrafeniba kombinācijā ar trametinibu grupā un 2,75 gadi placebo grupā.

RFS primārās analīzes dati ir atspoguļoti 13. tabulā. Pētījums uzrādīja statistiski nozīmīgu RFS primāro iznākumu atšķirību starp ārstēšanas grupām, ar RFS mediānu 16,6 mēneši placebo grupā un pagaidām vēl nesasniegto zāļu kombinācijas grupā (HR: 0,47; 95% ticamības intervāls: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). RFS ieguvums bija pārliecinoši pierādīts pacientu subgrupās, ietverot vecumu, dzimumu un rasi. Rezultāti bija pārliecinoši arī slimības pakāpes stratifikācijas faktoriem un BRAF V600 mutācijas tipam.

13. tabula Pētnieka vērtētie RFS rezultāti pētījumam BRF115532 (COMBI-AD primārā analīze)

RFS parametrs	Dabrafenibs + Trametinibs N=438	Placebo N=432
Notikumu skaits, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Slimības atjaunošanās	163 (37%)	247 (57%)
Recidīvs ar distālām metastāzēm	103 (24%)	133 (31%)
Nāve	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediāna (mēneši)	NN	16,6
(95% TI)	(44,5; NN)	(12,7; 22,1)
Riska attiecība ^[1]		0,47
(95% TI)		(0,39; 0,58)
p-vērtība ^[2]		1,53×10 ⁻¹⁴
1- gada rādītājs (95% TI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2- gada rādītājs (95% TI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3- gada rādītājs (95% TI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

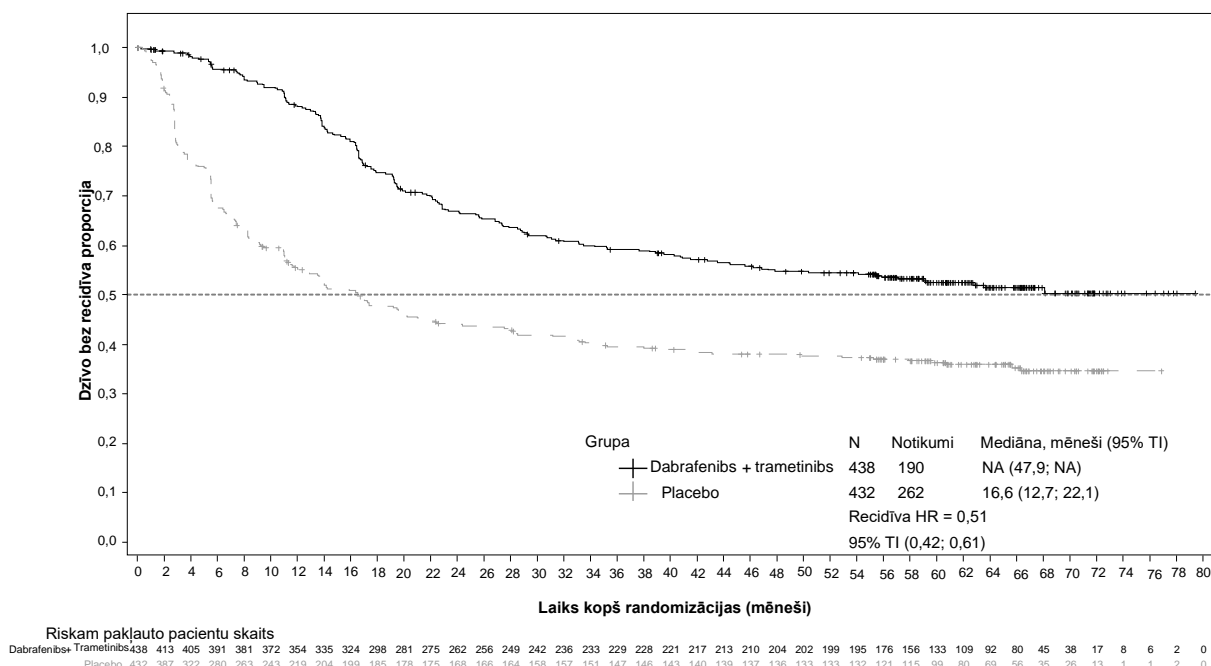
^[1] Riska attiecība (HR – *hazard ratio*) ir iegūta no stratificēta *Pike* modeļa.

^[2] P-vērtība ir iegūta no divpusēji stratificēta logrank testa (stratifikācijas faktori bija slimības pakāpe - IIIA, salīdzinot ar IIIB un salīdzinot ar IIIC un BRAF V600 mutācijas tips – V600E, salīdzinot ar V600K).

NN = nav nosakāms.

Pamatojoties uz atjauninātajiem datiem ar papildus 29 mēnešu novērojuma periodu, salīdzinājumā ar primāro analīzi (minimālais novērojuma periods 59 mēneši), RFS ieguvums saglabājās ar aprēķināto HR 0,51 (95% TI: 0,42; 0,61) (4. attēls). Piecu gadu RFS rādītājs kombinētajā grupā bija 52% (95% TI: 48; 58) salīdzinājumā ar 36% (95% TI: 32; 41) placebo grupā.

4. attēls Kaplana-Meijera RFS līknes pētījumam BRF115532 (ITT populācija, atjaunoti rezultāti)



Pamatojoties uz 153 notikumiem (60 [14%] kombinētas terapijas grupā un 93 [22%] placebo grupā), kas atbilst 26% no kopējā 597 OS notikumu mērķa skaita; aprēķinātā OS riska attiecība bija 0,57 (95% TI: 0,42; 079; p=0,0006). Šie rezultāti nesasniedza iepriekš noteikto robežu, lai iegūtu statistisku nozīmīgumu šajā pirmajā OS starpposmu analizē (HR=0,50; p=0,000019). Prognozētās dzīvildzes 1. un 2. gadā pēc randomizācijas bija 97% un 91% kombinētas terapijas grupā un attiecīgi 94% un 83% placebo grupā.

Nesīkšūnu plaušu vēzis

Pētījums BRF113928

Efektivitāte un drošums, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, bija pētīts II fāzes trīs kohortu, daudzcentru, nerandomizētā un atvērta tipa pētījumā, kurā iekļāva pacientus ar IV pakāpes NSCLC ar BRAF V600E mutāciju. Primārais mērķa kritērijs bija ORR saskaņā ar norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem RECIST 1.1 pēc pētnieka vērtējuma. Sekundārie mērķa kritērija ietvēra DoR, PFS, OS, drošumu un populācijas farmakokinētiku. ORR, DoR un PFS kā jutīguma analīzes rādītāju vērtēja arī Neatkarīga izvērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee – IRC*).

Kohortas pētījumā tiek iekļautas secīgi:

- A kohorta: monoterapija (dabrafenibs 150 mg divas reizes dienā), iekļauti 84 pacienti. 78 pacienti iepriekš saņēmuši sistēmisku ārstēšanu metastātiskai slimībai;
- B kohorta: kombinēta terapija (dabrafenibs 150 mg divas reizes dienā un trametinibs 2 mg vienu reizi dienā), iekļauti 59 pacienti. 57 pacienti iepriekš saņēmuši 1-3 sistēmiskas ārstēšanas kursus metastātiskai slimībai. 2 pacientiem nav iepriekš bijusi sistēmiska ārstēšana un viņi bija iekļauti C kohortā iesaistīto pacientu analīzei;
- C kohorta: kombinēta terapija (dabrafenibs 150 mg divas reizes dienā un trametinibs 2 mg vienu reizi dienā), 34 pacienti. Visi pacienti metastātiskas slimības ārstēšanai saņēma pētījuma zāles kā pirmo izvēles līdzekli.

No visiem 93 pacientiem, kuri bija iekļauti B un C kohortā, lai saņemtu kombinētu terapiju, vairums bija baltās rases pārstāvji (>90%), līdzīgā daudzumā sievietes un vīrieši (54% pret 46%), ar vecuma mediānu 64 gadi pacientiem, kuri saņēma otro vai tālāku ārstēšanas kursu, un 68 gadi pacientiem, kuri saņēma pirmo ārstēšanas kursu. Vairums pacientu (94%), kurus iekļāva kohortās kombinētas terapijas saņemšanai, ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1. 26 (28%) nekad nav smēķējuši. Vairumam pacientu bija ne-plakanšūnu histoloģiska atrade. Populācijā, kura iepriekš bija saņēmusi ārstēšanu, 38 pacientiem (67%) bijis viens sistēmisks pretvēža ārstēšanas kurss metastātiskai slimībai.

Primārās analīzes laikā pētnieka vērtētā ORR primāram mērķa kritērijam populācijā, kas saņēma pirmo ārstēšanas kursu, bija 61,1% (95% TI, 43,5; 76,9%) un populācijā, kas iepriekš bija saņēmusi ārstēšanu, ORR bija 66,7% (95% TI, 52,9; 78,6%). Šie rezultāti sasniedza statistisku ticamību, lai noraidītu nulles hipotēzi, ka šajā NSCLC populācijā, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, ORR bija mazāks vai vienāds ar 30%. IRC vērtētie ORR rezultāti bija atbilstoši pētnieka vērtējumam. Gala efektivitātes analīze, kas veikta 5 gadus pēc pirmās devas ievadīšanas pēdējam pacientam, ir parādīta 14. tabulā.

14. tabula Efektivitātes kopsavilkums kombinētu terapiju saņēmušām kohortām, pamatojoties uz pētnieka un neatkarīga radiologa pārskatu

Mērķa kritērijs	Vērtētājs	Kombinētas terapijas pirmais kurss N=36 ¹	Kombinētas terapijas otrs un tālāks kurss N=57 ¹
Kopējā apstiprinātā atbildes reakcija n (%) (95% TI)	Pētnieks	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1)
	IRC	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
DoR mediāna Mēneši (95% TI)	Pētnieks	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	IRC	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
PFS mediāna Mēneši (95% TI)	Pētnieks	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	IRC	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
OS mediāna Mēneši (95% TI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ Datu vākšanas beigu datums: 2021. gada 7. janvāris.

Citi pētījumi - drudža vadības analīze

Pētījums CPDR001F2301 (COMBI-i) un Pētījums CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pacientiem, kurus ārstē ar dabrafeniba un trametiniba kombinēto terapiju, novēro drudzi. Sākotnējie reģistrācijas pētījumi par kombinēto terapiju nerezecējamās vai metastātiskās melanomas gadījumā (COMBI-d un COMBI-v; kopā N=559) un adjuvantās melanomas gadījumā (COMBI-AD, N=435) ieteica pārtraukt tikai dabrafeniba lietošanu pīreksijas gadījumā (drudzis $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). Divos turpmākajos pētījumos ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu (COMBI-i kontroles grupa, N=264) un adjuvantu melanomu (COMBI-Aplus, N=552) ieteica pārtraukt abu zāļu lietošanu, ja pacienta temperatūra ir $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus) vai pie pirmajiem drudža simptomiem (COMBI-i; COMBI-Aplus atkārtota drudža gadījumā). COMBI-i un COMBI-Aplus novēroja mazāku 3/4. pakāpes drudža sastopamību, komplikētu drudzi, hospitalizāciju drudža īpaši uzraugāmo blakusparādību dēļ (*Adverse Events of Special Interest* - AESIs), drudža AESIs noturības ilgumu un pastāvīgu abu zāļu lietošanas pārtraukšanu drudža AESIs dēļ (pēdējais tikai adjuvanta apstākļos) salīdzinājumā ar COMBI-d, COMBI-v un COMBI-AD. COMBI-Aplus pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs ar salikto rādītāju 8,0% (95% TI: 5,9; 10,6) 3/4. pakāpes drudzim, hospitalizācijai drudža dēļ vai pastāvīgai terapijas pārtraukšanai drudža dēļ, salīdzinot ar 20,0% (95% TI % CI: 16,3; 24,1) vēsturiskajai kontrolei (COMBI-AD).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus trametinibam melanomas un ļaundabīgu audzēju ārstēšanai visās pediātriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas trametinibs uzsūcas, un laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai ir 1,5 stundas pēc zāļu lietošanas. Vienreizējas 2 mg tablešu devas vidējā absolūtā biopieejamība atbilst 72 % no intravenozas (i.v.) mikrodevas biopieejamības. Pēc atkārtotas zāļu lietošanas iedarbība (C_{max} un AUC) palielinājās proporcionāli devai. Pēc 2 mg devas lietošanas katru dienu vienu reizi dienā līdzsvara stāvoklī C_{max} , $AUC_{(0-\tau)}$ ģeometriskais vidējais rādītājs un koncentrācija pirms zāļu devas lietošanas bija attiecīgi 22,2 ng/ml, 370 ng*h/ml un 12,1 ng/ml ar zemu maksimālās un zemākās koncentrācijas attiecību (1,8). Variabilitāte starp personām līdzsvara koncentrācijā bija zema (<28 %).

Lietojot zāles 2 mg devā vienu reizi dienā atkārtoti katru dienu, trametinibs uzkrājas ar vidējo uzkrāšanās attiecību 6,0. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 15. dienā.

Vienreizējas trametiniba devas lietošana kopā ar treknu augstas kaloritātes maltīti, attiecīgi par 70 % un 10 % samazināja C_{max} un AUC vērtību, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Izkliede

Ar plazmas proteīniem saistās 97,4 % trametiniba. Trametiniba izklijes tilpums bija aptuveni 1 200 l, nosakot pēc intravenozas 5 µg mikrodevas ievadīšanas.

Biotransformācija

In vitro un *in vivo* pētījumi liecināja, ka trametinibs tiek metabolizēts galvenokārt tikai deacetilācijas ceļā vai kombinācijā ar monooksigenāciju. Deacetilētais metabolīts tiek tālāk metabolizēts glikuronizācijas ceļā. CYP3A4 oksidāciju uzskata par mazāk svarīgu metabolisma ceļu. Deacetilāciju mediē karboksilesterāzes 1b, 1c un 2, ar iespējamu citu hidrolītisku enzīmu iesaistīšanos.

Pēc vienreizējas un atkārtotām trametiniba devām galvenais plazmā cirkulējošais komponents ir trametinibs.

Eliminācija

Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods pēc vienreizējas devas lietošanas ir 127 stundas (5,3 dienas). Trametiniba plazmas i.v. klīrenss ir 3,21 l/h.

Ilgā eliminācijas pusperioda dēļ kopējā devas atgūstamība pēc radioloģiski iezīmētas trametiniba šķīduma devas vienreizējas perorālas lietošanas pēc 10 dienu paraugu ņemšanas perioda bija zema (<50 %). Ar zālēm saistītais materiāls galvenokārt izdalās ar fecēm (>80 % no atgūtās radioaktivitātes) un nelielā daudzumā ar urīnu (≤19 %). Sākotnējā savienojuma veidā urīnā tika atgūti mazāk nekā 0,1 % no izvadītās devas.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētiskās analīzes un dati no klīniskās farmakoloģijas pētījuma pacientiem ar normālu aknu darbību vai ar nedaudz, vidēji vai ļoti paaugstinātu bilirubīna un/vai AsAT līmeni (pēc Nacionālā Vēža institūta [National Cancer Institute, NCI] klasifikācijas) liecina, ka aknu funkcija būtiski neietekmē perorāli lietota trametiniba klīrensu.

Nieru darbības traucējumi

Ņemot vērā trametiniba vājo izvadīšanu caur nierēm, maz ticams, ka nieru darbības traucējumi varētu klīniski nozīmīgi ietekmēt trametiniba farmakokinētiku. Trametiniba farmakokinētiku, izmantojot populācijas farmakokinētikas analīzi, raksturoja 223 pacientiem, kuri bija iesaistīti trametiniba klīniskajos pētījumos un kuriem bija viegli nieru darbības traucējumi, un 35 pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Viegli un vidēji smagi nieru darbības traucējumi neietekmēja trametiniba iedarbību (< 6 % jebkurā grupā). Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi (vecuma diapazons no 19 līdz 92 gadiem), vecumam nebija būtiskas klīniskas ietekmes uz trametiniba farmakokinētiku. Dati par drošumu pacientiem, kuru vecums ir ≥ 75 gadi, ir ierobežoti (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Rase

Dati, lai novērtētu rases potenciālo ietekmi uz trametiniba farmakokinētiku, nav pietiekami, jo klīniskā pieredze aprobežojas ar baltās rases cilvēkiem.

Pediātriskā populācija

Pētījumi, lai pētītu trametiniba farmakokinētiku pediātriskajiem pacientiem, nav veikti.

Ķermeņa masa un dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, konstatēts, ka dzimums un ķermeņa masa ietekmē trametiniba perorālo klīrensu. Lai gan mazāka auguma sievietēm ir prognozējama augstāka ekspozīcija nekā smagākiem vīriešiem, maz ticams, ka šīs atšķirības būtu klīniski nozīmīgas, un devas pielāgošana nav nepieciešama.

Zāļu mijiedarbība

Trametiniba ietekme uz zāles metabolizējošiem enzīmiem un transporta proteīniem: *in vitro* un *in vivo* dati liecina, ka trametinibs neietekmē citu zāļu farmakokinētiku. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, trametinibs nav CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 un CYP3A4 inhibitors. Konstatēts, ka *in vitro* trametinibs darbojas kā CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 inhibitors, CYP3A4 induktors un transporta proteīnu OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp un BCRP inhibitors. Tomēr, ņemot vērā trametiniba mazo devu un vāju klīnisko sistēmisko iedarbību, kas ir līdzīga *in vitro* inhibīcijas potenciālam vai indukcijas vērtībām, trametinibs nav uzskatāms par šo enzīmu vai transporta proteīnu inhibitoru vai induktoru *in vivo*, lai gan ir iespējama īslaicīga BCRP substrātu inhibīcija zarnu traktā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz trametinību: *in vivo* un *in vitro* dati liecina, ka citas zāles neietekmē trametiniba farmakokinētiku. Trametinibs nav CYP enzīmu vai izplūdes transporta proteīna BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 un MATE1 substrāts. Trametinibs ir BSEP un izvades transporta proteīna P-gp *in vitro* substrāts. Kaut arī ir maz ticams, ka trametiniba iedarbību ietekmēs BSEP inhibīcija, nevar izslēgt paaugstinātu trametiniba līmeni aknu P-gp inhibīcijas dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Trametiniba ietekme uz citām zālēm: atkārtotas trametiniba devas ietekme uz kombinēto perorālo kontracepcijas līdzekļu, noretindrona un etinilestradiola līdzsvara stāvokļa farmakokinētiku tika vērtēta klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 19 sievietes ar norobežotiem audzējiem. Noretindrona iedarbība palielinājās par 20%, un etinilestradiola iedarbība bija līdzīga, lietojot vienlaikus ar trametinību. Pamatojoties uz šiem rezultātiem, hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitātes zudums nav gaidāms, ja tos lieto vienlaikus ar trametinību monoterapijā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Trametiniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Pētījumos, kuros vērtēja reversās mutācijas baktērijās, hromosomu aberācijas zīdītāju šūnās un žurku kaulu smadzeņu kodoliņos, trametinibs nebija genotoksisks.

Trametinibs var ietekmēt sieviešu auglību, jo atkārtotu devu pētījumos ar žurku mātītēm, iedarbības, kas ir zemāka par klīnisko iedarbību cilvēkiem, pamatojoties uz AUC, gadījumā novērota cistisku folikulu skaita palielināšanās un *corpora lutea* samazināšanās.

Papildus, jaunām žurkām lietojot trametinību, novēroja samazinātu olnīcu svaru, mātīšu dzimumpazīmju nelielas novirzes (maksts atvēršanos un redzamo krūts dziedzera izvadkanālu gala sabiezējumu biežuma palielināšanos) un nelielu dzemdes virsmas epitēlija hipertrofiju. Visi šie efekti bija atgriezeniski pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un bija saistīti ar farmakoloģiju. Savukārt līdz 13 nedēļas ilgus toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem nenovēroja ārstēšanas ietekmi uz tēviņu reproduktīvajiem audiem.

Embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem trametinibs izraisīja toksicitāti mātītei un attīstības toksicitāti. Žurkām novēroja samazinātu augļa svaru un pastiprinātu augļa bojāeju pēc ieligzdošanās, ja iedarbība, pamatojoties uz AUC, bija zemāka vai nedaudz augstāka par klīnisko iedarbību. Embriofetālās attīstības toksicitātes pētījumos ar trušu mātītēm novēroja samazinātu augļa svaru, palielinātu spontāno abortu skaitu, palielinātu nepilnīgas pārkaulošanās un skeleta patoloģiju sastopamību subklīniskas iedarbības gadījumā, vērtējot pēc AUC.

Atkārtotu devu pētījumos ietekme pēc trametiniba iedarbības galvenokārt tiek konstatēta ādā, kuņģa-zarnu traktā, hematoloģiskajā sistēmā, kaulos un aknās. Lielākā daļa atrades ir atgriezeniska pēc zāļu nelietošanas perioda. Žurkām pēc 8 nedēļām, lietojot $\geq 0,062$ mg/kg dienā (aptuveni 0,8 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkiem, pamatojoties uz AUC), novēroja hepatocelulāru nekrozi un paaugstinātu transamināžu līmeni.

Pelēm pēc 3 nedēļām, lietojot trametinību devā $\geq 0,25$ mg/kg dienā (aptuveni 3 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkiem, vērtējot pēc AUC), novēroja palēninātu sirdsdarbību, samazinātu sirds svaru un samazinātu kreisā kambara darbību, bet bez histoloģiskas sirds patoloģijas. Pieaugušām žurkām vairāku orgānu mineralizācija bija saistīta ar paaugstinātu fosfora koncentrāciju serumā, un tā bija cieši saistīta ar nekrozi sirdī, aknās un nierēs un asiņošanu plaušās, kad iedarbība bija līdzīga klīniskajai iedarbībai cilvēkiem. Žurkām tika novērota augšanas zonas hipertrofija un pastiprināta kaulu vielmaiņa, taču maz ticams, ka augšanas zonas hipertrofija varētu būt klīniski nozīmīga pieaugušiem cilvēkiem. Žurkām un suņiem, lietojot trametinību klīniskās iedarbības vai zemākā līmenī, novēroja kaulu smadzeņu nekrozi, limfoīdu atrofiju aizkrūts dziedzerī un GALT un limfoīdu nekrozi limfmezglos, liesā un aizkrūts dziedzerī, kas varētu negatīvi ietekmēt imunitāti. Jaunām žurkām novēroja palielinātu sirds masu bez histoloģiskām novirzēm, lietojot 0,35 mg/kg/dienā (aptuveni divkārt pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkiem, vērtējot pēc AUC).

In vitro peļu fibroblastu 3T3 neitrāli sarkanā piesaistes (*Neutral Red Uptake (NRU)*) testā trametinibs bija fototoksisks, izmantojot būtiski lielākas koncentrācijas nekā klīniskā iedarbība (IC_{50} pie 2.92 μ g/ml, ≥ 130 reižu pārsniedz klīnisko iedarbību, balstoties uz C_{max}), kas norāda, ka fototoksiskuma risks pacientiem, kuri lieto trametinību, ir zems.

Kombinācija ar dabrafenību

Pētījumā suņiem, kurā trametinibs un dabrafenibs tika dots kombinācijā 4 nedēļas, kuņģa-zarnu trakta toksicitātes pazīmes un samazinātu limfoīdo šūnu veidošanos tūmusā novēroja pie mazākām devām nekā suņiem, kam dots trametinibs viens pats. Pretējā gadījumā, līdzīga toksicitāte tika novērota salīdzinošos monoterapijas pētījumos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mekinist 0,5 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Hipromeloze (E464)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Magnija stearāts (E470b)
Nātrija laurilsulfāts
Koloidāls silīcija dioksīds (E551)

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Polietilēnglikols
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Mekinist 2 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Mannīts (E421)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Hipromeloze (E464)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Magnija stearāts (E470b)
Nātrija laurilsulfāts
Koloidāls silīcija dioksīds (E551)

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Polietilēnglikols
Polisorbāts 80 (E433)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērta pudele

3 gadi.

Atvērta pudele

30 dienas temperatūrā, kas nepārsniedz 30°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.
Turēt pudeli cieši aizvērtu.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu. Pudelē ir ievietots desikants.

Iepakojumu lielums: vienā pudelē ir 7 vai 30 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Mekinist 0,5 mg apvalkotās tabletes

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

Mekinist 2 mg apvalkotās tabletes

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 30. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 14. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mekinist 0,5 mg apvalkotās tabletes
trametinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur trametiniba dimetilsulfoksīdu, kura daudzums atbilst 0,5 mg trametiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

7 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Satur desikantu; to nedrīkst izņemt vai ēst.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Turēt pudeli cieši aizvērtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/931/001 7 apvalkotās tabletes
EU/1/14/931/002 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

mekinist 0.5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mekinist 0,5 mg tabletes
trametinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur trametiniba dimetilsulfoksīdu, kura daudzums atbilst 0,5 mg trametiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

7 tabletes
30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē. Turēt pudeli cieši aizvērtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novartis Europharm Limited

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/931/001 7 apvalkotās tabletes
EU/1/14/931/002 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mekinist 2 mg apvalkotās tabletes
trametinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur trametiniba dimetilsulfoksīdu, kura daudzums atbilst 2 mg trametiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

7 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Satur desikantu; to nedrīkst izņemt vai ēst.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Turēt pudeli cieši aizvērtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/931/005 7 apvalkotās tabletes
EU/1/14/931/006 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

mekinist 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Mekinist 2 mg tabletes
trametinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur trametiniba dimetilsulfoksīdu, kura daudzums atbilst 2 mg trametiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

7 tabletes
30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā pudelē. Turēt pudeli cieši aizvērtu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novartis Europharm Limited

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/931/005 7 apvalkotās tabletes
EU/1/14/931/006 30 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Mekinist 0,5 mg apvalkotās tabletes

Mekinist 2 mg apvalkotās tabletes

trametinibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, medicīnas māsai vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Mekinist un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Mekinist lietošanas
3. Kā lietot Mekinist
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Mekinist
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Mekinist un kādam nolūkam to lieto

Mekinist ir zāles, kuru sastāvā ir aktīvā viela trametinibs. To lieto vai nu vienu pašu, vai kombinācijā ar citām zālēm, kas satur dabrafenibu, lai ārstētu ādas vēža veidu, ko sauc par melanomu, kas ir izplatījusies uz citām ķermeņa daļām vai nav likvidējama ķirurģiski.

Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu lieto arī, lai novērstu melanomas atjaunošanos pēc tās likvidēšanas ķirurģiski.

Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu lieto arī, lai ārstētu plaušu vēža veidu, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi (NSCLC – *non-small cell lung cancer*).

Abu vēžu gadījumā ir īpašas izmaiņas (mutācija) gēna, ko sauc par “BRAF”, V600 pozīcijā. Šī mutācija gēnā varētu būt izraisījusi vēža attīstību. Jūsu zāles iedarbojas uz olbaltumvielām, kuras veidojas no šī mutētā gēna, un palēnina vai aptur vēža attīstību.

2. Kas Jums jāzina pirms Mekinist lietošanas

Mekinist var lietot tikai tādas melanomas un NSCLC ārstēšanai, kurai ir BRAF mutācija. Tādēļ pirms ārstēšanas uzsākšanas Jūsu ārsts veiks pārbaudi, lai noteiktu šīs mutācijas esamību.

Ja Jūsu ārsts izlems, ka Jums jāsaņem ārstēšana ar Mekinist un dabrafeniba kombināciju, **izlasiet rūpīgi dabrafeniba lietošanas instrukciju, kā arī šo lietošanas instrukciju.**

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Nelietojiet Mekinist šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret trametinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka tas attiecas uz Jums, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārstam jāzina, vai Jums:

- ir jebkādi **aknu darbības traucējumi**. Jūsu ārsts var paņemt asins paraugus, lai kontrolētu Jūsu aknu darbību, kamēr Jūs lietojat šīs zāles;
- ir vai jebkad iepriekš ir bijuši **nieru darbības traucējumi**;
- ir vai jebkad iepriekš ir bijuši **plaušu vai elpošanas traucējumi**;
- ir sirdsdarbības traucējumi, piemēram, sirds mazspēja (var izraisīt elpas trūkumu, apgrūtinātu elpošanu guļus stāvoklī, pēdu vai kāju tūsku) vai sirds ritma traucējumi. Ārsts pārbaudīs Jūsu sirdsdarbības funkciju pirms ārstēšanas un tās laikā;
- ir acu problēmas, tai skaitā acs vēnas nosprostošanās (tīklenes vēnas oklūzija) vai acu pietūkums, ko var izraisīt šķidrums noplūdes blokāde (horioretinopātija).

Pirms Jūs uzsākat lietot Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu, Jūsu ārstam jāzina, vai Jums:

- **ir bijis cita veida vēzis, kas nav melanoma vai NSCLC**, jo Jums var būt lielāks risks saslimt ar ne-ādas vēzi, ja lietojat Mekinist.

Ja domājat, ka jebkas no šī attiecas uz Jums, **konsultējieties ar ārstu**.

Stāvokļi, kuriem Jums jāpievērš uzmanība

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Mekinist, rodas citi stāvokļi, kuri var būt būtiski. Jums jāzina par svarīgiem simptomiem, kuriem Jums jāpievērš uzmanība.

Asiņošana

Lietojot Mekinist vai Mekinist un dabrafeniba kombināciju, var rasties smaga asiņošana, tai skaitā Jūsu smadzenēs, gremošanas sistēmā (piemēram, kuņģī, taisnajā zarnā vai zarnās), plaušās un citos orgānos, kas var izraisīt nāvi. Simptomi var ietvert:

- galvassāpes, reiboni vai vājuma sajūtu;
- asinis izkārnījumos vai melnus izkārnījumus;
- asinis urīnā;
- sāpes vēderā;
- klepu/vemšanu ar asins piejaukumu.

Pastāstiet ārstam pēc iespējas ātrāk, ja Jums rodas jebkurš no šiem simptomiem.

Drudzis

Lietojot Mekinist vai Mekinist un dabrafeniba kombināciju, var rasties drudzis, lai gan tas ir vairāk iespējams, ja lietojat kombinētu ārstēšanu (skatīt arī 4. punktu). Dažos gadījumos, cilvēkiem, kuriem ir drudzis, var attīstīties pazemināts asinsspiediens, reibonis vai citi simptomi.

Ja Jums ir temperatūra virs 38°C vai, ja jūtat drudža sākšanos, lietojot Jums parakstītās zāles, **nekavējoties pastāstiet to savam ārstam**.

Sirdsdarbības traucējumi

Mekinist var izraisīt sirdsdarbības traucējumus vai paasināt jau esošas sirds problēmas (skatīt arī "Sirds slimības" 4. punktā) cilvēkiem, kuri lieto Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sirds slimība. Pirms ārstēšanas uzsākšanas un šo zāļu lietošanas laikā Jūsu ārsts veiks pārbaudes, lai pārlicinātos, ka Jūsu sirds darbojas pilnvērtīgi. Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja jūtat sirdsklauves, paātrinātu vai neregulāru sirdsdarbību vai ja Jums rodas reibonis, nogurums, apreibuma sajūta, elpas trūkums vai kāju pietūkums. Ja nepieciešams, ārsts var izlemt pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm vai izbeigt to pavisam.

Izmaiņas Jūsu ādā, kas var liecināt par jaunu ādas vēzi

Ārsts pārbaudīs Jūsu ādu pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas un regulāri to lietošanas laikā. Ja pamanāt jebkādas izmaiņas savā ādā, lietojot šīs zāles vai pēc ārstēšanas (skatīt arī 4. punktu), **nekavējoties pastāstiet to savam ārstam**.

Acu bojājumi

Šo zāļu lietošanas laikā ārstam jāveic Jums acu izmeklējumi.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja ārstēšanas laikā Jums rodas acu apsārtums un kairinājums, redzes miglošanās, sāpes acīs vai citas redzes izmaiņas (skatīt arī 4. punktu).

Mekinist var izraisīt acu bojājumus, tai skaitā aklumu. Mekinist nav ieteicams, ja jebkad agrāk ir bijis acs vēnas nosprostošanās (tīklenes vēnas oklūzija). Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas sekojoši ar acīm saistīti simptomi: neskaidra redze, redzes zudums vai citas redzes izmaiņas, krāsainu punktu redzēšana vai oreola (izplūdušas kontūras ap priekšmetiem) saskatīšana ārstēšanas laikā. Ja nepieciešams, ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai izbeigt to pavisam.

Aknu darbības traucējumi

Lietojot Mekinist vai Mekinist un dabrafeniba kombināciju, var rasties aknu darbības traucējumi, kas var attīstīties par smagiem stāvokļiem, piemēram, hepatītu un aknu mazspēju, kuru iznākums var būt letāls. Jūsu ārsts Jūs regulāri pārbaudīs. Pazīmes, ka Jūsu aknas varētu nestrādāt pareizi, var ietvert:

- ēstgribas zudumu;
- sliktu dūšu (šķebināšanu);
- vemšanu;
- sāpes Jūsu kuņģī (vēderā);
- Jūsu ādas vai acu baltumu dzeltenu nokrāsu (dzelti);
- tumšas krāsas urīnu;
- Jūsu ādas niezi.

Pastāstiet ārstam pēc iespējas ātrāk, ja Jums rodas jebkurš no šiem simptomiem.

Plaušu vai elpošanas problēmas

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir jebkādi plaušu vai elpošanas traucējumi, tai skaitā apgrūtināta elpošana, bieži kopā ar sausu klepu, elpas trūkumu un nogurumu. Ārsts var nosūtīt Jūs pie speciālista, lai pārbaudītu Jūsu plaušu funkciju, pirms sākat lietot Jums parakstītās zāles.

Muskuļu sāpes

Mekinist var izraisīt muskuļu noārdīšanos (rabdomiolīzi). **Pastāstiet ārstam** pēc iespējas ātrāk, ja Jums rodas jebkurš no šiem simptomiem:

- muskuļu sāpes;
- tumšas krāsas urīns sakarā ar nieru bojājumu.

Ja nepieciešams, ārsts var izlemt pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm vai izbeigt to pavisam.

➔ **Izlasiet informāciju, kas sniegta šīs lietošanas instrukcijas 4. punktā zem virsraksta “Iespējamās smagās blakusparādības”.**

Kuņģa vai zarnu plīsums (perforācija)

Mekinist vai Mekinist un dabrafeniba kombinācijas lietošana var palielināt plīsumu veidošanās risku zarnu sienās. Nekavējoties pastāstiet Jūsu ārstam, ja Jums ir stipras sāpes vēderā.

Nopietnas ādas reakcijas

Cilvēkiem, kuri lieto Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu, ziņots par nopietnām ādas reakcijām. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkādas izmaiņas savā ādā (skatīt 4. punktu par simptomiem, kuri jāzina).

Iekaisuma slimība, kas galvenokārt skar ādu, plaušas, acis un limfmezglus

Iekaisuma slimība, kas galvenokārt skar ādu, plaušas, acis un limfmezglus (sarkoidoze). Biežākie sarkoidozes simptomi var būt klepus, elpas trūkums, limfmezglu pietūkums, redzes traucējumi, drudzis, nogurums, sāpes un pietūkums locītavās, kā arī jutīgs pacēlums uz ādas. Ja jums rodas kāds no šiem simptomiem, pastāstiet par to ārstam.

Imūnās sistēmas traucējumi

Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu retos gadījumos var izraisīt saslimšanu (hemofagocītisku limfohistiocitozi vai HLH), kad imūnsistēma ražo pārāk daudz šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek sauktas par histiocītiem un limfocītiem. Simptomi var ietvert palielinātas aknas un/vai liesu, izsitumus uz ādas, palielinātus limfmezglus, apgrūtinātu elpošanu, noslieci uz zilumu veidošanos, nieru darbības novirzes un sirds darbības problēmas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums vienlaicīgi rodas vairāki simptomi, piemēram, drudzis, pietūkuši limfmezgli, zilumi vai izsitumi uz ādas.

Bērni un pusaudži

Mekinist nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem, jo Mekinist ietekme uz cilvēkiem līdz 18 gadu vecumam nav zināma.

Citas zāles un Mekinist

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm. Sastādiet sarakstu ar Jūsu lietotajām zālēm, lai varētu to parādīt ārstam, medmāsai vai farmaceitam, kad saņemat jaunas zāles.

Mekinist kopā ar uzturu un dzērienu

Ir svarīgi lietot Mekinist tukšā dūšā, jo ēdiens ietekmē šo zāļu uzsūkšanos organismā (skatīt 3. punktu).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Mekinist nav ieteicams lietot grūtniecības laikā.

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Mekinist var nodarīt kaitējumu vēl nedzimušajam bērnam.
- Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, Jums Mekinist lietošanas laikā un vēl vismaz 16 nedēļas pēc tā lietošanas beigām jāizmanto droša kontracepcijas metode.
- Hormonālie kontracepcijas līdzekļi (piemēram, tabletes, injekcijas vai plāksteri), lietojot Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu, var nedarboties tik labi. Jums jāizmanto cita efektīva kontracepcijas metode, lai Jums neiestātos grūtniecība šīs zāļu kombinācijas lietošanas laikā. Konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.
- Ja Mekinist lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Mekinist nav ieteicams lietot, barojot bērnu ar krūti.

Nav zināms, vai Mekinist sastāvdaļas izdalās mātes pienā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt, Jums jāinformē par to ārsts. Mekinist lietošanas laikā nav ieteicams barot bērnu ar krūti. Jūs un Jūsu ārsts izlemsiet, vai Jūs lietosiet Mekinist, vai barosiet bērnu ar krūti.

Fertilitāte - vīriešiem un sievietēm

Mekinist var negatīvi ietekmēt gan vīriešu, gan sieviešu auglību.

Mekinist lietošana kopā ar dabrafenibu: dabrafenibs var neatgriezeniski samazināt auglību vīriešiem. Turklāt, vīriešiem, kuri lieto dabrafenibu, var būt samazināts spermatozoīdu skaits, un viņu spermatozoīdu skaits varētu neatgriezties normālā līmenī pēc tam, kad viņi pārtrauc lietot šīs zāles.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar dabrafenibu, konsultējieties ar savu ārstu par iespējām uzlabot Jūsu izredzes nākotnē radīt bērnus.

Ja Jums ir vēl kādi jautājumi par šo zāļu ietekmi uz auglību, vaicājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Mekinist var izraisīt blakusparādības, kuras var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Izvairieties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas, ja jūtaties noguris vai nespēcīgs, ja Jums ir redzes traucējumi vai ja Jums ir zems enerģijas līmenis. Šīs blakusparādības aprakstītas citos punktos (skatīt 2. un 4. punktu).

Lai saņemtu norādījumus, izlasiet visu šajā instrukcijā sniegto informāciju.

Ja Jums ir kādas neskaidrības, pārrunājiet tās ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Jūsu slimība, simptomi un ārstēšana arī var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Mekinist satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Mekinist

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Cik daudz zāļu lietot

Parastā Mekinist deva, lietojot vai nu vienu pašu, vai kombinācijā ar dabrafenibu, ir viena 2 mg tablete vienu reizi dienā. Ieteicamā dabrafeniba deva, lietojot kombinācijā ar Mekinist, ir 150 mg divas reizes dienā.

Ja Jums rodas blakusparādības, ārsts var izlemt samazināt Jūsu devu.

Nelietojiet Mekinist vairāk, nekā ārsts ieteicis, jo tas var paaugstināt blakusparādību risku.

Kā lietot šīs zāles

Norijiet tableti veselu, uzdzerot pilnu glāzi ūdens.

Lietojiet Mekinist vienu reizi dienā, tukšā dūšā (vismaz 1 stundu pirms ēdienreizes vai 2 stundas pēc ēdienreizes). Tas nozīmē, ka

- pēc Mekinist lietošanas Jums jānogaida vismaz 1 stunda līdz ēšanai vai
- pēc ēšanas Jums jānogaida vismaz 2 stundas līdz Mekinist lietošanai.

Lietojiet Mekinist katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

Ja esat lietojis Mekinist vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Mekinist tablešu, sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu, lai saņemtu ieteikumus. Ja iespējams, parādiet viņiem Mekinist iepakojumu un šo instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Mekinist

Ja devas lietošanas laiks nokavēts par mazāk nekā 12 stundām, lietojiet to, tiklīdz atceraties.

Ja devas lietošanas laiks nokavēts par vairāk nekā 12 stundām, izlaidiet šo devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet lietot tabletes parastajos laikos, kā ierasts.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Mekinist

Lietojiet Mekinist tik ilgi, cik iesaka ārsts. Nepārtrauciet lietot zāles, ja vien to neiesaka darīt ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Kā Jums vajadzētu lietot Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu

- Lietojiet Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu tieši tā, kā ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums ir stāstījis. Nemainiet Jūsu zāļu devu vai nepārtrauciet Mekinist vai dabrafeniba lietošanu, ja vien ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums to nav ieteicis.
- Lietojiet **Mekinist vienu reizi dienā** un lietojiet **dabrafenibu divas reizes dienā**. Tas var būt labs ieradums, lai Jūs lietotu abas zāles katru dienu vienā un tai pašā laikā. Mekinist jālieto **vai nu** kopā ar dabrafeniba rīta devu **vai** dabrafeniba vakara devu. Dabrafeniba devas vajadzētu lietot ar aptuveni 12 stundu intervālu.
- Lietojiet Mekinist un dabrafenibu tukšā dūšā, vismaz vienu stundu pirms ēšanas vai divas stundas pēc tās. Zālēm uzderiet pilnu glāzi ūdens.
- Ja esat aizmirsis lietot Mekinist vai dabrafeniba devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu, un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā:
 - ja tas ir mazāk nekā 12 stundas līdz Jūsu nākamai plānotai Mekinist devai, kas jālieto vienu reizi dienā;
 - ja tas ir mazāk nekā 6 stundas līdz Jūsu nākamai plānotai dabrafeniba devai, kas jālieto divas reizes dienā.
- Ja esat lietojis pārāk daudz Mekinist vai dabrafeniba, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Ja iespējams, paņemiet sev līdz Mekinist tabletes un dabrafeniba kapsulas. Ja iespējams, parādiet viņiem Mekinist un dabrafeniba iepakojumus ar katra lietošanas instrukciju.
- Ja Jums rodas blakusparādības, Jūsu ārsts var izlemt, ka Jums jālieto mazākas Mekinist un dabrafeniba devas. Lietojiet Mekinist un dabrafenibu tieši tā, kā ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums stāstījis.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās nopietnās blakusparādības

Sirds slimības

Mekinist var ietekmēt to, cik labi Jūsu sirds sūknē asinis. Tas vairāk var ietekmēt cilvēkus, kuriem jau ir ar sirdi saistīti traucējumi. Mekinist lietošanas laikā Jūs pārbaudīs, lai konstatētu, vai nav kādu ar sirdi saistītu traucējumu. Pie sirds slimību pazīmēm un simptomiem pieder:

- sajūta, ka ir sirdsklauves vai paātrināta vai neregulāra sirdsdarbība;
- reibonis;
- nogurums;
- apreibuma sajūta;
- elpas trūkums;
- kāju pietūkums.

Pēc iespējas ātrāk **pastāstiet ārstam**, ja Jums rodas jebkurš no šiem simptomiem, neatkarīgi no tā, vai tas parādās pirmo reizi vai pastiprinās.

Paaugstināts asinsspiediens

Mekinist var izraisīt vai paasināt paaugstinātu asinsspiedienu (hipertensiju). Ārstam vai medmāsai jāpārbauda Jūsu asinsspiediens Mekinist terapijas laikā. Ja Jums rodas augsts asinsspiediens, Jūsu asinsspiediens paaugstinās vai ja Jums ir stipras galvassāpes, apreibuma sajūta vai reibonis, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai medmāsu.

Ar asiņošanu saistīti sarežģījumi

Mekinist var izraisīt nopietnus ar asiņošanu saistītus sarežģījumus, it īpaši galvas smadzenēs vai kuņģī. Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai medmāsu un meklējiet medicīnisku palīdzību, ja Jums ir jebkādas neparastas asiņošanas pazīmes, tai skaitā:

- galvassāpes, reibonis vai vājums;
- asiņu vai asins recekļu atklepošana;
- vemšana ar asinīm vai vēmekļi, kas izskatās līdzīgi kafijas biezumiem;
- sarkani vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi.

Acu (redzes) traucējumi

Mekinist var izraisīt ar acīm saistītus sarežģījumus. Mekinist nav ieteicams, ja jebkad agrāk ir bijis acs vēnas nosprostojums (tīklenes vēnas oklūzija). Ārsts var ieteikt acu izmeklēšanu pirms Mekinist lietošanas un tā lietošanas laikā. Ārsts var lūgt Jums pārtraukt lietot Mekinist vai nosūtīt Jūs pie speciālista, ja Jums rodas ar redzi saistītas pazīmes un simptomi, tai skaitā:

- redzes zudums;
- acu apsārtums un kairinājums;
- krāsainu punktu redzēšana;
- oreola (izplūdušas kontūras ap priekšmetiem) saskatīšana;
- neskaidra redze.

Ādas pārmaiņas

Cilvēkiem, kuri lieto Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu, ziņots par nopietnām ādas reakcijām (biežums – nav zināmi). Ja pamanāt jebko no turpmāk minētā:

- sarkanīgi plankumi uz ķermeņa, apļveida vai mērķa formā, ar pūšļiem centrā. Ādas lobīšanās. Čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīm. Šos nopietnos ādas izsitumus var pavadīt drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms);
 - plaši izsitumi, drudzis un palielināti limfmezgli [DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem) sindroms vai zāļu paaugstinātas jutības sindroms];
- ➔ **pārtrauciet lietot zāles un nekavējoties meklējiet ārsta palīdzību.**

Līdz 3 cilvēkiem no 100, kuri lieto Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu var attīstīties atšķirīga veida ādas vēzis, ko sauc par *ādas plakanšūnu karcinomu* (*cuSCC – cutaneous squamous cell carcinoma*). Citiem var attīstīties ādas vēža veids, ko sauc par *bazālo šūnu karcinomu* (*BCC – basal cell carcinoma*). Parasti šīs ādas izmaiņas ir lokālas un tās var likvidēt ķirurģiski, tādējādi ārstēšanu ar Mekinist un dabrafenibu var turpināt bez pārtraukuma.

Daži cilvēki, kuri lieto Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu, var ievērot arī, ka parādījušās jaunas melanomas. Šādas melanomas parasti likvidē ķirurģiski, un ārstēšanu ar Mekinist un dabrafenibu var turpināt bez pārtraukuma.

Jūsu ārsts pārbaudīs Jūsu ādu pirms uzsākat ārstēšanos ar dabrafenibu, pēc tam pārbaudīs to vēlreiz katru mēnesi, kamēr Jūs lietojat dabrafenibu, un 6 mēnešus pēc to lietošanas pārtraukšanas. Tas ir tādēļ, lai konstatētu jebkādu jaunu ādas vēzi.

Jūsu ārsts pārbaudīs arī Jūsu galvu, kaklu, muti un limfmezglus, un Jums regulāri būs jāveic Jūsu krūšu kurvja un vēdera apvidus skenēšana (ko sauc par kompjūtertomoģrafiju). Jums var būt arī jānodod asins paraugi analīzēm. Šīs pārbaudes ir jāveic, lai atklātu jebkura cita vēža, tajā skaitā plakanšūnu karcinomas, attīstību Jūsu ķermenī. Iegurņa izmeklējumi (sievietēm) un anālās atveres izmeklējumi tiek arī ieteikti pirms ārstēšanas un pēc tās pabeigšanas.

Mekinist, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar dabrafenibu, var izraisīt izsitumus vai pinnēm līdzīgus izsitumus. Sekojiet ārsta ieteikumiem, kā rīkoties, lai palīdzētu novērst izsitumu rašanos. Pēc iespējas ātrāk informējiet ārstu vai medmāsu, ja jebkurš no šiem simptomiem rodas pirmo reizi vai pasliktinās.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas smagi ādas izsitumi kopā ar jebkuru no šādiem simptomiem: pūšļi uz ādas, pūšļi vai jēlumi mutē, ādas lobīšanās, drudzis, sejas vai pēdu apakšdaļas apsārtums vai pietūkums.

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas jebkādi ādas izsitumi vai ja Jums ir izsitumi, kas pastiprinās.

Sāpes muskuļos

Mekinist var izraisīt muskuļu noārdīšanos (rabdomiolīzi). Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums rodas jebkāds jauns simptoms vai pastiprinās esošie, tajā skaitā:

- sāpes muskuļos;
- tumšas krāsas urīns nieru bojājuma dēļ.

Ar plaušām vai elpošanu saistīti sarežģījumi

Mekinist var izraisīt plaušu iekaisumu (pneimonītu vai intersticiālu plaušu slimību). Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir jauni vai pieaugoši plaušu vai elpošanas traucējumu simptomi, tai skaitā:

- elpas trūkums;
- klepus;
- nogurums.

Imūnās sistēmas traucējumi

Ja Jums vienlaikus rodas vairāki simptomi, piemēram, drudzis, pietūkuši limfmezgli, zilumi vai izsitumi uz ādas, nekavējoties informējiet ārstu. Tā var būt slimības pazīme, kuras gadījumā imūnsistēma ražo pārāk daudz šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek dēvētas par histiocītiem un limfocītiem, un tas var izraisīt dažādus simptomus (sauktus par hemofagocītisku limfohistiocitozi), skatīt 2. punktu (biežums “reti”).

Iespējamās blakusparādības pacientiem, kuri lieto tikai Mekinist

Blakusparādības, ko jūs varat novērot, lietojot Mekinist vienu pašu, ir sekojošas:

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- asiņošana dažādās ķermeņa vietās, kas var būt viegla vai smaga;
- klepus;
- elpas trūkums;
- caureja;
- slikta dūša, vemšana;
- aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- sausums mutē;
- ādas izsitumi, pinnēm līdzīgi izsitumi, sejas apsārtums, sausa vai niezoša āda (skatīt arī “Ādas pārmaiņas” iepriekš 4. punktā);
- neparasta matu izkrišana vai matu biezuma samazināšanās;
- enerģijas trūkums vai vājuma vai noguruma sajūta;
- plaukstu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- drudzis.

Ļoti biežas blakusparādības, ko var uzrādīt asins analīzes:

- novirzes ar aknām saistītu asins analīžu rezultātos.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- matu folikulu iekaisums ādā;
- nagu bojājumi, piemēram, naga pamatnes pārmaiņas, sāpes nagos, kutikulu infekcija un pietūkums;
- ādas infekcija (celulīts);
- ādas izsitumi ar pūšļiem, kuri pildīti ar strutām (skatīt arī “Ādas pārmaiņas” iepriekš 4. punktā);
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība);
- dehidratācija (zems ūdens vai šķidrums līmenis organismā);
- neskaidra redze;
- pietūkums ap acīm;
- redzes traucējumi (skatīt arī “Acu (redzes) traucējumi” iepriekš 4. punktā);
- izmaiņas tajā, kā sirds sūknē asinis (kreisā kambara disfunkcija) (skatīt arī “Sirds slimības” iepriekš 4. punktā);
- sirdsdarbības ātrums, kas ir zemāks par normālu, un/vai sirdsdarbības ātruma samazināšanās;
- lokalizēts audu pietūkums;
- plaušu iekaisums (pneimonīts vai intersticiāla plaušu slimība);
- mutēs iekaisums vai čūlas mutēs, gļotādas iekaisums;
- ādas apsārtums, sasprēgāšana vai plaisāšana;
- sarkanas, sāpīgas plaukstas un pēdas;
- sejas pietūkums;
- gļotādu iekaisums;
- vājuma sajūta.

Biežas blakusparādības, ko var uzrādīt asins analīzes:

- samazināts eritrocītu skaits (anēmija), ar kreatīna fosfokināzi, enzīmu, kas galvenokārt atrodams sirdī, galvas smadzenēs un skeleta muskuļos, saistītu rādītāju novirzes.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- acs pietūkums šķidrums noplūdes dēļ (horioretinopātija) (skatīt arī “Acu (redzes) traucējumi” iepriekš 4. punktā);
- nervu pietūkums acs mugurējā daļā (papillas tūska) (skatīt arī “Acu (redzes) traucējumi” iepriekš 4. punktā);
- gaismjutīgās membrānas acs mugurējā daļā (tīklenes) atdalīšanās no balstošajiem slāņiem (tīklenes atslāņošanās) (skatīt arī “Acu (redzes) traucējumi” iepriekš 4. punktā);
- acs vēnas nosprostošanās (tīklenes vēnas oklūzija) (skatīt arī “Acu (redzes) traucējumi” iepriekš 4. punktā);
- sirds sūknē asinis mazāk efektīvi, kas izraisa elpas trūkumu, izteiktu nogurumu un potīšu un kāju pietūkumu (sirds mazspēja);
- plīsums (perforācija) kuņģī vai zarnās;
- zarnu iekaisums (kolīts);
- muskuļu noārdīšanās, kas var izraisīt sāpes muskuļos un nieru bojājumu (rabdomiolīze).

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Blakusparādības, ja Mekinist un dabrafenibs tiek lietoti kopā

Ja esat lietojis Mekinist un dabrafenību kopā, Jums var rasties jebkāda no iepriekš uzskaitītajām blakusparādībām, kaut gan to biežums var mainīties (pieaugt vai samazināties).

Jums var rasties arī **papildu blakusparādības sakarā ar dabrafeniba lietošanu** tajā pašā laikā, kad Mekinist; tās norādītas turpmāk esošajā sarakstā.

Pastāstiet ārstam pēc iespējas ātrāk, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem vai nu pirmo reizi vai ja tie pasliktinās.

Lūdzu, izlasiet dabrafeniba lietošanas instrukcijā sīkāku informāciju par blakusparādībām, kas var rasties, ja lietojat šīs zāles.

Blakusparādības, ko Jūs varat novērot, lietojot Mekinist kombinācijā ar dabrafenibu, ir šādas:

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- deguna un rīkles iekaisums;
- pavājināta ēstgriba;
- galvassāpes;
- reibonis;
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- viegla vai nopietna asiņošana dažādās ķermeņa vietās (hemorāģija);
- klepus;
- sāpes vēderā;
- aizcietējums;
- caureja;
- slikta dūša (šķebināšana); vemšana;
- izsitumi, sausa āda, nieze, ādas apsārtums;
- sāpes locītavās, muskuļu sāpes vai sāpes rokās vai kājās;
- muskuļu spazmas;
- enerģijas trūkums, vājuma sajūta;
- drebuļi;
- plauktu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- drudzis;
- gripai līdzīga slimība.

Ļoti biežas blakusparādības, ko var konstatēt, veicot asins analīzes:

- izmainīti aknu darbības rādītāji.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnizvades sistēmas infekcija;
- ādas bojājumi, tai skaitā ādas infekcija (celulīts), ādas matu folikulu iekaisums (folikulīts), nagu bojājumi, piemēram, naga pamatnes pārmaiņas, sāpes nagos, kutikulu infekcija un pietūkums, ādas izsitumi ar pūšļiem, kuri pildīti ar strutām, ādas plakanšūnu karcinoma (ādas vēža veids), papilomas (ādas audzēja veids, kas parasti nav kaitīgs), kārpām līdzīgi izaugumi, paaugstināta ādas jutība pret sauli (skatīt iepriekš “Ādas pārmaiņas” iepriekš 4. punktā);
- dehidratācija (zems ūdens vai šķidrums līmenis organismā);
- neskaidra redze, redzes traucējumi, acs iekaisums (uveīts);
- sirds sūknē asinis mazāk efektīvi;
- pazemināts asinsspiediens (hipotensija);
- lokāls audu pietūkums;
- elpas trūkums;
- sausums mutē;
- mutes iekaisums vai čūlas mutes dobumā, gļotādas iekaisums;
- aknei līdzīgas problēmas;
- ādas virsējā slāņa biezuma palielināšanās (hiperkeratoze), biezas, zvīņojošas vai sasprēgājušas ādas laukumus (aktīniskā keratoze), ādas sasprēgāšana vai plaisāšana;
- pastiprināta svīšana, svīšana naktīs;
- neparasta matu izkrišana vai matu biezuma samazināšanās;
- plauktu un pēdu ādas apsārtums un pietūkums;
- zemādas tauku slāņa iekaisums (panikulīts);
- gļotādas iekaisums;
- sejas pietūkums.

Biežas blakusparādības, ko var konstatēt, veicot asins analīzes:

- samazināts balto asins šūnu skaits;
- samazināts eritrocītu (anēmija), trombocītu (šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt), un noteikta veida leukocītu skaits asinīs (leikopēnija);
- zems nātrija (hiponatriēmija) vai fosfātu (hipofosfatēmija) līmenis asinīs;
- paaugstināts cukura līmeni asinīs;
- paaugstināts kreatīna fosfokināzes, enzīma, kas galvenokārt atrodams sirdī, galvas smadzenēs un skeleta muskuļos, līmenis;
- paaugstināts dažu vielu (enzīmu), ko ražo aknas, līmenis.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- jauna ādas vēža veidošanās (melanoma);
- ādas izaugumi;
- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība);
- izmaiņas acīs, tai skaitā acu pietūkums, kuru izraisījusi šķidrums noplūde (horioretinopātija), pret gaismu jutīgas membrānas acu aizmugurē (tiklene) atdalīšanās no acs slāņiem (tiklenes atslāņošanās) un pietūkums ap acīm;
- sirdsdarbības ātrums, kas ir zemāks par normālu, un/vai sirdsdarbības ātruma samazināšanās;
- plaušu iekaisums (pneimonīts);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- zarnu iekaisums (kolīts);
- nieru mazspēja;
- nieru iekaisums;
- iekaisuma slimība, kas galvenokārt skar ādu, plaušas, acis un limfmezglus (sarkoidoze).

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- plīsums (perforācija) kuņģī vai zarnās.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- sirds muskuļa iekaisums (miokardīts), kas var izraisīt elpas trūkumu, drudzi, sirdsklauves un sāpes krūtīs;
- iekaisusi, plēkšņaina āda (eksfoliatīvais dermatīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālo ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Mekinist

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles etiķetes un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Turēt pudeli cieši aizvērtu ar iekšpusē ievietotu desikantu (neliels cilindrisks iesaiņojums).

Pēc atvēršanas pudeli var glabāt 30 dienas temperatūrā, kas nepārsniedz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Mekinist satur

- Aktīvā viela ir trametinibs. Katra apvalkotā tablete satur trametiniba dimetilsulfoksīdu, kas atbilst 0,5 mg vai 2 mg trametiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tablete: mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze (E460), hipromeloze (E464), kroskarmelozes nātrijs sāls (E468), magnija stearāts (E470b), nātrijs laurilsulfāts un koloidāls silīcija dioksīds (E551).
 - Apvalks: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), polietilēnglikols, dzeltenais dzelzs oksīds (E172) (0,5 mg tabletēm), polisorbāts 80 (E433) un sarkanais dzelzs oksīds (E172) (2 mg tabletēm).

Mekinist ārējais izskats un iepakojums

Mekinist 0,5 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, modificēti ovālas, abpusēji izliektas, ar uzņēmuma logotipa iespaidumu vienā pusē un “TT” otrā pusē.

Mekinist 2 mg apvalkotās tabletes ir sārtas, apaļas, abpusēji izliektas, ar uzņēmuma logotipa iespaidumu vienā pusē un “LL” otrā pusē.

Apvalkotās tabletes ir ievietotas pudelē no necaurspīdīgas plastmasas baltā krāsā ar vītņotu plastmasas vāciņu. Vienā pudelē ir 7 vai 30 tabletes.

Pudelēs ir arī silikagela desikants nelielā cilindriskā iesaiņojumā. Desikantam jāpaliek pudelē, un to nedrīkst ēst.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.